

Recomendaciones  
CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS  
para el seguimiento del  
paciente pediátrico  
infectado por el Virus  
de la Inmunodeficiencia  
Humana (VIH).

Junio de 2009

Edita y distribuye:  
© MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL  
Centro de Publicaciones  
Paseo del Prado, 18. 28014 Madrid

NIPO en línea: 840-09-062-8  
NIPO CD: 840-09-064-9  
NIPO papel: 840-09-063-3  
D.L.: M-44151-2009

Imprime: DIN Impresores, S.L.  
Cabo Tortosa, 13-15. Pol.Ind Borondo - 28500 - Arganda del Rey (Madrid)

# Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Junio de 2009

Este documento está avalado por el consejo asesor del Plan Nacional Sobre el Sida

CEVIHP: Grupo Colaborativo Español de VIH Pediátrico

SEIP: Sociedad Española de Infectología Pediátrica

AEP: Asociación Española de Pediatría

SPNS: Secretaría del Plan nacional sobre el Sida



GOBIERNO  
DE ESPAÑA    MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y POLÍTICA SOCIAL





# Panel

## Coordinadores:

- P. Soler-Palacín. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- L. Ciria Calavia. Servicio de Pediatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.
- R. Polo Rodríguez. Secretaría del Plan Nacional sobre el sida. Ministerio de Sanidad y Política Social. Madrid.

## Redactores (por orden alfabético):

- José Antonio Couceiro Gianzo. Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Xeral Vigo. Vigo.
- M<sup>a</sup> Isabel de José Gómez. Médico Adjunto Pediatría. Servicio de Infecciones. Hospital Universitario La Paz. Madrid.
- Pilar Díaz Sanchez. Socióloga. Trabajadora Social del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- Claudia Fortuny Guasch. Médico Adjunto Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Barcelona.
- Raúl González Montero. Regional Pediatric HIV Care and Treatment Advisor Pan American Health Organization. Washington DC, USA.
- Maribel González Tomé. Médico Adjunto de la Sección de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
- Dolores Gurbindo Gutiérrez. Jefe de Sección Inmunopediatría. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.
- Juan Antonio León Leal. Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
- Pablo Martín Fontelos. Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Carlos III. Madrid.
- Andrea Martín Nalda. Médico Adjunto de la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- M.<sup>a</sup> José Mellado Peña. Médico Adjunto de Pediatría. Hospital Carlos III. Madrid.
- David Moreno-Pérez. Médico Adjunto de la Unidad de Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.
- Carmen Muñoz-Almagro. Médico Adjunto Microbiología. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Barcelona.
- M.<sup>a</sup> Ángeles Muñoz-Fernández. Jefe del Laboratorio de Inmunobiología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

- Antonio Mur Sierra. Jefe de Sección de Neonatología. Hospital del Mar. Barcelona.
- María Luisa Navarro. Médico Adjunto. Sección de Infectología Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.
- Antoni Noguera Julian. Médico Adjunto Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Barcelona.
- Antonio Payà Panadés. Jefe de Sección de Obstetricia. Hospital del Mar. Barcelona.
- José Tomás Ramos Amador. Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital de Getafe. Madrid.
- Pablo Rojo Conejo. Médico Adjunto de la Sección de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre, Madrid.
- Jesús Saavedra-Lozano. Médico Adjunto. Sección de Infectología Pediátrica. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.
- Elena Seoane Reula. Inmunóloga. Servicio de Alergia del Hospital 12 de Octubre

# Índice

<b>1. Abreviaturas</b>	11
<b>2. Introducción</b>	13
<b>3. Objetivos de las recomendaciones</b>	15
<b>4. Primera visita del niño con infección por el VIH</b>	17
<b>5. Seguimiento de la infección por el VIH</b>	21
5.1. Clínico	21
5.2. Inmunoviológico	23
5.3. Control de la adherencia al tratamiento antirretroviral	31
<b>6. Nutrición y estilo de vida</b>	37
<b>7. Inmunizaciones en el niño infectado por el VIH</b>	41
<b>8. Despistaje de infecciones oportunistas e indicaciones de profilaxis primaria</b>	49
<b>9. Seguimiento neurológico</b>	59
<b>10. Seguimiento psicológico y psiquiátrico</b>	63
<b>11. Seguimiento de la patología ocular</b>	67
<b>12. Seguimiento bucodental</b>	69
<b>13. Seguimiento respiratorio</b>	71
<b>14. Seguimiento cardiovascular</b>	75
<b>15. Seguimiento gastrointestinal.</b>	77
<b>16. Seguimiento hepático</b>	81
<b>17. Seguimiento renal</b>	85
<b>18. Seguimiento endocrinológico</b>	91
<b>19. Seguimiento osteoarticular</b>	97
<b>20. Seguimiento hematológico</b>	99
<b>21. Seguimiento dermatológico</b>	105
<b>22. Seguimiento metabólico</b>	111
<b>23. Seguimiento ginecológico</b>	117
<b>24. Detección de situaciones sociales de riesgo</b>	121
<b>25. Referencias</b>	123
<b>26. Tablas, figuras y algoritmos</b>	141
<b>27. Anexos</b>	161





# 1. Abreviaturas

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADN	Ácido desoxiribonucleico
AN	Inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de nucleótido o nucleósido
ARN	Ácido riblonucleico
ARVs	Fármacos antiretrovirales
ATV	Atazanavir
AUC	Área bajo la curva
BCG	Bacilo de Calmette-Guerin
CCV	Citología cérvico-vaginal
CDC	Centers for disease control and prevention
CID	Coagulación intravascular diseminada
CMV	Citomegalovirus spp
CV	Carga viral
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DMO	Densitometría ósea
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
ECV	Enfermedad cardiovascular
EFV	Efavirenz
ETS	Enfermedad de transmisión sexual
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FDA	Food and drug association
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
GI	Gastrointestinal
Hib	Haemophilus influenzae
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IDV I	Indinavir
IGRA	Interferon-gamma release assay
IMC	Índice de masa corporal
IN	Inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de nucleótido
IO	Infección/es oportunistas
IQ	Cociente inhibitorio
IRA	Insuficiencia renal aguda
IRC	Insuficiencia renal crónica
LPV	Lopinavir
MAC	Mycobacterium avium complex
MenC	Meningococo C

MM	Manifestaciones mucocutáneas
MNT	Micobacterias no tuberculosas
MTF	Monitorización terapéutica de fármacos
NFV	Nelfinavir
NIC	Neoplasia cervical intraepitelial
NIL	Neumonía intersticial linfoide
NVP	Nevirapina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PCV7	Vacuna antineumocócica heptavalente
PPV23	Vacuna antineumocócica 23-valente
PTT	Púrpura trombocitopénica trombótica
RTV	Ritonavir
SHU	Síndrome hemolítico-urémico
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SNC	Sistema nervioso central
SQV	Saquinavir
SRIS	Síndrome de reconstitución inmune
SRP	Sarampión, rubéola, parotiditis
SRPV	Sarampión, rubéola, parotiditis, varicela
TAR	Tratamiento antiretroviral
TARGA	Tratamiento antiretroviral de gran actividad
TBC	Tuberculosis
TC	Tomografía computerizada
TDF	Tenofovir DF
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TMP/SMX	Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol)
TPV	Tipranavir
VCT	Valor calórico total
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHS	Virus Herpes simplex
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VP	Valoración psiquiátrica
VPH	Virus del papiloma humano
ZDV	Zidovudina

## 2. Introducción

En los últimos años hemos asistido a importantes avances en relación a la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La introducción de nuevos fármacos antirretrovirales (ARVs) en el arsenal terapéutico y la combinación de estos fármacos, ha supuesto una mejora del pronóstico, reduciendo el riesgo de progresión de la enfermedad y con ello la mortalidad asociada a la misma.

Han transcurrido más de 25 años desde la descripción de los primeros casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida) en niños y tenemos un mejor conocimiento de la enfermedad, de su historia natural, así como de la importancia de la profilaxis de las infecciones oportunistas y del tratamiento antirretroviral (TAR). Sin embargo, no hay ninguna guía de práctica clínica que determine y consensue los conocimientos actuales, para establecer cuál ha de ser el seguimiento y control que debe realizarse a los pacientes pediátricos infectados por el VIH. Existen, no obstante, excelentes publicaciones, guías y revisiones, en relación al diagnóstico, la prevención de la transmisión vertical, la profilaxis y tratamiento de las infecciones oportunistas y del TAR, de las complicaciones, del dolor, etc.

A pesar de que el número de pacientes pediátricos con infección VIH, se prevé disminuya en los próximos años, debido a la aplicación universal de las medidas de prevención de la transmisión vertical, el incremento de la edad de los mismos así como de los pacientes infectados procedentes de otras zonas geográficas (África, Asia y América Central y del Sur) con una elevada prevalencia de infección por el VIH, determinan la necesidad de disponer de una Guía para el Seguimiento y Control de los Niños y Adolescentes que viven con el VIH, con el fin de asegurar una atención de alta calidad.

El presente documento pretende ser Guía adaptada al conocimiento actual y a los recursos diagnósticos disponibles, para incluirla dentro de los documentos de consenso del Plan Nacional del Sida del Ministerio de Sanidad y Política Social. Han colaborado en su elaboración el grupo Colaborativo Español para la infección VIH Pediátrica (CEVIHP) de nuestro país, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) dentro de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Política Social, con la participación de médicos pediatras y de otras especialidades, psicólogos, enfermeras y trabajadores sociales.



### 3. Objetivos de la guía

Realizar una revisión de la evidencia actual disponible sobre las bases y modos de actuación en relación al seguimiento de los niños y adolescentes infectados por VIH.

Este documento pretende proporcionar una interpretación de la evidencia disponible en pediatría, y debido a la falta de evidencias publicadas, en determinados aspectos refleja la opinión del comité encargado de su elaboración.

### Recomendaciones basadas en la evidencia

Se han revisado los datos científicos y trabajos pediátricos publicados o comunicados en los últimos años. Se analizaron resultados de ensayos clínicos finalizados, estudios de metaanálisis, guías pediátricas de tratamiento de VIH en la red, revisiones de series pediátricas y estudios de cohortes. Se utilizaron las bases de datos: Medscape Medline Search, Entrez-Pub-Med, Grateful Med V26.3, Med Web Plus Subjects, empleando palabras de búsqueda: children, infants, HIV, AIDS, antiretrovirals, guidelines, CD4, viral load y follow-up.

La metodología empleada ha consistido, fundamentalmente, en las recomendaciones de elaboración de guías basadas en la evidencia, con adaptación del modelo sugerido por la IDSA (Infectious Disease Society of America)<sup>(1)</sup>, y empleado en la elaboración de otras guías de VIH en pediatría<sup>(2,3)</sup>. Según el tipo de estudio se han clasificado los niveles de evidencia en 3 grupos (Tabla 1).

**Tabla 1 – Clasificación de los niveles de evidencia científica**

- A** Estudios y/o ensayos clínicos aleatorizados y controlados
- B** Estudios de cohorte o de casos y controles
- C** Opinión de expertos, basada en experiencia clínica o estudios descriptivos

\* Adaptado de referencia<sup>(1)</sup>



## 4. Primera visita del niño con infección por el VIH<sup>(4,5)</sup>

La infección por el VIH es una enfermedad crónica con manifestaciones clínicas e implicaciones psicosociales diversas. Los niños infectados por el VIH precisan por tanto una atención multidisciplinaria que implique a una diversidad de profesionales de la salud incluyendo entre ellos pediatras, subespecialistas pediátricos, enfermeras, psiquiatras, psicólogos, dentistas, trabajadores sociales y a sus cuidadores. El primer responsable de los cuidados, debe servir entonces como coordinador de una serie de servicios cruciales para el manejo de estos niños en el contexto de la familia, asegurando el mantenimiento de la salud y la prevención de la enfermedad.

La evaluación inicial del paciente pediátrico infectado por el VIH debe incluir una historia clínica completa (Tabla 2), un examen físico exhaustivo, una evaluación del estado del desarrollo del paciente, datos de comportamiento y salud mental, así como pruebas de laboratorio basales (Tabla 3).

Una evaluación completa permite al clínico estadiar al niño clínica, inmunológica y virológicamente, y determinar la necesidad de intervenciones terapéuticas o profilácticas. (Tablas de clasificación clínica, inmunológica y clínico-inmunológica del paciente según criterios definidos por los CDC, en menores de 13 años Tablas 4, 5 y 6).

La evaluación inicial también debe incluir una valoración de la adaptación de la familia al diagnóstico así como del conocimiento y comprensión de la infección por el VIH. Además debe ser el comienzo de un diálogo con el niño y la familia acerca de un amplio conjunto de aspectos sociales y psicológicos con implicaciones en el cuidado integral del niño.

### Historia clínica

En la historia clínica del paciente deben constar los datos médicos significativos de ambos padres y otros miembros de la familia, del embarazo (exposición a ARVs, tóxicos, coinfecciones, edad gestacional), parto (tipo de parto, rotura de membranas, profilaxis intraparto) y periodo neonatal (somatometría: peso, talla, perímetro cefálico del recién nacido (RN), profilaxis post-natal de la transmisión vertical, manifestaciones clínicas o complicaciones médicas) en todos los pacientes infectados por el VIH por transmisión vertical, e información sobre otros posibles factores de riesgo como transfusiones de hemoderivados, adicción a drogas y actividad sexual en aquellos casos en los que se desconoce la vía de infección.

Deberemos recoger además todas las complicaciones previas asociadas al VIH (que permitirán definir el estadio clínico de la infección VIH) y no relacionadas con la infección que haya presentado el paciente, así como su desarrollo ponderoestatural y neurocognitivo.

La historia inicial también debería servir para evaluar las capacidades adquiridas y la salud mental, de los cuidadores y del niño. Se debe obtener una historia social completa y desarrollar un perfil familiar para programa asistencia apropiada y valorar la necesidad de servicios de apoyo<sup>(4)</sup>.

## Examen físico

El examen físico debe incluir siempre la talla y peso y además, desde el nacimiento hasta los 3 años de edad, el perímetro craneal. El objetivo es conseguir una completa valoración del crecimiento y del estado nutricional. Es importante el examen exhaustivo en busca de la posible afectación de un órgano o sistema orgánico específico, e identificar además si el niño presenta signos o síntomas relacionados con la infección por el VIH o con una infección oportunista intercurrente. No debe olvidarse incluir el estadiaje de maduración sexual de Tanner y la historia menstrual en las/los pre y adolescentes. A todos los pacientes se les realizará un examen neurológico y una valoración neuropsicológica completas o, al menos, un cribaje simplificado con el fin de remitir a aquellos niños, con cribaje anormal para valoración especializada.

## Pruebas de laboratorio

Las pruebas diagnósticas que se proponen para la evaluación inicial permiten al clínico obtener datos basales inmunológicos y virológicos (recuentos de linfocitos T CD4, CD8 y cuantificación de ARN del VIH en plasma o “carga viral” (CV)), valorar la implicación de sistemas orgánicos (hemograma con recuento diferencial, bioquímica sanguínea, test de función renal y hepática, perfil lipídico, análisis de orina y radiografía de tórax), y determinar la exposición a infecciones adquiridas por transmisión vertical y patógenos potencialmente oportunistas (serologías a citomegalovirus, toxoplasmosis, sífilis, varicela, hepatitis A (VHA), B (VHB) y C (VHC)). Se debe realizar una prueba de tuberculina en todos los mayores de 1 año de edad y en todos aquellos niños en los que se sospecha una exposición a un adulto con una tuberculosis (TBC) activa.



## Decisiones terapéuticas y profilácticas

La valoración del crecimiento y estado nutricional nos pueden indicar la necesidad de intervenciones dietéticas ajustadas.

La comprobación del estado vacunal exigirá en algunas ocasiones completar las inmunizaciones de acuerdo con las recomendaciones actualizadas (capítulo 7).

Las indicaciones de estudio y profilaxis de infecciones oportunistas asociadas al VIH se describen con detalle en el capítulo 8.

Es indispensable conocer y aplicar las recomendaciones para el inicio de la terapia antirretroviral (ver “Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana”)<sup>(6)</sup>. En ocasiones, como el caso de niños inmigrantes o adoptados, puede haberse iniciado un tratamiento antirretroviral y procede valorar la pertinencia del cambio de terapia según las recomendaciones al respecto. Algunas veces los niños y/o las familias precisan un entrenamiento avanzado para asegurar la adherencia adecuada. La CV y recuento de linfocitos T CD4 deben determinarse mensualmente. Si se consigue la supresión viral, las evaluaciones virológicas e inmunológicas, así como la monitorización analítica para toxicidad (incluyendo hemograma completo, test de función hepática y perfil lipídico) podrán realizarse cada 3 meses. Los menores de un año o aquellos casos en los que se objetiva un deterioro en la situación clínica pueden requerir una evaluación más frecuente<sup>(5)</sup>.

**Recomendaciones.**

- Los niños infectados por el VIH precisan una atención multidisciplinaria (Nivel de evidencia C).
- En la primera visita se debe realizar una historia clínica detallada, un examen físico y mental completo, y las pruebas de laboratorio pertinentes (Nivel de evidencia C).
- La evaluación inicial debe permitir el estadiaje clínico, inmunológico y virológico del niño (Nivel de evidencia C).
- En este momento debemos valorar ya la necesidad de intervenciones terapéuticas y profilácticas (Nivel de evidencia C).
- Debe ponderarse la adaptación inicial de la familia al diagnóstico e iniciar el seguimiento del grado de conocimiento y comprensión de la infección (Nivel de evidencia C).

# 5. Seguimiento de la infección por el VIH

## 5.1. Clínico

Los aspectos más relevantes del seguimiento clínico comprenden cuidados médicos generales, monitorización de la progresión de la infección por el VIH, tratamiento de la infección por el VIH, profilaxis de infecciones oportunistas (IO), evaluación de la salud mental y su tratamiento, y educación y apoyo tanto para el paciente como para la familia.

### Cuidados médicos generales

Los cuidados rutinarios de la salud no difieren de los que deben ser facilitados a todos los niños. Incluyen una actualización de la historia clínica, la evaluación del crecimiento, nutrición, desarrollo, y salud mental; las inmunizaciones; la evaluación y manejo de las enfermedades intercurrentes; la guía anticipatoria para la prevención de la enfermedad; las revisiones dentales; y valoración de la visión y audición.

La valoración secuencial del crecimiento y del desarrollo físico son de particular importancia: deberemos determinar la presencia de retraso ponderostatural, retraso puberal, trastornos metabólicos u obesidad en cada caso concreto.

- **Inmunizaciones (ver capítulo 7).**
- **Salud mental (ver capítulos 9 y 10).**
- **Monitorización de la progresión de la infección por el VIH**

Todos los niños deben ser evaluados por órganos y sistemas en intervalos regulares para discriminar enfermedades mediante una historia clínica amplia y un examen físico completo.

Es recomendable realizar un seguimiento clínico más estrecho en los niños menores de 1 año, por el mayor riesgo de progresión y el menor valor predictivo de los linfocitos CD4 y de la CV. Los controles deben realizarse cada 1-2 meses con el objetivo de identificar la posibilidad de progresión rápida de la enfermedad.

Aunque en niños mayores las manifestaciones clínicas pueden tener un menor valor predictivo para determinar la evolución de la infección por el VIH, que el recuento-porcentaje de linfocitos CD4 o la CV, son de fácil y rápida obtención, por lo que siempre deben ser tenidas en cuenta

Algunas pruebas pueden revelar una evidencia de enfermedad antes del desarrollo de los síntomas relacionados con alguno de los órganos. Los controles organoespecíficos se detallan en los correspondientes capítulos.

- **Monitorización clínica del paciente.**

Aunque las manifestaciones clínicas pueden variar considerablemente, la rápida progresión de la enfermedad durante el primer año y durante las etapas tempranas de la infancia, obliga a mantenerse alerta sobre aquellas más comunes en este grupo de edad como son la detención del crecimiento y/o la pérdida de peso, las neumonías por *Mycobacterium tuberculosis* o *Pneumocystis jiroveci*, la encefalopatía, las infecciones graves recurrentes y las diarreas. En los niños mayores pueden ser más habituales el retraso del crecimiento, las infecciones recurrentes, la neumonía intersticial linfoide, la infiltración parotídea o la dermatitis. Entre los niños que comienzan TAR de gran actividad (TARGA) partiendo de cifras de  $CD4 < 200$ , especialmente si éstas se han mantenido durante mucho tiempo y si asocian además cargas virales elevadas, debe considerarse la posibilidad de que puedan presentar un síndrome de reconstitución inmune.

- **Monitorización de la respuesta al tratamiento de la infección por el VIH**

La prescripción de TAR exige estar ampliamente familiarizados con las características de estos fármacos; su modo de empleo, toxicidad potencial, e interacciones medicamentosas. Un aspecto fundamental del seguimiento de los niños infectados por el VIH es la monitorización rutinaria de la respuesta al TAR, así como de la adherencia a la medicación y de la posible interacción con la medicación intercurrente.

- **Profilaxis de infecciones oportunistas (ver capítulo 8).**

- **Apoyo psicosocial: educación y apoyo del paciente y la familia:**

**a) Soporte y educación de los niños infectados por VIH.** A medida que los niños infectados por el VIH se hacen mayores, es importante implicarles en su propio seguimiento médico y psicosocial, a través de un diálogo ininterrumpido sobre cómo la infección por el VIH afecta a su salud y el porqué se realizan determinadas intervenciones. La implicación del niño en la decisión del régimen de tratamiento también mejora la adherencia. Cuando el niño alcance un nivel de desarrollo que le permita com-

prender la información se debe estimular a las familias para revelar la situación de infección al niño. Muchas familias pueden no estar dispuestas o preparadas para dirigir la cuestión de la revelación y requieren apoyo mientras inician un diálogo abierto con sus hijos. Cuando el paciente alcanza la adolescencia la información del diagnóstico debe estar resuelta para prevenir la transmisión secundaria de la infección.

**b) Cuidados centrados en la familia: valoración familiar, apoyo, y educación.** En general, el VIH afecta a más de un miembro de la misma familia e interfiere significativamente en su vida. Todos los miembros de la familia suelen estar profundamente afectados por el cuidado de un niño con una enfermedad crónica, especialmente cuando su tratamiento es complejo, se precisa medicación diaria, y existe un estigma social significativo asociada a la misma. Es imperativo reconocer y dirigir las necesidades psicológicas y sociales de todos los familiares para que consigan el máximo bienestar médico y emocional.

### **Recomendaciones.**

- El seguimiento clínico comprende los cuidados médicos generales, la monitorización de la progresión de la enfermedad por VIH, el tratamiento de la infección VIH, la profilaxis de las IO, la evaluación de la salud mental y su tratamiento, y la educación y apoyo tanto para el paciente como para la familia. (Nivel de evidencia C).

## 5.2. Inmunoviroológico

Los linfocitos CD4 y la CV son los dos mejores marcadores inmunoviroológicos predictivos de progresión de la infección por el VIH en niños y de respuesta al TAR utilizado y deben ser controlados, al menos, cada 3-4 meses<sup>(7,8)</sup>.

### Parámetros inmunológicos

#### Linfocitos T CD4

El principal efecto de la infección por el VIH es una progresiva pérdida del número de linfocitos CD4 en sangre periférica y tejidos linfoides<sup>(9)</sup>. Sin tratamiento, el mayor descenso de CD4 sucede en el primer año de vida (250 células/mm<sup>3</sup>/año), disminuyendo entre 1 y 6 años (73 células/mm<sup>3</sup>/año). A partir de los 6 años la disminución es similar a la de adultos (60 células/mm<sup>3</sup>/año).

Además, la infección por el VIH se caracteriza por una alteración en la homeostasis de las células T, lo que conlleva una inversión del cociente de células CD4/ CD8 hasta etapas avanzadas de la infección donde acontece una pérdida de ambos tipos de linfocitos<sup>(10,11)</sup>.

El valor predictivo, en la historia natural de la enfermedad, de los linfocitos CD4 y de la CV es menor en recién nacidos y niños pequeños, debido al solapamiento en los primeros meses de vida entre progresores rápidos y lentos. Las variaciones en el número total de linfocitos en la infancia hacen que hasta la edad de 6 años sea más útil el empleo de % CD4 para monitorizar la infección<sup>(2,3)</sup>. De todos modos, si el recuento absoluto de linfocitos totales es menor de 3.000 se debe ser cauto en su interpretación. El número total de linfocitos y el valor absoluto de CD4 son marcadores importantes de la progresión clínica y deben utilizarse prioritariamente en niños mayores de 6 años<sup>(8)</sup>. Un porcentaje bajo de CD4 es un marcador pronóstico de progresión, aunque no hay un punto de corte de evolución a sida o muerte definido, especialmente en niños menores de un año en los que, además, el riesgo de progresión a sida independientemente del estadio inmunológico considerado es superior que en los niños de mayor edad<sup>(8,12,13)</sup>.

Con el TARGA, se observa un incremento mantenido de CD4 (14). Estos cambios cuantitativos están acompañados de cambios cualitativos en la respuesta inmune y disminución del riesgo de IO<sup>(15)</sup>.

## Parámetros virológicos

### Carga Viral

La medida de la CV se expresa en logaritmo en base 10 ( $\text{Log}_{10}$ ) y se puede realizar por diferentes métodos aprobados por la FDA. Se deben considerar los diferentes límites de detección para cada método y que los resultados absolutos de CV en una muestra puede diferir en más de 0.3  $\text{Log}_{10}$  según la prueba utilizada<sup>(16)</sup>. Además, difieren las unidades de medida: las medidas de Roche (Cobas Amplicor HIV-1 y Cobas TaqMan HIV-1) se refieren en copias/ml con un límite de detección de 50 copias/ml si se procesan 500  $\mu\text{l}$  de plasma. Las medidas de BioMerieux Nuclisens (HIV-1 QT y EasyQ HIV-1) son en UI/ml y su límite de detección se estima en 700 UI/ml al procesar 500  $\mu\text{l}$  de plasma. Por último las medidas de Bayer (Versant HIV-1 RNA 3) se refieren en copias/ml y tiene una sensibilidad de 80 copias/ml si se procesa 1 ml de plasma. Debido a la variabilidad de las diferentes técnicas es importante realizar el seguimiento de la CV con un único método. Actualmente el diseño de todas las pruebas es adecuado para la medida de todos los subtipos de VIH-1 a excepción de los subtipos O<sup>(17)</sup>.

**a) Carga viral en la historia natural de la enfermedad.** Los niños infectados por transmisión vertical tienen CV más altas y durante más tiempo que los adultos, en los primeros años de vida. Esta falta de control de la CV es reflejo de la inmadurez inmunológica del niño y del mayor número de células susceptibles a la infección. La CV en la historia natural de la infección, suele ser baja al nacimiento ( $<10.000$  copias/ml), aumenta a los 2 meses de edad y disminuye lentamente en ausencia de tratamiento<sup>(18,19)</sup>. Esta disminución es mayor durante los primeros 12-24 meses de vida ( $0,6 \log_{10}/\text{año}$ ) y más lenta posteriormente ( $0,3 \log_{10}/\text{año}$ )<sup>(10)</sup>. Durante el primer año de vida, debido a la falta de estabilización de la CV, ésta tiene moderado valor como marcador predictivo de progresión y muerte. Estudios realizados han mostrado que en el menor de 1 año el riesgo de progresión de la enfermedad es superior al 10% para cualquier valor de CV (Tabla 7)<sup>(2,3)</sup>. En niños mayores, CV  $>250.000$  copias/ml se asocian con mayor riesgo de progresión y mortalidad, en especial si el % T CD4 es  $<15\%$ <sup>(12,20)</sup>. El riesgo probable de progresión clínica a sida o muerte a los 6 y 12 meses en niños con infección por el VIH no tratados o en monoterapia según el % T CD4, la CV y la edad del niño se puede estimar en la página [www.pentatrials.org](http://www.pentatrials.org) (Tabla 7) Se trata de una aproximación que se debe realizar con cautela y repetirla para obviar el error al introducir algún dato. El riesgo de progresión se expresa como un porcentaje bastante fidedigno en los niños entre 2 y 12 años, en lactantes y niños mayores el dato puede no ser tan exacto.

Debido a la asociación de la CV con la progresión de la enfermedad, es recomendable disponer tan pronto como sea posible de una cuantificación de la CV, realizando seguimiento de la misma cada 3-4 meses. En los menores del año, por el mayor riesgo de progresión y el menor valor predictivo de la CV, es recomendable realizar un seguimiento más estrecho, realizando la determinación de la CV cada 1-2 meses con el objetivo de identificar la posibilidad de progresión rápida de la enfermedad.

**b) Carga viral tras TAR.** El objetivo del TAR es obtener una supresión completa de la CV por debajo de los límites de detección de los métodos actuales. Antes de iniciar el TAR es recomendable disponer de dos medidas de CV para minimizar el efecto de la variabilidad biológica de la viremia. Cualquier cambio de la CV  $<0.7 \log_{10}$  en menores de 2 años o  $<0.5 \log_{10}$  en mayores de 2 años, debe considerarse una variación integrada en la historia natural de la enfermedad.

Una vez iniciada la TAR, se recomienda repetir la CV a las 4-8 semanas, fecha en la que se debe esperar una caída de la CV superior a la atribui-

da a la variabilidad biológica. En el adulto o en el niño >6 años se espera conseguir CV indetectable a las 24 semanas de TAR. En niños con CV basal alta, la supresión viral se puede alcanzar posteriormente monitorizándose la adecuada respuesta al TAR por la caída continuada de la CV en los sucesivos controles. Es importante conocer que enfermedades intercurrentes o la administración de vacunas pueden incrementar transitoriamente la CV, sin que ello suponga un fallo de respuesta al tratamiento.

Se debería reevaluar el TAR y el cumplimiento del mismo, en el niño con respuesta incompleta al TAR o en el que tras conseguir niveles indetectables de CV observamos un rebrote de la CV >2000 copias/ml (confirmado en dos muestras consecutivas).

### **Recomendaciones.**

- Los linfocitos CD4 y la CV son los predictores más potentes independientes de progresión y de respuesta al TAR, y por ello se deben monitorizar periódicamente, al menos cada 3-4 meses (Nivel de evidencia B).
- Deberemos basar nuestra valoración de CD4 en el porcentaje antes de los 6 años de edad y en el número absoluto después de esta edad (Nivel de evidencia A).
- Un riesgo de progresión a sida superior al 10% no debe ser asumido y debe considerarse, antes de alcanzar este porcentaje de riesgo, el tratamiento antirretroviral (Nivel de evidencia A).
- Debe utilizarse siempre la misma técnica en el seguimiento de la CV (Nivel de evidencia A).
- Debe conseguirse una CV indetectable a las 24 semanas del inicio de TAR (Nivel de evidencia A).

## Determinación de resistencias a antirretrovirales

La resistencia del VIH al TAR es una de las causas principales de fallo terapéutico. El cumplimiento, las interacciones medicamentosas, la potencia del fármaco, la farmacocinética y la posibilidad de resistencia preexistente o adquirida (por transmisión o debidas a TAR previos) son factores asociados al desarrollo de resistencias y se deben considerar a la hora de indicar su determinación.



Para valorar la determinación de resistencias se deben tener en cuenta: a) el beneficio asistencial del paciente; b) el beneficio en salud pública debido a la optimización de la utilización de TAR, que permite disminuir el desarrollo de variantes resistentes potencialmente transmisibles.

En la interpretación de los ensayos de resistencia hay que tener en cuenta el subtipo del VIH. El subtipo del VIH se determina con los ensayos de resistencia basados en la secuenciación de los genes de la la retrotranscriptasa inversa y proteasa.

Hay dos tipos de ensayos para determinar resistencias: a) genotípico (detección de mutaciones en el genoma del virus que confieren en mayor o menor grado resistencias) y b) fenotípico (determinan la concentración de fármaco que inhibe el crecimiento en cultivo del VIH).

Los ensayos genotípicos utilizan técnicas de amplificación molecular y se necesita que el paciente tenga una CV mínima de 1000 copias/ml. La interpretación de estos ensayos es por algoritmos computarizados que requieren una continuada actualización. Los dos ensayos comerciales disponen de sus propios algoritmos. Sin embargo, se puede acceder a excelentes bases de datos públicas para la interpretación del genotipo (<http://hiv-web.lanl.gov>; <http://hivdb.stanford.edu>) y de listados de las mutaciones más relevantes asociadas a resistencia ([www.iasusa.org/resistance.mutations](http://www.iasusa.org/resistance.mutations)). La presencia de resistencias a fármacos es indicativo de fallo virológico, pero la ausencia de resistencias no excluye completamente que éstas estén presentes, ya que los ensayos no detectan poblaciones minoritarias que constituyan >20% de la población viral.

El fenotipo informa del efecto de la suma de todas las mutaciones en la susceptibilidad del VIH. Sin embargo, los ensayos fenotípicos, expresados como la concentración del fármaco que reduce en un 50% el crecimiento del VIH en cultivo (IC<sub>50</sub>), son complejos, laboriosos, de elevado coste y están poco estandarizados. Actualmente se disponen de métodos comerciales estandarizados, basados en la utilización de virus recombinantes.

Hay un tercer tipo de ensayo denominado “fenotipo virtual” que predice el fenotipo a partir de los datos del genotipo. Este método compara las mutaciones detectadas en la muestra del individuo infectado por VIH con una base de datos de muestras obtenidas por análisis de genotipado y fenotipado.

El seguimiento de un niño infectado por el VIH se debe realizar utilizando el mismo ensayo de resistencias para evitar sesgos inherentes a las diferencias de las metodologías. En niños multitratados la aplicación de los dos

tipos de ensayos (genotípicos y fenotípicos) añade información complementaria para un nuevo TAR.

- a) Niños sin exposición previa a TAR.** Se recomienda realizar siempre un ensayo de resistencia antes de iniciar el TAR. Si por criterios, clínicos, inmunológicos o virológicos se considera el TAR precoz del niño, éste no debe demorarse por la espera de los resultados de dicho ensayo, sino que debe iniciarse empíricamente modificándose si fuera necesario tras la entrega del resultado.

En los niños infectados por transmisión vertical se recomienda realizar un ensayo de resistencia en el momento del diagnóstico, ya que en los primeros meses de la infección es posible detectar la transmisión de variantes resistentes<sup>(21)</sup>. La vigilancia epidemiológica de las cepas transmisibles ofrece información adicional sobre las diferencias en la transmisión de las variantes VIH resistentes y del TAR en la mujer embarazada con menor riesgo de transmisión.

- b) Niños con fracaso a TAR.** Ante la sospecha de un niño infectado por VIH en fracaso virológico, se recomienda realizar un ensayo de resistencia antes de la retirada del TAR o dentro de las primeras 4 semanas tras su interrupción, para evitar que con el rebote de CV y predominio de cepa VIH salvaje, se impida la detección de mutaciones. La no detección de virus resistentes se debe a la pérdida de ventaja replicativa del VIH resistente si cesa el tratamiento. Del mismo modo, poblaciones resistentes a un TAR pueden no ser evidenciadas, si se inicia un nuevo TAR al quedar como población minoritaria.

En un niño con infección por el VIH que recibe TAR y presenta fracaso virológico, si no se detectan mutaciones asociadas a resistencia a los fármacos pautados, debe sospecharse falta de cumplimiento del TAR.

Ante un niño infectado por el VIH que ha recibido múltiples TAR deben revisarse los ensayos de resistencias previas debidas al “archivo” de mutaciones del VIH y puede ser de utilidad realizar los dos tipos de técnicas, el genotipo y el fenotipo. El historial de los ensayos de resistencia es muy importante para elegir un nuevo TAR.

### **Recomendaciones.**

- Se recomienda realizar un test de resistencias en niños que deben iniciar TAR ya que permiten un mejor uso de los antirretrovirales (Nivel de evidencia A).
- El test de resistencias genotípicas estaría indicado en los recién nacidos infectados por VIH, cuyas madres recibieron TAR, y en todos los casos de fracaso al tratamiento (Nivel de evidencia B).
- El estudio de resistencias no debe retrasar el tratamiento ARV (Nivel de evidencia B)

## Monitorización de niveles de antirretrovirales

La Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF) es una estrategia por la cual la dosis de un fármaco se modifica en función de su concentración plasmática para mantenerla dentro de unos límites terapéuticos previamente definidos, con objeto de mejorar la eficacia terapéutica y evitar la toxicidad<sup>(22)</sup>. La maduración progresiva que acontece en la infancia en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, conlleva un alto riesgo de concentraciones plasmáticas de antirretrovirales subóptimas, por lo que la MTF es especialmente útil en la infancia aunque su determinación no se encuentra al alcance de todos los Centros especializados en infección por VIH.

Dos de las familias de ARVs, los no análogos de nucleósidos (NN) e inhibidores de la proteasa (IP), son susceptibles de MTF debido a: a) Tienen una amplia variabilidad interindividual y una escasa variabilidad intraindividual de sus parámetros farmacocinéticos; b) existe una buena correlación entre su concentración plasmática y su eficacia terapéutica y toxicidad y c) ambos tienen un estrecho margen terapéutico; aunque el empleo de los IP con pequeñas dosis de ritonavir aumenta enormemente las concentraciones plasmáticas de los IP, la monitorización sigue siendo útil en los IP potenciados ya que estas concentraciones pueden ser insuficientes para virus con múltiples mutaciones o excesivamente elevadas y asociadas a toxicidad<sup>(23,24)</sup>. Por el contrario, los análogos de los nucleósidos o nucleótidos (AN) se administran como profármacos cuya determinación es compleja y en los que además la concentración plasmática puede no ser un buen indicador de su actividad viral.

En la actualidad no existe una opinión unánime sobre qué parámetro farmacocinético es el más adecuado para predecir la eficacia clínica de los NN

o de los IP:  $C_{\min}$  (concentración plasmática más baja a lo largo del intervalo de dosificación del fármaco, fácil de obtener y ampliamente utilizado),  $C_{\max}$  (exposición máxima del fármaco, relacionada fundamentalmente con la toxicidad) o AUC (exposición total al fármaco, se ha relacionado con la eficacia y con la toxicidad pero precisa de múltiples determinaciones por lo que es difícil de realizar)<sup>(25)</sup>. Además, no existen valores de referencia para todos los ARVs disponibles y en los pacientes con experiencia previa a ARVs, la interpretación de las determinaciones de niveles de ARVs han de tener en cuenta la sensibilidad de las cepas virales con posibles mutaciones de resistencia mediante parámetros más complejos como el cociente inhibitorio (IQ:  $C_{\min}/IC_{50}$ )<sup>(26-29)</sup>. A pesar de las limitaciones anteriores, numerosos estudios realizados en niños han demostrado que si la medicación se ajustaba según MTF se asocia a una mejor respuesta virológica y que en la práctica clínica es una herramienta útil para monitorizar la adherencia de los pacientes<sup>(30, 31)</sup>. En niños se reconoce el beneficio de la MTF en las siguientes situaciones: a) niños con una buena adherencia al TAR pero con una respuesta virológica pobre o transitoria; b) al iniciar tratamiento con NN, debido a su larga vida media y pequeña variabilidad intraindividual, lo que permite identificar a aquellos niños con concentraciones subóptimas que conducen al desarrollo de resistencias<sup>(32)</sup>; c) ante la aparición de signos clínicos de toxicidad en el caso de fármacos con toxicidad-concentración plasmática dependiente como; neurotoxicidad por efavirenz, hepatotoxicidad por nevirapina en coinfectados por VHC, hiperbilirrubinemia por atazanavir o aumento de los lípidos séricos por lopinavir; d) en terapias de rescate, para optimizar las dosis de fármacos de acuerdo al perfil genotípico de la cepa infectante; e) al comenzar un nuevo tratamiento con otros fármacos que potencialmente presentan interacciones medicamentosas con el TAR del niños y f) para identificar aquellos niños que por su perfil farmacocinético favorable podrían beneficiarse de una simplificación del tratamiento tomándolo 1 vez al día<sup>(33, 33)</sup>.

### **Recomendaciones.**

- La monitorización de niveles plasmáticos de ARV's se debe realizar en:
  - Niños que inician un régimen TARGA (Nivel de evidencia C) o
  - Niños que experimentan un fracaso terapéutico (Nivel de evidencia C).
- Ante la existencia de posible toxicidad por alguno de los fármacos a monitorizar (Nivel de evidencia C).
- Cuando existen posibles interacciones medicamentosas con repercusión clínica (Nivel de evidencia C).

## 5.3. Control de la adherencia al TAR

La eficacia del TAR depende, no solo de las diferencias individuales en la absorción y metabolismo de las medicaciones, sino sobre todo de su correcto cumplimiento<sup>(35)</sup>. Si éste no se realiza de forma estricta, no se va a contener la replicación viral y por tanto aumentan considerablemente las posibilidades de aparición de cepas resistentes<sup>(36)</sup>, que no solo anulan la eficacia de la medicación prescrita, sino que además pueden inutilizar otras alternativas terapéuticas por la existencia de resistencias cruzadas.

Estudios prospectivos en niños han demostrado que el riesgo de fracaso virológico está directamente relacionado con el número de dosis de medicación omitidas<sup>(37)</sup>, facilitando la aparición de resistencias<sup>(38)</sup> y limitando la eficacia de futuras nuevas pautas de tratamiento.

En la infección por el VIH se requiere un cumplimiento terapéutico superior al 95 %, para evitar que el virus pueda multiplicarse y desarrollar resistencias<sup>(38)</sup>.

En adultos se ha visto que el cumplimiento de la terapia antirretroviral es frecuentemente incorrecto<sup>(40-42)</sup>. En niños se ha estudiado menos este problema.

Se han empleado múltiples estrategias para identificar las dificultades que limitan en cumplimiento adecuado del tratamiento, para intervenir sobre ellas y facilitarlas. Actualmente, se considera imprescindible insistir y educar al niño y la familia sobre la gran importancia que tiene el cumplimiento terapéutico antes del inicio del tratamiento, anticipando los efectos secundarios que pueden producir cada uno de los fármacos utilizados, advirtiéndoles de su sabor y tamaño, interacción con los alimentos y almacenamiento adecuado.

### Factores implicados en el cumplimiento

Muchos factores pueden influir en el cumplimiento terapéutico en el niño, cuyo tratamiento en muchas ocasiones depende de sus cuidadores y se pueden agrupar en: factores relacionados con el niño y la familia, las características del tratamiento y los cuidados sanitarios.

Factores relacionados con el niño y la familia: En los niños, a diferencia de los adultos, un factor importante es la edad, pudiendo ser menor el cumplimiento en menores de 1 año por el rechazo o la dificultad en administrar la medicación. En la adolescencia es cuando se producen grandes problemas por abandonos del tratamiento, aún en niños buenos cumplidores previamente.

te. La desestructuración familiar, mal rendimiento escolar, mal-adaptación social, consumo de tóxicos, depresión y ansiedad son problemas asociados a la infección por el VIH en los adolescentes que dificultan el cumplimiento del TARGA. Por otro lado, la evolución de estos pacientes y sus cambios hormonales y metabólicos hace más prevalente la aparición de toxicidad en esta etapa de la vida, por lo que algunos pacientes de forma espontánea abandonan el tratamiento. Entre los factores dependientes de la familia, pueden influir en el cumplimiento, el nivel socio-económico, cultural, la situación clínica y horario laboral de los cuidadores, pero también, en ocasiones, condiciona el cumplimiento terapéutico la experiencia previa que los padres hayan tenido con fármacos concretos, siendo conveniente conocer los tratamientos antirretrovirales que ha tomado la familia<sup>(43)</sup>.

En cuanto a los factores dependientes del tratamiento se ha relacionado con el cumplimiento la frecuencia y número de comprimidos, la interacción con los alimentos, la tolerancia, los efectos secundarios y la toxicidad a largo plazo.

Respecto al equipo sanitario que atiende al niño, mejora el cumplimiento la actitud cordial, accesible, el trato individualizado y continuado con equipos con experiencia y conocimientos actualizados sobre esta patología.

## Control del cumplimiento terapéutico

Existen diferentes métodos para evaluar el cumplimiento terapéutico, pero ninguno de ellos con una fiabilidad del 100%,<sup>(44,45)</sup>. Por tanto, para conseguir mayor exactitud es preferible utilizar varios<sup>(46)</sup>. Cualquier método para medir el cumplimiento del tratamiento antirretroviral, debe tener en cuenta, no solo la toma de la dosis prescrita, sino también el horario y las características especiales de administración de cada medicación, debiéndose expresar como una tasa global, resultante de la suma de la tasa para cada medicamento.

Se puede medir el cumplimiento por los siguientes métodos directos y/o indirectos.

- **La determinación de niveles del fármaco**, aunque es uno de los métodos más fiables, tiene varios inconvenientes, como son: la variabilidad individual, alteraciones en la absorción<sup>(47)</sup>, aunque se haya ingerido correctamente, o interacciones medicamentosas. Otras limitaciones pueden ser la mejora del cumplimiento antes de los controles clínicos, que no garantiza la continuidad del cumplimiento y sobre todo que es un método caro y no disponible de forma rutinaria<sup>(48)</sup>. Se puede determinar niveles cuan-

titativos ó solo la presencia o ausencia de un determinado fármaco, si la vida media en plasma del medicamento es muy corta<sup>(48,49)</sup>.

- **La entrevista estructurada o cuestionarios**, tiene valor cuando el paciente o la familia refiere incumplimiento, es decir tiene un alto valor predictivo aunque muy baja sensibilidad. Comparado con la monitorización con pastilleros electrónicos, en adultos, se ha comprobado el 75% de los pacientes que afirmaban haber tomado toda la medicación, habían olvidado al menos el 5% de las dosis y el 20% tenían menos de un 80% de cumplimiento<sup>(50)</sup>.
- **El control de la dispensación** tiene el inconveniente que no garantiza que la medicación haya sido tomada, ya que se pueden vaciar los frascos o a pesar de que se le haya administrado, el niño ha podido tirar la medicación.
- **La estimación del equipo asistencial** que realiza el seguimiento prolongado y personalizado de estos pacientes y sus familias proporciona muchos datos que hacen sospechar que el cumplimiento puede no ser adecuado. Sin embargo los datos de algunos estudios, en pacientes adultos, demuestran que la estimación del médico puede tener un amplio margen de error y sobreestima el cumplimiento.
- **La monitorización electrónica** es un sistema sofisticado y caro que permite conocer en un periodo de tiempo cuantas veces y a que horas se ha abierto el dispensador de medicación, pero no garantiza que haya sido suministrada ó ingerida. No obstante este método en investigación clínica ha demostrado una gran correlación con marcadores de eficacia del tratamiento como la carga viral.
- **Registro de farmacia con recuento de la medicación** no permite comprobar la ingesta y consume mucho tiempo de personal de farmacia, pero es un método válido y sensible.
- **Tratamiento directamente observado**, bien sea en el domicilio o con ingreso hospitalario. Es una estrategia que puede resultar útil al inicio del tratamiento para adiestrar y comprobar el cumplimiento adecuado, pero que no se puede mantener continuamente. Este método ha demostrado su eficacia en niños<sup>(51)</sup>.

## Estrategias para mejorar el cumplimiento (Tabla 8).

Los factores que predicen una correcta adherencia al TAR incluyen: apoyo emocional y vital, capacidad de la familia para incluir la medicación en su vida diaria, comprensión por parte de la familia y el paciente de que la mala adherencia conduce al desarrollo de resistencias, el reconocimiento de la impor-

tancia de tomar toda la medicación, a sus horas y poder tomarla libremente delante de otras personas.

Antes de iniciar el TAR o tras cambio del mismo por fracaso terapéutico, es fundamental el desarrollo de estrategias específicas para asegurar el cumplimiento del TAR en los pacientes, considerando todas aquellas variables que influyen en el mismo, así como identificar las causas que han condicionado la falta de respuesta al TAR:

Intervención con la familia:

- Facilitar soporte a los cuidadores adultos - familia para resolver problemas.
- Facilitar soporte a los cuidadores adultos a adquirir habilidades de comunicación específicas en el acompañamiento al niño.

Intervención con el niño:

- Facilitar el máximo de información posible adaptado a cada momento evolutivo del niño
- Adaptar el esquema del TARGA a los hábitos de vida del niño
- Participación en programas de educación sanitaria sobre el tratamiento
- Percepción del convencimiento de que el tratamiento será efectivo
- Motivación muy elevada para mejorar su estado general de salud.
- Ofrecer espacios de aprendizaje en la adquisición de habilidades emocionales y de autocompetencia operatoria en el cuidado de la salud.

## Control y seguimiento

**Médico.** En cada visita deberá preguntarse al niño y a sus cuidadores sobre el grado de cumplimiento, e identificar las dificultades para realizarlo correctamente.

**Farmacia.** A través de la dispensación, el Servicio de Farmacia debe realizar el seguimiento farmacoterapéutico.

La cantidad de cada medicamento que se dispense debe estar adaptada a las posibilidades de cumplimiento del paciente; así, en pacientes con baja adherencia, la cantidad de medicación dispensada debe ser menor para facilitar el apoyo a la misma o evitar el derroche de medicación.

Se puede proporcionar al paciente contenedores de medicación que ayuden al paciente a identificar el medicamento, dosis y horario de la toma. Este tipo de dispositivos (diarios o semanales) son muy útiles en los inicios de la terapia o en aquellas ocasiones en que un cuidador, o el propio paciente, pre-



para la medicación para un determinado período de tiempo que oscile entre uno o varios días.

**Enfermería.** El profesional de enfermería desarrolla un papel importante en la administración y trabajo de adhesión a la medicación.

Dentro de este equipo el papel de enfermería se va a centrar en el apoyo al paciente y a su familia en todos aquellos aspectos donde el niño y sus cuidadores adultos (padres biológicos, padres adoptivos, familia extensa, tutores, etc) requieran soporte, educación sanitaria, educación en el cuidado de la salud.

**Psicólogo.** La falta de adherencia en numerosos pacientes puede atribuirse a problemas emocionales, directa o indirectamente relacionados con la enfermedad en sí misma. El psicólogo puede intervenir ayudando al paciente a realizar un adecuado ajuste al proceso de enfermedad, asegurando así una correcta adherencia al tratamiento

**Trabajador social.** El entorno familiar y social son también de suma importancia en la problemática del VIH. Una contribución positiva del entorno potenciará la adherencia. Siempre que sea posible deberá intentarse implicar a las personas emocionalmente significativas para el paciente en el proceso de su enfermedad.

### **Recomendaciones.**

- Simplificar el TARGA, prescribiendo regímenes con el menor número de tomas al día para facilitar el cumplimiento (Nivel de evidencia B).
- Usar dispositivos de alarmas o relojes que recuerden la toma de medicación (Nivel de evidencia B).
- Controlar y detectar precozmente la aparición de efectos secundarios y plantearse cambios de pautas, antes de que se produzcan interrupciones por parte del paciente (Nivel de evidencia B).
- Se recomienda utilizar al menos dos métodos sensibles y accesibles de evaluación del cumplimiento y diseñar intervenciones específicas para mejorarlo (Nivel de evidencia C).
- Es precisa la participación multidisciplinaria de profesionales para afrontar adecuadamente el problema del cumplimiento del tratamiento por su extraordinaria complejidad (Nivel de evidencia B).



## 6. Nutrición y estilo de vida

El papel en el cuidado de los niños con infección de una alimentación adecuada, que aporte suficientes micronutrientes, es especialmente importante debido al especial estrés metabólico que supone la infección crónica. En mayo de 2005 se dio a conocer un informe basado en las recomendaciones de la Reunión Consultiva de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre nutrición y VIH/sida en África en el que se especifican las necesidades de macro y micronutrientes. La resolución WHA57.14 de la Asamblea de la Salud insta a los estados miembros a que la nutrición forme parte de la respuesta integral a la infección por el VIH.

La toxicidad metabólica es en la actualidad un importante factor limitante del TAR. Hay dos aspectos de especial relevancia tanto por la elevada frecuencia de aparición como por las consecuencias a corto, medio y largo plazo; la dislipemia con el aumento de riesgo cardiovascular que conlleva y las alteraciones morfológicas con el impacto negativo que ocasiona sobre la imagen corporal. La alimentación y un estilo de vida saludable son los pasos iniciales tanto para la prevención de estas alteraciones, como para la corrección de las ya establecidas. Desde el punto de vista metabólico-nutricional debe ser también objeto de especial vigilancia el potencial impacto de la lipodistrofia sobre el metabolismo glucídico y la eventual aparición de alteraciones en el metabolismo óseo descritas con el uso de TAR.

### Necesidades nutricionales en niños infectados por VIH

Actualmente los niños infectados por el VIH de países desarrollados y con TARGA mantienen una buena situación nutricional y presenta con más frecuencia problemas secundarios al tratamiento.

El TARGA ha supuesto un aumento documentado de la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH y se correlaciona con una mejora de las curvas pondero-estaturales, pero hay otros factores que también inciden directamente en esta mejora, como una adecuada alimentación y oportuna ingesta de nutrientes<sup>(52)</sup>. Una alimentación equilibrada puede llegar a ser determinante en los resultados del tratamiento. En los países con recursos limitados, y por ello con una menor capacidad de respuesta del sistema sanitario, la pandemia de VIH/SIDA ha colaborado al aumento de la tasa de desnutrición de los niños de corta edad, las mujeres embarazadas y las madres que amamantan a sus hijos, situación que puede verse agravada si se combina con desastres naturales o la existencia de conflictos armados<sup>(53)</sup>.

## Crecimiento y desarrollo

Es muy importante en los niños y jóvenes infectados por VIH hacer un seguimiento permanente del índice de masa corporal en cada revisión. Las pruebas analíticas deben incluir: albúmina, glucemia y perfil lipídico, en ayunas. Si existen datos de malnutrición se solicitarán niveles de micronutrientes.

Igualmente se debe observar y evaluar el grado de maduración sexual mediante las escalas de Tanner.

**Necesidades diarias. Los niños infectados por el VIH tienen mayores necesidades energéticas que los niños no infectados<sup>(54)</sup>. Las necesidades energéticas aumentan un 10% en niños asintomáticos infectados por el VIH, mientras que en fases más avanzadas de la enfermedad aumentan de un 20% a un 30%. En cuanto a los niños infectados por el VIH que están perdiendo peso, las necesidades energéticas aumentan entre un 50% y un 100%.**

El reparto del aporte energético a lo largo del día será: 20% por la mañana, 40% a medio día, 10% en la merienda, 30% por la noche.

La distribución recomendada de los nutrientes del 10-15% de proteínas, del 30-35% de grasas, y del 50-60% de carbohidratos logra un balance nutricional adecuado y satisface las necesidades.

El aporte de vitaminas y minerales debe basarse en las recomendaciones de la FAO, OMS; teniendo en cuenta asegurar un consumo suficiente, con un leve incremento en algunas vitaminas y minerales, antioxidantes que intervienen en los procesos de crecimiento y maduración ósea.

**Proteínas, lípidos y carbohidratos.** No hay datos de que los niños infectados por el VIH necesiten una ingesta proteica mayor que la suministrada por una dieta equilibrada para satisfacer sus necesidades energéticas (12% a 15% de la ingesta energética total). El contenido de grasas de la dieta no debe exceder el 25-30% del “valor calórico total” (VCT) / día, con menos de un 10% del total de calorías de la dieta aportadas por grasas saturadas. Los niños con alteración del metabolismo lipídico pueden requerir una restricción de aportes calóricos en forma de grasas<sup>(55)</sup>. El aporte de carbohidratos debe ser entre el 55-65% del VCT, predominando en un 80% los hidratos de carbono complejos, tipo almidón (polisacáridos) y polímeros (maltodextrinas).

**Micronutrientes.** Los niños infectados por el VIH pueden tener carencias de micronutrientes. **Es necesario que estos niños ingieran diariamen-**

**te los niveles recomendados de micronutrientes a través de una dieta diversificada, alimentos fortificados y, en caso necesario, complementos con micronutrientes. Las recomendaciones de la OMS sobre la vitamina A, el zinc, el hierro, el ácido fólico y los complementos con micronutrientes múltiples se mantienen sin modificaciones, respecto a los niños no infectados por VIH. Los complementos con micronutrientes no constituyen una alternativa respecto del tratamiento de la infección VIH con ARVs.**

**Vitaminas.** Las vitaminas son indispensables para el desarrollo de todos los procesos metabólicos, por lo que en los niños infectados por el VIH deben suministrarse en forma adecuada y suficiente. La mayoría de las vitaminas se suministran en cantidad adecuada sin necesidad de tomar aportes extras, con una dieta variada normal para la edad del niño, con alimentos de alto valor biológico y consumiendo crudos alimentos fuentes de vitaminas como verduras, hortalizas, frutas, etc.

**Hierro.** En los pacientes infectados por el VIH, la toxicidad de algunos fármacos, las infecciones intercurrentes y los controles analíticos periódicos pueden favorecer la ferropenia. Todos estos factores deberían tenerse en cuenta cuando se evalúan las necesidades de hierro en este grupo de edad, recomendando incrementar el consumo de alimentos ricos en hierro, como las carnes magras y el pescado, así como las judías, las verduras de color verde, los frutos secos y los cereales enriquecidos con hierro.

**Calcio.** Ante la posibilidad de mayor frecuencia de trastornos óseos en el adulto con infección por el VIH tratado con TAR, conviene mantener un aporte óptimo de calcio desde la primera infancia. Si se comen varias raciones de lácteos (entre 3 y 4 raciones diarias según edad), como leche, yogur y queso se conseguirán los niveles de calcio recomendados.

Hacer ejercicio físico es también esencial, en especial ejercicios en los que se cargue con el peso del cuerpo y que estimulen el fortalecimiento de los huesos como bicicleta, gimnasia, patinaje, juegos de pelota, bailar y ejercicios supervisados de pesas, durante al menos 30-60 minutos al día, de tres a cinco veces por semana.

**Recomendaciones nutricionales en niños con infección por el VIH.** Los niños con infección por el VIH no deben tomar lactancia materna por el riesgo de transmisión de la infección. Deben recibir lactancia artificial manteniendo las mismas precauciones de esterilidad que en los lactantes sin el VIH.

En el primer año de vida, los aportes de hierro de la dieta, son muy escasos, por lo que, junto con los controles analíticos y la toxicidad de algunos

fármacos utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH, obliga a vigilar rutinariamente la aparición de anemia ferropénica. La utilización de suplementos de hierro y preparados o cereales enriquecidos con hierro, junto con el consumo de alimentos ricos en hierro como carnes trituradas, pueden ayudar a prevenir este problema.

A partir del año de vida no existen diferencias significativas con el niño sin infección por el VIH.

**Interacción inmediata entre la alimentación y TAR.** Los ARVs pueden tener importantes interacciones con los alimentos, de forma que éstos pueden aumentar o disminuir su absorción, por lo que existen recomendaciones específicas a este respecto que el paciente o su cuidador deben conocer y respetar; se resumen en la Tabla 9.

#### **Recomendaciones.**

- Una dieta saludable y equilibrada, es esencial para la salud y supervivencia de niños y adolescentes, con independencia de la condición VIH (Nivel de evidencia B).
- Las intervenciones nutricionales siguen siendo básicas en el manejo de niños y adolescentes infectados por VIH, con independencia de la indicación de TAR, y deben iniciarse de forma precoz e individualizada (Nivel de evidencia B).
- La dieta tiene un papel fundamental, en la prevención a largo plazo de los efectos cardiovasculares que conllevan las alteraciones metabólicas y morfológicas asociadas con la propia enfermedad y con el tratamiento (Nivel de evidencia B)
- Los ejercicios aeróbicos de resistencia son beneficiosos para la salud cardiovascular del adolescente con infección por el VIH y deben de instaurarse precozmente como una de las actuaciones terapéuticas más aconsejables (Nivel de evidencia A).
- En la estrategia de prevención o tratamiento de la dislipemia la primera actuación debe ser la optimización de las medidas higiénicas que incluyen dieta y programas de ejercicio físico durante 6-12 meses (nivel de evidencia B)

# 7. Inmunizaciones en el niño con infección por el VIH

## 7.1. Respuesta a vacunas e infección por el VIH en niños

El niño infectado por VIH tiene un riesgo aumentado de padecer infecciones por microorganismos capsulados debido a la inmunosupresión que se origina antes de que se desarrollen las respuestas a antígenos polisacáridos, por lo que es muy importante la protección activa mediante la administración de vacunas en esta población. La respuesta inmunógena a las vacunas es buena durante el primer año de vida pero posteriormente, debido a la inmunosupresión, se produce una disminución de la respuesta a los antígenos vacunales, por lo que es importante iniciar la vacunación de forma temprana. Actualmente el TAR precoz puede mantener al niño con infección por el VIH con una situación prácticamente inmunocompetente y es posible que las vacunas administradas según calendario vacunal habitual, consigan una inmunidad adecuada pasado el año de edad<sup>(56)</sup>.

Aunque la inmunización sistemática es segura hay que tener en cuenta que algunas vacunas como las de microorganismos vivos atenuados no pueden administrarse si el paciente se encuentra muy inmunodeprimido<sup>(57)</sup>.

## 7.2. Recomendaciones de vacunación

Hay pocos estudios que evalúen la seguridad e inmunogenicidad de los antígenos vacunales en niños con infección por el VIH. No obstante, los beneficios obtenidos mediante la vacunación en esta población superan los efectos adversos que pudieran existir. Por tanto, es importante administrar el esquema de vacunación sistemático a estos niños teniendo en cuenta algunas consideraciones, como las que recomiendan distintos organismos internacionales que publican recomendaciones de inmunización en esta población: OMS/UNICEF y US Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP)<sup>(58-61)</sup>. El esquema vacunal que se recomienda en niños infectados por el VIH con situación inmune conservada en nuestro medio, se expone en la Tabla 10.

## 7.3. Vacunas indicadas en niños infectados por el VIH:

**a. Vacuna frente a Virus de la Hepatitis B (VHB):** La vacunación frente a VHB se hará según calendario vacunal. Se recomienda realizar títulos de respuesta vacunal en niños infectados por el VIH y éstos deberían realizarse 1-2 meses después de la administración de la última dosis de pauta de vacuna aplicando un método que permita la determinación de un nivel protector de Anti-HBs (10mIU/mL). Si después de la serie primaria no se obtienen títulos protectores se debería vacunar de nuevo<sup>(62-64)</sup>. La historia de antecedente de vacuna para VHB previo a TAR en muchas ocasiones, no conlleva inmunidad protectora, observándose en la mayoría de los niños vacunados títulos no inmunógenos. Hay estudios que demuestran que una dosis de refuerzo es insuficiente necesitando realizar de nuevo toda la pauta vacunal para obtener protección eficaz<sup>(65)</sup>.

**b. Vacuna frente a VHA:** La vacunación frente a VHA es segura en niños infectados por el VIH. La vacuna está recomendada en todos los niños pero especialmente en aquellos que van a viajar a zonas de alta prevalencia de VHA, así como en los que tienen enfermedad hepática crónica incluido VHC. El CDC recomienda vacunar frente a VHA+VHB en los pacientes con infección crónica por VHC debido al riesgo de hepatitis fulminante que la sobreinfección por estos virus puede producir<sup>(66)</sup>.

En la vacunación frente a VHA se recomiendan dos dosis con un intervalo de 6 meses y puede administrarse a partir del año de edad. Se puede utilizar vacuna combinada de VHA+VHB siendo el esquema de vacunación 0-1 y 6 siendo preferible la vacunación en este caso con vacuna de adultos que lleva mayor carga antigénica frente al VHB<sup>(67)</sup>.

**c. Vacuna frente a difteria-tétanos y tosferina acelular:** Es una vacuna segura en personas inmunodeprimidas si bien la inmunogenicidad podría disminuir con el tiempo. De los tres antígenos, la respuesta para tétanos suele ser la mejor y para difteria la inmunogenicidad desciende con el paso del tiempo. Se deben administrar dosis de refuerzo cada 10 años<sup>(68)</sup>.

Para tosferina se ha demostrado una mala respuesta inmunógena en relación con un número bajo de linfocitos T CD4<sup>(69)</sup>. Incluso aún recibiendo TAR, la respuesta frente a tosferina acelular con una dosis de vacuna puede ser insuficiente si se compara con los niños sin infección por el VIH.

**d. Vacuna frente a polio:** En teoría no se debe administrar polio atenuada en forma de polio oral (VPO), pero existen multitud de estudios que han demostra-



do durante años que el riesgo potencial de transmisión de polio vacunal desde las heces a convivientes infectados es excepcional. En nuestro medio sólo disponemos de vacuna de polio parenteral (VPI) que es menos inmunógena pero segura, dependiendo la respuesta del nivel de inmunosupresión<sup>(70)</sup>. Debe analizarse el nivel de anticuerpos independientemente del número de dosis administradas ya que la inmunogenicidad se pierde con el paso del tiempo. Se recomienda una dosis de refuerzo para niños que van a viajar a zonas endémicas.

**e. Vacuna frente a *Haemophilus influenzae b* (Hib):** La vacuna conjugada frente a Hib, se utiliza con la misma pauta que en el niño inmunocompetente. Se puede considerar el empleo de vacuna Hib en niños con infección por el VIH mayores de 59 meses que no recibieron la vacuna previamente<sup>(71)</sup>.

**f. Vacuna frente a *Neisseria meningitidis C* (MenC):** Esta vacuna está indicada en general en el paciente con infección por el VIH estando especialmente indicada en adolescentes si no la recibieron previamente: en este caso se deben administrar dos dosis.

**g. Vacuna frente a *Streptococcus pneumoniae*:** La infección por el VIH supone un riesgo para padecer infección local e invasiva por neumococo. La vacuna neumocócica heptavalente (PCV7) es segura al no contener microorganismos vivos. Se recomienda la vacunación con CD4 >200 y considerar la vacunación con CD4 <200 (en este supuesto se debe revacunar cuando tras TAR se ha producido un ascenso de CD4 por encima de 200 cel/mm<sup>3</sup>).

Tras completar el esquema con vacuna heptavalente neumocócica antes de los 2 años de edad, se recomienda administrar una dosis de vacuna polisacárida 23 valente (PPV23) a los 2 años (>2 meses después de la última PCV7)<sup>(72,73)</sup>.

La revacunación con PPV23 debe hacerse en menores de 10 años a los 3-5 años después de la administración de ésta y en mayores de 10 años cada 5 años si bien hay que tener en cuenta la posibilidad de que se produzca falta de respuesta tras inmunizaciones repetidas por inmuno-tolerancia<sup>(74)</sup>.

**h. Vacuna triple vírica frente a sarampión, rubeola y parotiditis (SRP):** Se recomienda administrar esta vacuna en niños infectados por el VIH que no se encuentren con inmunodepresión grave (CD4 >15%). Para niños sintomáticos infectados por el VIH debería ser considerada si no tienen <15% CD4 y no tiene inmunidad frente a sarampión.

La primera dosis de vacuna SRP debería ser administrada cuanto antes a partir del primer año de vida. Debería considerarse la administración de la segunda dosis 1 mes (p. ej., un mínimo de 28 días) después de la primera do-

sis. Posteriormente se administrará otra dosis entre 4 a 6 años. La vacuna tetravárica de sarampión, rubeola, parotiditis y varicela (SRPV) no ha sido estudiada en el niño infectado por el VIH y no debería sustituir a la vacuna SRP. En caso de epidemia de sarampión o viaje a zona con alta endemia se debe administrar una dosis antes del año de vida (entre los 6-9 meses). Los contactos deben ser inmunizados si no hay constancia de haber presentado las infecciones de forma natural o no han sido inmunizados.

La vacuna de sarampión en población con infección por el VIH se ha documentado que puede generar una escasa respuesta inmunógena, sobre todo en situación de inmunodepresión<sup>(75)</sup>. Por ello es importante tener en cuenta que tras TAR se debe considerar la revacunación con SRP, ya que con ello se pretende generar inmunogenicidad protectora y de este modo disminuir la susceptibilidad a la infección y evitar que existan bolsas de individuos susceptibles que sirvan de cadena para diseminar la misma<sup>(76,77)</sup>. En sujetos con inmunosupresión grave expuestos a sarampión se recomienda la administración de inmunoglobulina independientemente del estado vacunal.

**i. Vacuna frente a varicela:** Se ha demostrado que la vacuna es segura sin reactivar la replicación del VIH tras su administración e incluso los efectos secundarios son menores tras dosis posteriores<sup>(78)</sup>.

Está indicada la vacunación en niños VIH  $\geq 12$  meses asintomáticos o moderadamente sintomáticos según clasificación CDC N, A, o B con porcentaje de CD4+  $\geq 15\%$  y sin evidencia de inmunidad frente a varicela. El esquema son dos dosis de vacuna mono-antigénica con intervalo entre dosis de al menos 3 meses. Los datos disponibles sobre la seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna en el niño con infección por el VIH de 1- 8 años en categorías CDC inmunológicas 1 y 2 ( $>15\%$ ) y categorías clínicas N, A y B son limitados.

En adolescentes no hay estudios y la seguridad de la vacuna en  $> 8$  años infectados por el VIH sin inmunodeficiencia grave (CD4+  $\geq 200$  / $\mu$ l) se presupone similar a la de los niños  $\leq 8$  años. Es de presuponer que la inmunogenicidad será menor en estos grupos comparado con niños entre 1-8 años. Los contactos domiciliarios deben ser vacunados si no han padecido la enfermedad y no han sido vacunados<sup>(79)</sup>.

Si el niño infectado por el VIH no ha sido inmunizado frente a varicela y no ha padecido la infección debe evitar entrar en contacto con un caso de varicela o de herpes zoster y de ser así, deberá recibir inmunoglobulina específica en las primeras 72-96 horas posteriores a la exposición. No existen datos acerca del empleo de aciclovir para prevenir la enfermedad.

**j. Vacuna frente a rotavirus:** La experiencia con esta vacuna en niños infectados por el VIH es escasa, pero el beneficio que se obtiene con la inmunización en el lactante y la seguridad que la vacuna ha demostrado hace que sea una vacuna indicada en estos niños. Se recomienda comenzar la vacunación a las 6-12 semanas (nunca iniciarla después de la semana 12 de edad).

**k. Vacuna frente al papilomavirus humano (VPH):** Si bien no hay datos disponibles sobre inmunogenicidad, seguridad y eficacia de vacuna frente al VPH en niñas infectadas por el VIH, debido a la importancia que esta infección tiene en la mujer con infección por el VIH con el desarrollo consiguiente de cáncer de cérvix, así como la seguridad vacunal, hace que la vacuna esté indicada en mujeres inmunodeprimidas como consecuencia de la enfermedad o medicaciones incluyendo a mujeres infectadas por VIH. Sin embargo, la respuesta inmune y la eficacia de vacuna podrían ser menor que en las personas que son inmunocompetentes. Hay estudios en curso en esta población.

**m. Vacunación antigripal:** La vacunación está indicada a partir de los 6 meses de edad de forma anual en época pre-epidémica si bien administrada tardíamente una vez que la epidemia ha comenzado también ha mostrado eficacia. La inmunogenicidad no es completa observándose respuestas parciales aún incluso en pacientes VIH con TAR y situación de inmunocompetencia<sup>(80)</sup>.

**n. Vacuna BCG:** En países desarrollados con tasas bajas de tuberculosis, no se recomienda esta vacuna en los niños infectados por el VIH, porque existe riesgo de desarrollar enfermedad diseminada por *Mycobacterium bovis*.

## 7.4. ¿Cuándo debe realizarse el estudio de inmunoprotección frente a antígenos vacunales?

La inmunogenicidad frente a antígenos vacunales está poco estudiada en el niño infectado por el VIH. Deberían realizarse títulos de anticuerpos frente a los antígenos vacunales administrados a partir de los 4-6 años cuando se completa el esquema de vacunación infantil. En el caso de niños mayores que recibieron las vacunas encontrándose sin TAR e inmunodeprimidos, se debería realizar un estudio de inmunogenicidad a los 4-6 años, 11-12 años y 14-16 años antes de ser transferidos a la consulta de adultos. Las cifras de títulos protectores se muestran en la Tabla 11<sup>(81-84)</sup>.

- **Indicaciones de revacunación en niños infectados por VIH.** Incluso con cifras normales de CD4 se han descrito títulos no protectores de anticuerpos vacunales, esto se correlaciona con el nadir de CD4 y demues-

tra la existencia de un daño inmune irreversible<sup>(85)</sup>. Se pueden dar tres circunstancias:

1. – El niño con una situación de inmunocompetencia debe recibir vacunación según esquema vacunal indicado en inmunocompetentes. De todos modos, ante la exposición a sarampión, varicela, paperas, etc se deberá administrar inmunoglobulinas y si se encuentra en contacto con un caso de enfermedad por *Haemophilus* spp. o meningococo se administrará profilaxis antibiótica.
2. – Si no existen anticuerpos protectores vacunales, se recomienda la inmunización completa.
3. – Si existiera inmunodeficiencia, se debe esperar a que ésta se encuentre corregida con el TAR para que al menos 6 meses después de reconstitución inmune se proceda a la inmunización.

### **Recomendaciones.**

- El niño infectado por el VIH debe recibir las vacunas del calendario sistemático infantil con algunas consideraciones. (Nivel de evidencia B)
- Las vacunas de microorganismos vivos o atenuados (triple vírica y varicela) sólo están indicadas si el niño tiene  $CD4 >15\%$ . (Nivel de evidencia A)
- Se recomienda la vacunación anual frente a gripe en niños infectados por el VIH a partir de los 6 meses de edad. (Nivel de evidencia B)
- El niño infectado por el VIH debe ser inmunizado frente a neumococo con los dos tipos de vacunas, inicialmente con la vacuna conjugada y a partir de los 2 años con la vacuna polisacárida. (Nivel de evidencia B)
- En caso de exposición de niños infectados por el VIH con inmunodepresión grave ( $CD4 <15\%$ ), a sarampión o varicela e independientemente de su estado vacunal, debe iniciarse inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulinas. (Nivel de evidencia C)
- La infección por el VIH independiente del TAR supone una situación de inmunosupresión por lo que se recomienda realizar títulos de anticuerpos frente a los antígenos vacunales administrados, a partir de los 4-6 años cuando se ha completado la pauta de vacunación infantil. (Nivel de evidencia C)
- En el caso de niños mayores que fueron inmunizados antes de recibir TAR y en situación de inmunodepresión, se recomienda realizar estudio de inmunogenicidad frente a antígenos vacunales a los 4-6 años, 11-12 años y 14-16 años antes de ser transferidos a la consulta de adultos. (Nivel de evidencia C)
- La revacunación se recomienda si no se demuestran títulos protectores y debe realizarse, preferiblemente, 6 meses después de normalizar la situación inmune tras el inicio de TAR. (Nivel de evidencia B)
- Los convivientes y el personal sanitario expuesto al niño VIH deben estar correctamente inmunizados. (Nivel de evidencia C)



## 8. Cribado de infecciones oportunistas (IO) e indicación de profilaxis primaria

La introducción en los países desarrollados de TARGA ha supuesto una disminución significativa de la incidencia de IO en los pacientes con infección por el VIH<sup>(86)</sup>. La recuperación inmunológica gracias a TARGA es la principal medida para actuar contra estas infecciones. En cambio, en los países en vías de desarrollo, en ausencia de TARGA, siguen siendo la principal causa de morbimortalidad.

El estudio PACTG (Pediatric AIDS Clinical Trials Group) 219C evaluó la incidencia de IO en 2767 niños con infección por el VIH bajo TARGA y la comparó con la era pre-TARGA, objetivándose un claro descenso en la incidencia de estas infecciones<sup>(87-89)</sup> (Figura 1). Así, la neumonía bacteriana - que es la infección detectada con más frecuencia - experimentaba un descenso en la incidencia por 100 personas-año de 11.1 en la era pre TARGA a 2.15 en la era TARGA.

Las tablas 12 y 13 muestran las indicaciones de suspensión de las diferentes profilaxis primarias y una propuesta de calendario de cribado de las mismas, respectivamente.

### 8.1. Infecciones por bacterias y microbacterias<sup>(90,92)</sup>

#### a) *Mycobacterium tuberculosis*

##### **Diagnóstico:**

- 1.- Se recomienda la realización de la prueba de la tuberculina (PT) para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente (ITBL) en el momento del diagnóstico de infección por el VIH, en todo paciente mayor de un año de edad y en caso de sospecha clínica. Un mantoux >5 mm de induración en un paciente con infección por el VIH se considera diagnóstico. Se ha de considerar la posibilidad de falsos negativos de la prueba. Se debe valorar la utilidad de los estudios de liberación de interferón-gamma (IGRA) en estos casos.

- 2.- Se recomienda que la realización de la PT no coincida con la administración de vacunas vivas atenuadas y que se realice al menos seis semanas después de su administración (disminuyen la sensibilidad de la prueba).

**Profilaxis primaria:**

Tratamiento de la exposición o de la ITBL: Isoniazida o isoniazida más rifampicina/rifabutin (se desaconseja administrar rifampicina sola como profilaxis por el riesgo de desarrollar una enfermedad resistente). Deben valorarse las interacciones entre rifampicina/rifabutin y los ARVs. La duración será de 9 meses. Se deberá individualizar en caso de contacto con TBC multiresistente.

**Profilaxis secundaria en caso de enfermedad tuberculosa:** no indicada.

b) *Mycobacterium avium* complex

**Cribado diagnóstico:** no indicado

**Profilaxis primaria:** no indicada en nuestro medio.

**Profilaxis secundaria:**

- A.- Mantener el tratamiento con macrólidos de por vida o hasta recuperación inmunológica durante 6 meses ( $CD4 > 100/mm^3$  en  $> 6$  años,  $CD4 > 150/mm^3$  entre 2-6 años,  $CD4 > 1000/mm^3$ , entre 1-2 años y  $CD4 > 1500/mm^3$  en menores de 1 año), con una duración mínima de 12 meses y sin signos de enfermedad activa.

c) Sífilis (*Treponema pallidum*)

**Diagnóstico:** Se recomienda cribado serológico anual en todos los pacientes infectados por el VIH y sexualmente activos (y más frecuentemente según factores de riesgo individuales). Un ensayo positivo no treponémico debe ser confirmado con una prueba treponémica (p.e FTA-Abs).

**Profilaxis primaria:** no indicada.

**Profilaxis secundaria:** no indicada.



## d) Infecciones bacterianas de alta prevalencia en la infancia

### **Cribado diagnóstico:**

- 1.- Se realizará en caso de sospecha clínica de infección valorando los microorganismos más prevalentes en la infancia para cada manifestación clínica. *S. pneumoniae* es el agente bacteriano invasivo más frecuente en niños infectados por el VIH con alta morbilidad, y mortalidad no despreciable. Otras bacterias Gram positivas como *Staphylococcus aureus* o Gram negativas como enterobacterias o *Pseudomonas* spp. están implicadas con menor frecuencia.
- 2.- Para el cribado y diagnóstico microbiológico de estas infecciones, está indicada la recogida de muestras y estudio microbiológico de las mismas mediante cultivo y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) específica según sospecha clínica.
- 3.- En el caso de que un paciente infectado por el VIH presente fiebre sin foco, está indicado comenzar tratamiento empírico con cefotaxima intravenosa (IV) (si se sospecha meningitis) y posteriormente tratamiento etiológico según cultivos.

### **Profilaxis primaria:**

- 1.- Vacunación actualizada, especialmente frente a neumococo (ver capítulo 7).
- 2.- Como prevención de otras infecciones bacterianas (salmonelosis) se debe evitar el consumo de leche no pasteurizada, de alimentos poco cocinados, así como el contacto con reptiles.

### **Profilaxis secundaria:**

- 1.- En caso de hipogammaglobulinemia (<400mg/dL), mala respuesta a anticuerpos y ante la presencia de infecciones bacterianas graves recurrentes, se indica la administración periódica de inmunoglobulina IV (400 mg/Kg/21-28 días).

## 8.2. Infecciones víricas (90,92)

### a) Citomegalovirus (CMV)

**Cribado diagnóstico:**

- 1.- En todos los niños infectados por el VIH o expuestos al VIH, se recomienda tomar al nacimiento una muestra de orina para cultivo y/o detección de DNA de CMV por técnicas de amplificación molecular. El aislamiento en cultivo de CMV o la detección del DNA en los primeros 15 días de vida es diagnóstico de infección congénita.
- 2.- En pacientes seronegativos muy inmunodeprimidos ( $CD4 < 100 \text{ mm}^3$  o  $CD4 < 10\%$ ) en los que la enfermedad por CMV puede ser potencialmente grave, se recomienda de manera anual un estudio serológico para determinar posible seroconversión así como estudio de la viruria de CMV por técnicas de amplificación molecular o cultivo.
- 3.- En pacientes  $< 5$  años con infección por CMV y niveles de  $CD4 < 50 \text{ mm}^3$  o  $< 5\%$ , se recomienda realizar una exploración oftalmológica (fondo de ojo) cada 6 meses.

**Profilaxis primaria:** no indicada.

**Profilaxis secundaria (retinitis por CMV):** Se indica un tratamiento de mantenimiento para prevenir o retrasar las recaídas. Valganciclovir, ganciclovir, foscarnet, cidofovir, cuya elección depende del que mejor se adapte al paciente. Se mantendrá hasta recuperación inmunológica ( $CD4 > 100/\text{mm}^3$  durante al menos 6 meses, carga viral indetectable y ausencia de recaída)

### b) Virus herpes simplex 1 y 2

**Cribado diagnóstico:** no indicado

**Profilaxis primaria:** no indicada .

**Profilaxis secundaria (herpes genital recurrente = > 6 episodios/año):** Aciclovir, Fanciclovir o Valaciclovir

### c) Virus varicela zoster

**Cribado diagnóstico:** no indicado

**Profilaxis primaria:** Véase capítulo 7.

**Profilaxis secundaria:** no indicada.

d) Virus Herpes Humano - 8 (HHV-8)

**Cribado diagnóstico:** no indicado.

**Profilaxis primaria:** no indicada.

**Profilaxis secundaria:** no indicada.

e) Virus Papiloma Humano (VPH)

**Cribado diagnóstico:** no indicado

**Profilaxis primaria.** Vacunación, Véase capítulo 7.

**Profilaxis secundaria:** no indicada.

*f) Otros Virus*

VHA	PROFILAXIS PRIMARIA: Véase capítulo 7.
VHB	CRIBADO DIAGNÓSTICO: Se recomienda cribado serológico anual en todos los pacientes infectados por el VIH y sexualmente activos (y más frecuentemente según factores de riesgo individuales) PROFILAXIS PRIMARIA: Véase capítulo 7.
VHC	CRIBADO DIAGNÓSTICO: Se recomienda cribado serológico anual en todos los pacientes infectados por el VIH y sexualmente activos (y más frecuentemente según factores de riesgo individuales).
Virus influenza	PROFILAXIS PRIMARIA: Véase capítulo 7.
Virus JC	PROFILAXIS PRIMARIA: no indicada

## 8.3. Infecciones fúngicas<sup>(90,92)</sup>

### a) Aspergilosis

**Cribado diagnóstico:** no indicado

**Profilaxis primaria.** En el caso de pacientes muy inmunodeprimidos o neutropénicos, se recomienda evitar contacto con plantas, tierra y madera húmeda para disminuir al máximo la exposición a *Aspergillus* spp.

**Profilaxis secundaria:** no indicada.

### b) Candidiasis

**Cribado diagnóstico:** no indicado

**Profilaxis primaria:** no indicada.

**Profilaxis secundaria.** No se recomienda de rutina. Valorar riesgo-beneficio de fluconazol continuo o discontinuo para candidiasis esofágica, orofaríngea grave o refractaria o 4 o más episodios de vaginitis anuales.

### c) Cryptococcosis (*Cryptococcus neoformans*)

**Cribado diagnóstico:** no indicado.

**Profilaxis primaria:** no indicada.

**Profilaxis secundaria:** Tratamiento prolongado con fluconazol, o en caso de múltiples recaídas a pesar de recibir azoles: anfotericina B IV.

### d) Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*).

**Cribado diagnóstico:** no indicado

**Profilaxis primaria:** no indicada

**Profilaxis secundaria:** Tratamiento prolongado con itraconazol (algunos autores recomiendan mantenerlo de por vida).

### e) Coccidioidomicosis (*Coccidioides immitis*)

**Cribado diagnóstico:** no indicado.

**Profilaxis primaria:**

En zonas endémicas se recomienda evitar la realización de actividades con riesgo de inhalación de esporas.

**Profilaxis secundaria:** Tratamiento prolongado (6-12 meses) con fluconazol o itraconazol.

## f) Infección por *Pneumocystis jiroveci*

**Cribado diagnóstico:** no indicado

**Profilaxis primaria:**

A.- Se indica cotrimoxazol (TMP-SMX) diario o 3 veces por semana en pacientes:

- < 12 meses (a partir de las 4-6 semanas de vida) independientemente del número de CD4.
- 1-5 años con  $CD4 < 500 \text{ mm}^3$  o  $CD4 < 15\%$ .
- > 6 años con  $CD4 < 200 \text{ mm}^3$  o  $CD4 < 15\%$ .

B.- En hijo de madre infectada por el VIH sólo se recomienda profilaxis con TMP/SMX (y a partir de las 4 semanas de vida) en aquellos casos en los que no se haya podido descartar la infección por el VIH. Actualmente es necesario sólo en situaciones excepcionales<sup>(91)</sup>.

**Profilaxis secundaria:**

A.- Se indica TMP/SMX diario o 3 veces por semana con la misma dosis.

## 8.4. Infecciones por parásitos<sup>(90,92)</sup>

### 1. Toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*)

**Cribado diagnóstico:**

- 1.- Los recién nacidos de madres infectadas por el VIH y seropositivas para toxoplasmosis deben ser evaluados para descartar la toxoplasmosis congénita.
- 2.- En los niños mayores de 12 meses y en especial en los adolescentes es recomendable el cribado serológico para detectar una posible seroconversión.

**Profilaxis primaria:**

A.- En caso de  $CD4 < 100 \text{ mm}^3$  (adolescentes) o  $CD4 < 15\%$  (niños) e IgG positiva. Són útiles los fármacos que se utilizan para la profilaxis frente a *P. jiroveci*, aunque la administración debe ser diaria.

B.- Se recomienda evitar el consumo de carne cruda (cerdo, cordero...) y el contacto con heces de gato.

**Profilaxis secundaria:**

B.- Se indicará tras un episodio de encefalitis por *T. gondii*. Se administrará sulfadiazina (o clindamicina) más pirimetamina más ácido fólico 3 veces por semana. Se indica profilaxis por largo tiempo.

## 2. Cryptosporidiosis (*Cryptosporidium parvum*)/ Microsporidiosis (*Microsporidia* spp).

**Cribado diagnóstico.** Algunos grupos recomiendan tomar coprocultivos de control cada 6 meses (aun no existiendo clínica) para diagnosticar a los pacientes portadores e instaurar el tratamiento adecuado, mientras que otros lo limitan a los casos sintomáticos.

**Profilaxis primaria:** no se recomienda.

**Profilaxis secundaria:** no se recomienda.

### **Recomendaciones.**

- Se debe realizar una PT en el momento del diagnóstico de infección por el VIH en los mayores de un año de edad y en caso de sospecha clínica (Nivel de evidencia A)
- Se recomienda que la realización de la PT no coincida con la administración de vacunas vivas atenuadas, debiendo separarse al menos seis semanas después de la administración de las mismas (Nivel de evidencia A)
- No se indica la profilaxis secundaria en el caso de ITBL (Nivel de evidencia C)
- Se indica profilaxis secundaria para *Mycobacterium avium* complex con macrólidos de por vida o hasta recuperación inmunológica durante 6 meses con una duración mínima de 12 meses y sin signos de enfermedad activa (Nivel de evidencia C)
- En caso de hipogammaglobulinemia (<400mg/dL), mala respuesta a anticuerpos y ante la presencia de infecciones bacterianas graves recurrentes, se indica la administración periódica de inmunoglobulina IV (Nivel de evidencia A)
- En todos los niños infectados por VIH o expuestos al VIH, se recomienda tomar al nacimiento una muestra de orina para cultivo y/o detección de DNA de CMV por técnicas de amplificación molecular (Nivel de evidencia C)

- En pacientes seronegativos muy inmunodeprimidos (CD4 <100 mm<sup>3</sup> o CD4 < 10%) se recomienda de manera anual un estudio serológico para determinar posible seroconversión así como estudio de la viruria de CMV por técnicas de amplificación molecular o cultivo (Nivel de evidencia B)
- En pacientes <5 años con infección por CMV y niveles de CD4 <50 mm<sup>3</sup> o < 5%, se recomienda realizar una exploración fundoscópica cada 6 meses (Nivel de evidencia A)
- Se recomienda evitar el contacto (si es susceptible) con personas afectas de varicela o herpes zoster (Nivel de evidencia A)
- Como profilaxis secundaria en el caso de criptococosis, se recomienda tratamiento prolongado con fluconazol (Nivel de evidencia A)
- Como profilaxis secundaria en el caso de histoplasmosis, se recomienda tratamiento prolongado con itraconazol (Nivel de evidencia A)
- Como profilaxis secundaria en el caso de Coccidioidomicosis se recomienda tratamiento prolongado con itraconazol o fluconazol (Nivel de evidencia A)
- Se indica profilaxis primaria para *Pneumocystis jiroveci* con TMT-SMX diario o 3 veces por semana en pacientes: < 12 meses (a partir de las 4-6 semanas de vida) independientemente del número de CD4, 1-5 años con CD4 < 500 mm<sup>3</sup> o CD4 < 15% o aquellos > 6 años con CD4 < 200 mm<sup>3</sup> o CD4 < 15% (Nivel de evidencia A)
- En los niños mayores de 12 meses y en especial en los adolescentes es recomendable el cribado serológico para toxoplasma para detectar una posible seroconversión (Nivel de evidencia A)
- Se indica profilaxis primaria para toxoplasma con TMP-SMX diario en caso de CD4 <100 mm<sup>3</sup> (adolescentes) o CD4 < 15% (niños) e IgG positiva (Nivel de evidencia A)
- Tras un episodio de encefalitis por *T. gondii* se indica profilaxis secundaria por largo tiempo (Nivel de evidencia A)





## 9. Seguimiento neurológico

Las manifestaciones neurológicas asociadas a la infección por el VIH en el niño se dividen en aquellas cuya patogenia se relaciona con el propio virus, a su vez subdivididas en 4 categorías, y las secundarias (infecciones oportunistas, neoplasias, patología cerebrovascular y la que deriva de la toxicidad asociada al uso de algunos fármacos). En la historia natural de la infección por el VIH por transmisión vertical y en ausencia de tratamiento, prácticamente la totalidad de los pacientes pediátricos desarrollaban patología a nivel del sistema nervioso central (SNC) durante el curso de la enfermedad<sup>(93,94)</sup>; esta situación ha cambiado radicalmente desde la introducción del TARGA.

La *encefalopatía progresiva* asociada a la infección por el VIH fue uno de los criterios diagnósticos de SIDA más prevalentes y devastadores entre los lactantes infectados por transmisión vertical en la primera época de la epidemia. Actualmente, la precocidad en el diagnóstico y el inicio de TARGA ha reducido enormemente su incidencia<sup>(95)</sup>. Sin embargo, es necesario recordar que suele presentarse en el lactante con la triada clínica clásica (paro o regresión de los ítems de desarrollo neurológico, microcefalia adquirida y trastornos motores de la vía piramidal), ya que puede tratarse del primer signo de una infección por transmisión vertical y, además, en el mejor de los casos, es sólo parcialmente reversible. En estos casos, el TARGA deberá incluir fármacos que atraviesen bien la barrera hemato-encefálica (Tabla 14)<sup>(96)</sup>.

Los pacientes con manifestaciones neurológicas no progresivas se incluyen en el grupo de *encefalopatía estática*. La edad al debut suele ser más tardía, y los pacientes pueden mostrar déficits motores y cognitivos, aunque más leves y sin progresión. Este cuadro tendría un origen etiopatogénico multifactorial (el VIH, pero también la exposición *in utero* a drogas u otras infecciones, prematuridad, factores nutricionales, endocrinos, ambientales...). El adolescente con *compromiso neurológico* asociado al VIH suele mostrar un nivel cognitivo normal, aunque con un coeficiente intelectual en el límite bajo de la normalidad y afectaciones selectivas de algunas áreas cognitivas (típicamente el lenguaje de expresión, la memoria, la atención o la adaptación al medio)<sup>(97)</sup>. Finalmente, está el paciente *sin aparente afectación neurológica* por el VIH.

Actualmente, la patología secundaria del sistema nervioso central en el paciente pediátrico infectado por el VIH es infrecuente en relación al adulto, y suele presentarse en situaciones de inmunodepresión grave. En este sentido, cabe recordar que el accidente cerebro-vascular y el linfoma primario del sistema nervioso central son, respectivamente, las causas más frecuentes de focalidad neurológica y de masa cerebral en el niño infectado por el VIH<sup>(98)</sup>.

Las infecciones oportunistas son raras, a excepción de aquellas que se transmiten intra-útero (por ej. CMV o toxoplasma).

Más raras son aún las mielopatías, las neuropatías periféricas<sup>(99)</sup> y las miopatías, si bien cabe recordar la neuropatía asociada al uso de ddI y d4T, y la miopatía secundaria a la toxicidad por ZDV. Finalmente debemos tener en cuenta que la toxicidad mitocondrial derivada del uso de algunos AN, en el niño pequeño, puede manifestarse en forma de síndromes neurológicos que recuerdan a las mitocondriopatías congénitas<sup>(100)</sup> y con una mayor incidencia de convulsiones febriles<sup>(101)</sup>.

En el seguimiento periódico del paciente pediátrico infectado por el VIH, es preciso realizar una anamnesis dirigida a signos y síntomas neurológicos. Debemos estar atentos también a cambios conductuales o del rendimiento intelectual que puedan referir los padres, maestros u otros cuidadores del paciente. Asimismo, la exploración física debe incluir una exploración neurológica completa (pares craneales, función motora, sensibilidad, y equilibrio), la medición periódica del perímetro craneal al menos hasta los 3 años, un análisis del desarrollo psicomotor y de la coordinación, y una exploración neurocognitiva. Será necesario la utilización de cuestionarios y escalas de desarrollo adecuados a la edad del niño. Debemos ser especialmente cautelosos en aquellos pacientes de mayor riesgo: lactantes y párvulos en quién la infección no esté controlada, niños con una afectación neurológica ya identificada, o cuando se utilicen aquellos AN que han asociado mayor toxicidad.

Ante la aparición de signos o síntomas neurológicos, cabe recordar que el diagnóstico de la encefalopatía asociada a la infección por el VIH es fundamentalmente clínico<sup>(102)</sup>, y se basa en la anamnesis, la exploración física y, en algunos casos, en tests neuropsicológicos adecuados a la edad del paciente. A menudo serán necesarias una técnica de neuroimagen (tomografía computerizada o resonancia magnética) y una punción lumbar, fundamentalmente para realizar el diagnóstico diferencial con lesiones ocupantes de espacio, el accidente cerebro-vascular o algunas infecciones oportunistas. Además, el grado de atrofia cortical en la neuroimagen y la carga viral en líquido cefalorraquídeo se correlacionan bien con la afectación clínica del paciente con encefalopatía asociada a la infección por el VIH<sup>(103,104)</sup>. En aquellos niños con afectación neurológica instaurada será preciso el seguimiento por parte de un neuropediatra experto y, en ocasiones, el uso de tratamientos específicos (estimulación precoz, rehabilitación, logopedia, psicoestimulantes, antiepilépticos, ortesis, toxina botulínica...).

En todos los pacientes, pero en especial en aquellos con afectaciones cognitivas selectivas leves o sin aparente afectación neurológica, será precisa la realización periódica de una batería de pruebas de evaluación del neurode-

sarrollo adaptados a la edad por parte de un neuropsicólogo infantil<sup>(102)</sup> (Tabla 15). Se aconseja también evaluar el comportamiento adaptativo, las funciones sociales y emocionales, y los logros académicos. En ocasiones, puede detectarse patología psiquiátrica y será preceptivo la derivación a un psiquiatra infantil (ver capítulo 10). Este seguimiento integral debe permitirnos la identificación precoz de trastornos cognitivos específicos, aunque sean leves, y la puesta en marcha de un abordaje terapéutico multidisciplinar (rehabilitador, educacional y psicosocial), que optimice las capacidades de cada niño de cara a su futuro social y laboral como adulto.

### **Recomendaciones.**

- En la evaluación periódica del paciente pediátrico infectado por el VIH, debe dirigirse la anamnesis a síntomas y signos neurológicos, cambios conductuales o del rendimiento intelectual, y debe realizarse una exploración neurológica completa (Nivel de evidencia C).
- Deberá realizarse periódicamente una batería de pruebas de evaluación del neurodesarrollo adaptados a la edad por parte de un neuropsicólogo infantil (Nivel de evidencia C).
- La patología neurológica en el paciente pediátrico infectado por el VIH suele precisar de un abordaje diagnóstico y terapéutico multidisciplinar (Nivel de evidencia C).



# 10. Seguimiento psicológico y psiquiátrico

Esta infección, tanto por tratarse de una enfermedad crónica, con necesidad diaria de medicación y producción de efectos adversos conocidos, como por el estigma social que conlleva, puede provocar trastornos psicosociales tanto en el niño como en su entorno, que deben vigilarse y atenderse, proporcionando las medidas diagnósticas y terapéuticas que sean necesarias.

## 10.1. Factores etiopatogénicos

**a. Infección VIH/sida.** El VIH puede afectar al SNC de los niños infectados, así como al desarrollo cerebral y de sus funciones (ver capítulo 9). También puede producirse afectación del SNC por otras circunstancias tales como el consumo de drogas por parte de la madre, coinfecciones asociadas al VIH, déficits nutricionales y el entorno socio-familiar.

Por otro lado, la infección no controlada, con fallo virológico grave con o sin repercusión inmunológica, puede producir un estado de malestar general, cansancio físico, escaso rendimiento escolar, etc, que puede afectar notablemente el estado psicológico del niño.

**b. Entorno familiar.** Con relativa frecuencia, estos niños/adolescentes crecen en familias desestructuradas, debido a la pérdida de uno o los dos padres a edades tempranas, separación de los padres, etc. A partir de esta desestructuración quedan al cuidado de abuelos o tíos, son dados en adopción, o viven en centros de acogida. Son estructuras familiares con carencias importantes, tanto por la falta física de las figuras parentales como por "ausencias" en el ejercicio del rol educativo, problemas de salud, consumo de sustancias tóxicas, economía precaria, inestabilidad, conflictiva relacional, etc. En muchos casos, los adultos a cargo responden de manera inadecuada a las necesidades del niño/adolescente, ya que se mueven en un ambiente que oscila entre extremos: sobreprotegido o carenciado. Una vez llegada la adolescencia, los cuidadores suelen encontrarse con una autoridad muy debilitada, desorientados, confundidos, y frecuentemente abandonan sus funciones prematuramente, dejando al adolescente desprotegido, exigiéndole responsabilidades que él solo no puede sostener (ingesta de medicación, visitas médicas, estudios...). Es por tanto la etapa más vulnerable para el adolescente, y también para la familia que habitualmente pasa por crisis importantes que les desbordan.

Otro factor que debe ser considerado es la inmigración, y las dificultades que con frecuencia conlleva. Los aspectos culturales, religiosos, el país de origen, las vivencias de la enfermedad en el mismo, etc., han de tenerse siempre muy en cuenta en esta población, en la que una proporción importante es de origen extranjero.

**c. Estigmatización.** Actualmente es menos pronunciada en nuestro medio que hace una o dos décadas, no obstante en la mayoría de las sociedades, sino en todas, existe un sentimiento de miedo, culpa, rechazo y prejuicios hacia los pacientes infectados por el VIH y sus convivientes.

**d. Medicación antirretroviral.** Debemos prestar atención a:

- Efectos psiquiátricos directos (como en el caso de EFV).
- Alteraciones psicológicas derivadas de los efectos adversos agudos (intolerancia, vómitos, diarrea, cefalea,...)
- Alteraciones psicológicas derivadas de los efectos adversos crónicos como la deformación de la imagen corporal (síndrome de redistribución grasa).

**e. Adolescencia.** Es una etapa especial de la vida, complicada de por sí, que puede distorsionar notablemente el estado basal de estos pacientes, por factores como la novedad del conocimiento de la infección y las dudas acerca del grado de la confidencialidad, la repercusión actual y futura en su vida sexual, etc.

La dificultad especial en esta etapa de la vida para el cumplimiento terapéutico adecuado es intrínseca a esta edad y para cualquier enfermedad crónica, lo que hace necesaria una especial dedicación por los sanitarios (médicos, enfermería, psicólogos, asistentes sociales). La transición a la Unidad de Adultos puede convertirse en un factor de estrés añadido, por lo que se aconseja que sea progresiva en varios años, a ser posible en una consulta conjunta, y siempre que el estado de infección ha sido revelado al paciente<sup>(105)</sup>.

## 10.2. Manifestaciones psicológicas y psiquiátricas

Hay escasos datos epidemiológicos respecto a la prevalencia de trastornos psicológicos y psiquiátricos en pacientes pediátricos infectados por el VIH. A esta edad, predominan los denominados trastornos psiquiátricos incompletos, mixtos, atípicos o sub-sindrómicos, con una serie de características:

- Inespecificidad de los síntomas y organización en forma de complejos diagnósticos menos estructurados que los habituales del adulto
- Mayor capacidad de autorregulación, reversibilidad y mutabilidad de la clínica psicopatológica
- Diferencias inter-individuales más marcadas.
- Mayor co-causalidad. Los aspectos psicológicos, somáticos, sociales y ambientales están menos diferenciados que en los adultos.
- Crono-dependencia de la patología (muchacha dependencia de la edad y, por lo tanto, del periodo evolutivo del niño). A pesar que la mayoría de los criterios de adultos pueden aplicarse, con mínimas variaciones, a los adolescentes al menos en los aspectos diagnósticos y terapéuticos, observaremos diferencias en los aspectos psicológicos relacionados con los estilos de vida, en las reacciones psicológicas, en las formas de enfrentarse a la adversidad, o en los problemas del manejo de las conductas de riesgo.
- Comorbilidad: muy en relación con la inespecificidad de los síntomas. Al ser más inespecíficos es más probable que varios de ellos aparezcan juntos.

Así, los trastornos psiquiátricos más frecuentes en niños infectados por el VIH/Sida son<sup>(106)</sup>:

- trastornos psicósomáticos (28%),
- trastornos del aprendizaje (25%),
- hiperactividad (20%),
- alteraciones hiperactivo/impulsivas (19%),
- trastornos de conducta (16%) (más frecuentes en niños con menores cifras de CD4 y sin relación con alteraciones en las pruebas de neuroimagen, y de ansiedad (8%)

De todos modos, también se ha descrito una mayor proporción de trastorno depresivo (en un pequeño estudio hasta el 44% de ellos había presentado síntomas de depresión en los 6 meses siguientes al diagnóstico del VIH)<sup>(107)</sup> y un aumento del riesgo relativo de suicidio, tanto como una forma de reacción aguda asociada con el conocimiento de la infección como una consecuencia asociada al padecimiento de un trastorno psiquiátrico, especialmente en adolescentes de sexo masculino. Además, se ha descrito una frecuencia más alta de hospitalizaciones psiquiátricas entre niños infectados perinatalmente que en la población general no infectada por el VIH<sup>(108)</sup>.

## 10.3. Diagnóstico y seguimiento

El tratamiento de las reacciones psicológicas y de los trastornos psiquiátricos asociados con el VIH/sida sólo puede planificarse de una manera eficaz si antes se ha realizado una adecuada valoración psiquiátrica (VP) del niño y del adolescente.

La formulación diagnóstica en la psiquiatría de niños y adolescentes se realiza en base a los datos clínicos y siguiendo las directrices, y los criterios, de una determinada clasificación internacional (DSM-IV-TR o CIE-10).

En algunos casos, sobre todo cuando se realizan exploraciones protocolizadas para profesionales que no son psiquiatras infantiles, y con la finalidad de homogenizar o facilitar los procesos, pueden ser útiles algunas entrevistas estructuradas o escalas de valoración. Entre las muchas existentes, citamos algunas de las más útiles:

- 1- Child Behaviour Checklist (CBCL): Estudio de las presencia de síntomas generales que pueden estructurarse en una serie de grupos sintomáticos.
- 2- Children Depression Inventory (CDI): Valoración de síntomas depresivos y emocionales. De fácil aplicación. Muy utilizada en la clínica habitual por su fácil aplicación.
- 3- Yale-Brown Obsessive-compulsive Disorder Scale (YBOCDS): Para cuantificar y valorar los trastornos obsesivo-compulsivos
- 4- Pruebas de función cognitiva: Continuous performance test (CPT); Wisconsin card sorting test (WCST); Modified verbal learning test (MVL), Wechsler intelligence scale for children (WISC).

### **Recomendaciones.**

- Los trastornos psicosociales del niño-adolescente con infección por el VIH y su entorno son comunes, sobre todo en la adolescencia, y requieren una evaluación y atención continuas. El tratamiento de las reacciones psicológicas y de los trastornos psiquiátricos asociados con el VIH/sida sólo puede planificarse de una manera eficaz si antes se ha realizado una adecuada valoración psiquiátrica (Nivel de evidencia C).



# 11. Seguimiento oftalmológico

En el niño infectado por el VIH, la patología oftálmica puede afectar a cualquier parte del ojo, siendo el segmento posterior la más frecuentemente afectada<sup>(108,109)</sup>. Aunque se han descrito numerosas entidades, son relativamente infrecuentes, y sólo la queratoconjuntivitis seca, la retinitis por citomegalovirus y la microangiopatía asociada al VIH afectarían a más del 5% de los pacientes. En el adulto<sup>(110,111)</sup> y en el niño<sup>(112)</sup>, la introducción del TARGA ha reducido la incidencia de patología oftálmica asociada a la infección por el VIH, excepcional ahora en la práctica clínica habitual.

En el seguimiento pediátrico de la patología del ojo, es especialmente importante un alto grado de sospecha clínica. La afectación del segmento posterior, que habitualmente es la que asocia un peor pronóstico visual, puede ser asintomática en fases iniciales, sobretudo en el niño pequeño que no es capaz de manifestar síntomas visuales. En este sentido, cabe recordar que las enfermedades más agresivas (retinitis por CMV, toxoplasma o virus herpes, algunas neoplasias o las infecciones orbitarias por hongos) ocurren en fases avanzadas de la infección, generalmente con inmunosupresión grave<sup>(110)</sup>. También cabe destacar que algunas patologías oftalmológicas (retinitis por toxoplasma, linfomas intraoculares, o la patología neuro-oftalmológica) suelen acompañarse de afectación del sistema nervioso central, que habrá que estudiar. Finalmente, es necesario recordar la toxicidad ocular que puede asociar el uso de algunos fármacos (rifabutina, ddI y cidofovir).

En los controles clínicos periódicos, el pediatra debe realizar una anamnesis dirigida específicamente a la detección de síntomas visuales (visión borrosa, fopsias...), así como una exploración básica de la agudeza visual, signos inflamatorios y la motilidad ocular. La exploración oftalmológica debe realizarla un oftalmólogo experto e incluir, al menos, un estudio de la cámara anterior con lámpara de hendidura y una funduscopia tras dilatación pupilar farmacológica. En el niño pequeño, puede estar justificado el uso de anestesia sistémica para realizar una buena exploración.

Es obligatorio un estudio oftalmológico basal al diagnóstico de la infección por el VIH en todo paciente pediátrico. En el seguimiento a largo plazo, la periodicidad de los controles oftalmológicos la establecerán la situación clínico-inmunológica, los antecedentes de haber padecido patología ocular y la certeza de infecciones por los gérmenes que habitualmente causan patologías del segmento posterior, congénitas o adquiridas, mediante las pruebas de laboratorio adecuadas. Así, en el niño con inmunosupresión grave, estaría justificada una funduscopia periódica, en especial en menores de 6 años o si se constata evidencia analítica de infección por CMV o toxoplasma<sup>(113)</sup>; estos controles se realizarán cada 3 a 12 meses, en función de la edad del paciente

y de su riesgo individual de desarrollar patología oftalmológica. También en aquellos niños con cifras *nadir* bajas de linfocitos CD4 e infecciones confirmadas por los microorganismos citados podría estar justificada una funduscopia periódica, para detectar precozmente reactivaciones o procesos relacionados con la reconstitución inmune. En cambio, en el paciente asintomático, en TARGA y con recuentos normales de linfocitos CD4, sin signos clínicos patológicos a la exploración y sin antecedentes de patología oftalmológica, probablemente puedan espaciarse dichos controles en el tiempo o incluso condicionarlos a la aparición de síntomas o hallazgos patológicos<sup>(112)</sup>.

### **Recomendaciones.**

- Es obligatorio un estudio oftalmológico basal al diagnóstico de la infección por el VIH en todo paciente pediátrico (Nivel de evidencia C).
- En los controles clínicos periódicos, el pediatra debe realizar una anamnesis dirigida específicamente a la detección de síntomas visuales, así como una exploración básica de la agudeza visual, signos inflamatorios y la motilidad ocular (Nivel de evidencia C).
- En el seguimiento a largo plazo, la periodicidad de los controles oftalmológicos la establecerán la situación clínico-inmunológica, los antecedentes de haber padecido patología ocular y la certeza de infecciones por los microorganismos que habitualmente causan patologías del segmento posterior, congénitas o adquiridas (Nivel de evidencia B).

## 12. Seguimiento bucodental

La importancia de las distintas patologías del área bucodental (Tabla 16) en el paciente pediátrico infectado por el VIH radica en su prevalencia<sup>(114,115)</sup>. Se puede afirmar que la totalidad de esta población va a presentar una o varias de estas entidades a la largo de su vida. Algunas de ellas forman parte de la clasificación clínica de la infección de CDC por el VIH en el niño<sup>(116)</sup>. Aunque la introducción del TARGA ha disminuido su incidencia y la mayoría de ellas no revisten gravedad, también es cierto que tienen una gran incidencia en la calidad de vida del paciente. Además, algunas se utilizan como marcadores evolutivos de la enfermedad, como la leucoplasia vellosa de la lengua, la candidiasis oral o la hipertrofia parotídea.

La mayoría de las patologías bucodentales asociadas a la infección por el VIH son el resultado de la sinergia entre una higiene deficiente y una mayor propensión a las infecciones locales por inmunosupresión. También el uso prolongado del biberón, los suplementos nutricionales, las dietas ricas en hidratos de carbono fermentadores, o los propios ARVs en forma de suspensión edulcorada predisponen al desarrollo de patología bucodental<sup>(117)</sup>. Además, el retraso en la exfoliación de los dientes temporales y la erupción de los definitivos va a exponer a dichas piezas dentales durante más tiempo a estos factores de riesgo<sup>(118)</sup>. Finalmente, es frecuente la xerostomía o sensación de boca seca, secundaria a la hipertrofia parotídea, propia de la infección<sup>(119)</sup>.

El paciente pediátrico infectado por el VIH debe realizar un seguimiento odontopediátrico regularmente y, al menos, una vez al año, ya desde el primer año de vida. Además, resulta fundamental reforzar en cada visita pediátrica las medidas preventivas y de higiene para evitar el desarrollo de patología bucodental, tales como:

- Explicar la técnica del cepillado dental y otras medidas de higiene (uso de colutorios, hilo dental...), insistiendo en la importancia de la constancia. Es importante recordar que el cepillado debe ser asistido hasta los 6-8 años.
- Los suplementos de flúor sólo son necesarios si su concentración en el agua de consumo es inferior a 1 ppm.
- Desaconsejar en el lactante y niño pequeño que el uso de biberones o chupetes se alargue más allá de lo razonable. En el niño mayor, limitar la ingesta de alimentos azucarados o con pH ácidos.
- Garantizar una ingesta frecuente y suficiente de agua con el doble objetivo de limpiar e hidratar la cavidad oral.

Además, será preceptivo el tratar adecuadamente las infecciones que ocurran, a menudo por gérmenes poco habituales y con respuesta incompleta a los antibióticos más comunes. No es infrecuente, en esta población, recurrir a anestésicos generales para el tratamiento de las policarías.

### **Recomendaciones.**

- El paciente pediátrico infectado por el VIH debe realizar un seguimiento odontopediátrico regularmente y, al menos, una vez al año, ya desde el primer año de vida (Nivel de evidencia C).
- Las medidas preventivas de higiene bucodental no difieren de las del niño sano, siendo fundamental reforzar su uso en cada visita (Nivel de evidencia C).

## 13. Seguimiento neumológico

El pulmón es un órgano frecuentemente afectado en los niños con infección por el VIH. En los países en vías de desarrollo, las alteraciones pulmonares en el contexto de la infección VIH continúan siendo una causa importante de morbilidad<sup>(120)</sup>. En nuestro medio, gracias al TARGA, hemos conseguido cambiar el espectro de enfermedad asociada al VIH desde una disminución de la mortalidad con menor incidencia de patología pulmonar, a complicaciones a largo plazo relacionadas con la infección por el VIH crónica y con los efectos adversos de los ARVs. La larga evolución de la infección por el VIH en nuestros pacientes (actualmente con edad mediana aproximada de 13 años) supone, en muchos casos, múltiples fracasos terapéuticos que conllevan un aumento de la incidencia de la patología pulmonar tanto aguda como crónica<sup>(89)</sup>.

Desde el punto de vista respiratorio, el seguimiento de estos pacientes debe ser individualizado y va a depender fundamentalmente del estadio clínico-inmunológico de cada niño. Es importante un adecuado conocimiento del espectro de enfermedad respiratoria asociada al VIH, que nos servirá para realizar una buena anamnesis dirigida a la patología pulmonar. La exploración respiratoria debe ser exhaustiva, buscando signos de afectación respiratoria aguda o crónica. Las pruebas de imagen deben realizarse cuando los datos de la anamnesis y/o la exploración lo aconsejen. Idealmente, este seguimiento debe ser multidisciplinario e incluir, entre otros profesionales, a neumólogos pediátricos y fisioterapeutas.

El espectro de patología pulmonar asociada al VIH incluye entre otras patologías:

- neumonía intersticial linfoide (NIL),
- infecciones pulmonares,
- Síndrome de Reconstitución Inmune (SRIS),
- bronquiectasias, y procesos oncológicos.

### Neumonía Intersticial Linfoide (NIL)

Es frecuente en los niños infectados por el VIH. Clínicamente los niños desarrollan síntomas respiratorios crónicos principalmente tos y taquipnea<sup>(121)</sup>. La linfoproliferación puede manifestarse también en otros órganos dando lugar a linfadenopatías generalizadas, hipertrofia parotídea, hepatomegalia y esplenomegalia<sup>(121,122)</sup>. Además suele cursar con dedos en “palillo de tambor” e hipoxemia de baja intensidad. El curso de esta enfermedad es variable, habiéndose comunicado remisiones espontáneas así como reagudizaciones asociadas a infecciones pulmonares virales intercurrentes<sup>(123)</sup>; en los ca-

Los más graves se producen bronquiectasias con insuficiencia respiratoria crónica y *cor pulmonale*<sup>(124)</sup>. La radiografía de tórax suele mostrar un patrón reticulonodular difuso más pronunciado centralmente difícilmente distinguible de la TBC miliar o pulmonar. Tanto la clínica como la radiología pueden mejorar con el TAR<sup>(125)</sup>. La TC de alta resolución puede contribuir al diagnóstico<sup>(126)</sup>.

## Infecciones Pulmonares

- **bacterias:** principalmente causadas por *S. pneumoniae*. Con frecuencia son recurrentes y causantes de bronquiectasias.
- **micobacterias:** son causa frecuente de infecciones respiratorias tanto agudas como crónicas. *M. tuberculosis* es la causa más frecuente, seguida por *M. bovis* y micobacterias no tuberculosas (MNT), particularmente *M. avium intracellulare complex* (MAC).

El diagnóstico tanto de enfermedad TBC como de ITBL se basa en gran parte en la PT (intradermoreacción de Mantoux). Se recomienda la realización de PT con periodicidad anual para establecer el diagnóstico de ITBL.

En los pacientes con estudios positivos para ITBL debe excluirse una enfermedad TBC mediante: investigación epidemiológica del entorno más cercano, rigurosa exploración física, radiografía de tórax, TC pulmonar (en menores de 3 años) y obtención de tres muestras consecutivas de jugo gástrico y/o esputo inducido según la edad de los pacientes<sup>(127-130)</sup>.

Las MNT, particularmente MAC, pueden producir enfermedad diseminada en pacientes infectados por el VIH gravemente inmunodeprimidos, siendo rara la enfermedad pulmonar aislada<sup>(131)</sup>. En adultos, el riesgo de infecciones se asocia con un umbral de CD4+ de < de 50 cels/μl; este umbral no ha podido ser establecido en la edad pediátrica. Los niños con enfermedad pulmonar tienen un alto riesgo de diseminación con más del 70% de posibilidades de desarrollar enfermedad sistémica en los siguientes 8 meses<sup>(92)</sup>. El uso de TARGA reduce de manera muy importante la incidencia de enfermedad MNT en los niños.

- **virus:** la carga absoluta de hospitalización por neumonías virales, es de 6-8 veces superior en los niños con infección por el VIH<sup>(132)</sup>. CMV puede producir una neumonitis primaria así como enfermedad diseminada grave. Su papel en la enfermedad pulmonar en los niños con infección por el VIH es difícil de valorar ya que habitualmente se aísla junto a otros organismos (p. e., *P. jirovecii*).

- **parásitos:** la neumonía por *P. jiroveci* ha sido la IO más frecuente entre los niños infectados por el VIH, siendo actualmente mucho menos frecuente en nuestro medio. Habitualmente se manifiesta por un cuadro agudo con hipoxia. En menos ocasiones se han descrito infección pulmonar crónica, manifestadas por neumatocele y/o imágenes quísticas pulmonares<sup>(133)</sup>.

- **hongos:** La infección crónica por *Candida spp* es común entre los niños infectados por el VIH y puede producir afectación orofaríngea, laríngea o esofágica, y promover el desarrollo de enfermedad por reflujo gastro-esofágico con afectación pulmonar.

### - **Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SRIS).**

Los microorganismos que más frecuentemente producen SRIS con afectación pulmonar son la infección por *M. tuberculosis* y MNT. Estos cuadros, aunque se han descrito fundamentalmente en pacientes adultos, también afectan a los niños<sup>(134-136)</sup> y su manejo incluye, además del tratamiento antiinfeccioso específico y el TARGA, la administración de antiinflamatorios no esteroideos y, en los casos más graves, corticoides. Otras condiciones asociadas a SRIS, con afectación fundamentalmente pulmonar, incluyen la NIL<sup>(137)</sup> y la sarcoidosis<sup>(138)</sup>.

#### **Recomendaciones.**

- El seguimiento respiratorio de los niños infectados por el VIH debe ser individualizado y va a depender fundamentalmente del estadio clínico-inmunológico de cada niño. (Nivel de evidencia B)
- Idealmente, y sobre todo en los casos de pacientes con bronconeumopatía crónica, el seguimiento debe ser multidisciplinario. (Nivel de evidencia A)





## 14. Seguimiento cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) ha emergido como un problema clínico en los niños con infección por el VIH (Tabla 17). Tanto el propio VIH como los distintos ARVs, en mayor o menor grado, pueden ejercer efectos deletéreos sobre el corazón y/o vasos sanguíneos. La toxicidad puede variar entre los ARVs de una misma familia y en relación al momento de la exposición (intraútero, infancia o adolescencia)<sup>(139)</sup>. Las complicaciones metabólicas asociadas al TARGA han sido descritas en pacientes adultos<sup>(140)</sup> y en niños<sup>(141)</sup>. La disfunción del ventrículo izquierdo y la arterioesclerosis, son las más relevantes.

En base a estos datos, los clínicos deben mantener un alto índice de sospecha de la afectación cardíaca en esta población. En todos ellos debe realizarse una evaluación cardíaca completa al diagnóstico y posteriormente, aquellos que desarrollen, síntomas respiratorios o cardíacos, deberán ser sometidos a exámenes cardiológicos completos que incluyan una valoración clínica, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiografía. Se recomendará, además, un control regular de la tensión arterial.

No se ha descrito un mayor riesgo de presentar malformaciones congénitas, por lo que no se recomendará la realización rutinaria de una ecocardiografía al nacer en estos pacientes.

### Disfunción del ventrículo izquierdo

La disfunción del ventrículo izquierdo es una manifestación frecuente en este colectivo de niños. En distintos estudios se han comunicado tasas de incidencia y de mortalidad, del 28 %<sup>(142)</sup> y del 35% respectivamente<sup>(143)</sup>. Su presencia es indicadora de categoría clínica B e incide, por tanto, sobre la supervivencia. El riesgo relativo de muerte en niños infectados afectados de disfunción ventricular izquierda es de 8.5-14.6 veces más alta que en niños no infectados por el VIH. Este riesgo es aún más alto entre los niños con estadio C3<sup>(142)</sup>. Para el diagnóstico de disfunción del ventrículo izquierdo, se requiere alto índice de sospecha clínica, ya que con frecuencia pasa inadvertido o erróneamente diagnosticado como de origen pulmonar o infeccioso. De aquí la importancia de un seguimiento ecocardiográfico, cuya frecuencia dependerá del estadio clínico-inmunológico de cada paciente.

Al analizar los parámetros ecocardiográficos de función ventricular izquierda y masa ventricular, aparecen nuevos factores pronósticos<sup>(143)</sup>. En este sentido, la disminución del acortamiento fraccional y el incremento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo, pudieran ser predictores de morta-

lidad a largo y corto plazo, respectivamente<sup>(144)</sup> e independientes del nivel de CD4.

## Arterioesclerosis

Existen datos en adultos jóvenes que relacionan la infección por el VIH con la arteriosclerosis<sup>(145)</sup>. Además, recientemente, se ha comunicado que los niños y adolescentes con infección por el VIH muestran un aumento del grosor de la capa íntima de la carótida interna y una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, sugiriendo que estos pacientes deberían ser incluidos en programas de prevención específicos<sup>(146,147)</sup>. Sin embargo, los mecanismos íntimos involucrados en la patogenia de la arterioesclerosis en los niños infectados por el VIH aún están por dilucidar. En primer lugar, se ha postulado sobre el efecto que el propio virus pudiera tener sobre la función y estructura vascular. Por otro, el impacto metabólico del TARGA que ha sido estudiado ampliamente estudiado tanto en adultos<sup>(148)</sup> como en niños<sup>(131)</sup>.

Con el incremento de las tasas de ECV y la edad de los pacientes, es importante plantearse la realización de pruebas que detecten la ECV. Actualmente no hay suficientes datos que recomienden estrategias de cribado distintas a las de la población no infectada por el VIH<sup>(149)</sup>. Aunque se han propuesto diversos marcadores que permiten valorar el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes infectados por el VIH (ecuación de riesgo de Framingham, Proteína C Reactiva y adiponectina, medida de grosor íntima-media carotídeo), ninguno de ellos está suficientemente validado y no se recomienda su uso rutinario<sup>(146)</sup>. La disponibilidad de marcadores de riesgo cardiovascular suficientemente validados permitiría la adopción de medidas de prevención.

### **Recomendaciones.**

- Los niños con infección por el VIH deben ser sometidos a una evaluación cardiológica completa que incluya: valoración clínica, radiografía de tórax, medida de la tensión arterial, electrocardiograma y ecocardiograma. La cadencia de esta valoración dependerá del estadio clínico-inmunológico de cada paciente. En general, debe realizarse en el momento del diagnóstico de la infección y, al menos, anualmente. (Nivel de evidencia C)
- Los pacientes pediátricos infectados por el VIH, sobre todo quienes reciben tratamiento con ARVs, deben de ser incluidos en programas de prevención de riesgo cardiovascular (Nivel de evidencia C)

# 15. Seguimiento gastrointestinal

Los síntomas gastrointestinales (GI) son muy frecuentes en pacientes infectados por el VIH, incluyendo niños y adolescentes. Algunos de estos síntomas van a estar relacionados con la infección por el VIH, especialmente con el grado de inmunosupresión del niño, mientras que otros, como la toxicidad a fármacos o procesos intercurrentes agudos, son independientes del estado inmunológico y pueden producirse en cualquier momento de la infección. Para determinar el número y la rapidez de la realización de pruebas diagnósticas hay que tener en cuenta tanto la gravedad de la sintomatología (intensidad del dolor, cronicidad, pérdida de peso), como el grado de inmunosupresión del niño.

## Clínica más frecuente

Los signos y síntomas GI más frecuentes en niños infectados por el VIH son: náuseas y vómitos, disfagia, diarrea crónica o recurrente, dolor abdominal, malabsorción y estancamiento ponderoestatural. Otras manifestaciones serían: afectación de cavidad oral (úlceras, muguet) o afectación anorrectal secundaria a infecciones de transmisión sexual (ITS)<sup>(150-158)</sup>.

## Examen físico general.

Es importante que sea exhaustivo para detectar cualquier signo que nos pueda ayudar al diagnóstico, así como determinar el grado de desnutrición.

- Peso y talla (seguir percentiles). Considerar otros parámetros en caso de sospecha de pérdida de peso o desnutrición.
- Estado de piel y mucosas (déficits nutricionales, infecciones oportunistas).
- Cavidad oral. Úlceras, muguet, enfermedad periodontal, sarcoma de Kaposi.
- Linfadenopatías.
- Hepatoesplenomegalia y palpación abdominal (masas, puntos dolorosos).
- Examen anogenital (con tacto rectal): adolescentes sexualmente activos, o en caso de sintomatología (estreñimiento, tenesmo, dolor a la defecación).

## Pruebas complementarias

- Transaminasas, lipasa y amilasa (riesgo de pancreatitis, especialmente con ddI y d4T).
- En caso de desnutrición: micronutrientes, albúmina, cinética del hierro y otros marcadores nutricionales.
- Determinación anual de serología a CMV en niños seronegativos > 1 año con grado 3 de inmunosupresión (< 100 CD4/mm<sup>3</sup> o < 10% en > 6 años).
- Ecografía abdominal anual, especialmente si inmunodepresión moderada o grave.
- Adolescentes con actividad sexual (especialmente varones homosexuales). Determinación de ITS de forma anual o bianual, incluyendo cultivo o PCR para *Chlamydia*, VHS y gonococo. Considerar detección VPH y Papanicolau cada 6-12 meses (repetir el Papanicolau más frecuentemente si VPH positivo) (evidencia C).
- El resto de pruebas sólo en caso de sintomatología asociada.

## Seguimiento. <sup>(Tabla 18)</sup>

- **Niños asintomáticos.** Revisión clínica cada 3-4 meses. Los niños con inmunodeficiencia moderada-grave podrían requerir un seguimiento más frecuente, especialmente para la valoración del estado nutricional, y siempre en caso de aparición de nueva sintomatología.
- **Anamnesis.** Valorar clínica digestiva: náuseas, vómitos, disfagia, odinofagia, pirosis, dolor abdominal, flatulencia, diarrea. Otra sintomatología asociada: fiebre, pérdida de peso, exantema, dificultad respiratoria. .
- Considerar efectos secundarios de ARVs y medicación concomitante.
- **Exploración física.** Ver apartado 2.
- **Pruebas complementarias.** Únicamente las recomendadas de forma rutinaria, y según los ARVs que estén siendo administrados.
- **Niños sintomáticos.** En estos niños la realización de pruebas complementarias dependerá de la sintomatología que presente el paciente, así como del grado de inmunosupresión.

Con inmunodepresión leve-moderada (estadio  $\leq 2$ )

- Se realizarán los cultivos correspondientes según la sintomatología: coprocultivo, detección de rotavirus y 3 muestras de parásitos en he-

ces (tinción y/o detección antigénica) en caso de diarrea, cultivos orofaríngeos para virus (búsqueda de Virus Herpes Simplex (VHS)) y hongos si úlceras o disfagia, etc.

- Si la diarrea es prolongada, grave, o se asocia con fiebre o afectación del estado general, considerar hemocultivo para bacterias y tratamiento antibiótico (azitromicina o ciprofloxacino con/sin metronidazol); procurar prolongar más de 7 días, salvo respuesta clara, y siempre con precaución en caso de fiebre asociada. Si no se produce una respuesta adecuada, valorar endoscopia con toma de biopsias para cultivos y PCR (hongos y virus).

### Con inmunodepresión grave (estadio 3)

- Se realizarán las pruebas diagnósticas del apartado anterior.
- Evaluación del estado nutricional.
- En caso de diarrea (especialmente si  $< 100$  CD4+ para  $> 6$  años) se debe descartar infección por *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora* o *Microsporidia* (tinción ácido-alcohol resistente y tinción tricrómica modificada; existen detecciones antigénicas para *Cryptosporidium*).
- Si la diarrea es prolongada, grave o se asocia con fiebre, considerar hemocultivo para bacterias y micobacterias, PCR a CMV en sangre ( $\pm$  fondo de ojo) y tratamiento con antibiótico como en el apartado anterior.
- En caso de mala respuesta, habría que considerar firmemente la endoscopia con toma de biopsias que incluya PCR y cultivo para CMV y micobacterias.
- Si existe disfagia o pirosis valorar tratamiento con fluconazol y la realización de endoscopia superior con biopsia si no se produce una respuesta adecuada en 5-7 días, con determinación para hongos (*Candida* spp), virus (VHS y CMV) y *Mycobacterium avium complex* (MAC).
- Si existen úlceras orales valorar inmunofluorescencia directa y/o cultivo de virus (VHS) y tratamiento con aciclovir o valaciclovir/famciclovir (adolescentes) antes de realizar estudios más agresivos (biopsia y determinaciones microbiológicas).
- Ante dolor abdominal persistente realizar ecografía o TC abdominal.

### **Recomendaciones.**

- En caso de inmunosupresión grave en niños con sintomatología GI es preciso una búsqueda exhaustiva de la causa que la provoca (Nivel de evidencia A).
- A los pacientes con inmunosupresión grave y diarrea se les debería realizar coprocultivos para bacterias y parásitos, incluyendo *Cryptosporidium* y *Microsporidium* (Nivel de evidencia A).
- Ante diarrea con fiebre y/o afectación del estado general en niños con inmunodepresión grave se deben realizar hemocultivo para bacterias y micobacterias y considerar PCR para CMV, así como fondo de ojo (evidencia A). No se aconseja el despistaje rutinario de muestras GI para MAC (Nivel de evidencia C).
- Considerar el tratamiento con aciclovir en niños con úlceras orales (Nivel de evidencia A).
- En caso de diarrea prolongada, realizar cultivos para bacterias habituales, detección de antígenos virales y 3 muestras de parásitos en heces. Solicitar tinción ácido-alcohol-resistente y tricrómico modificado en caso de inmunosupresión grave. Considerar tratamiento con antibiótico empírico (Nivel de evidencia C).
- Ante un dolor abdominal agudo, descartar patología grave habitual (abdomen agudo), descartar efectos secundarios a fármacos (transaminasas, enzimas pancreáticos), y considerar la realización de una prueba de imagen según la intensidad del cuadro y hallazgos físicos, y en caso de inmunosupresión moderada-grave. En caso de persistencia, valorar endoscopia con toma de biopsias que incluya PCR y cultivo para CMV y micobacterias. (Nivel de evidencia C)
- En pacientes en TAR, la aparición de diarrea, especialmente sin síntomas asociados, debe hacernos descartar su relación con fármacos y considerar el cambio del mismo, especialmente si el tratamiento asocia nefinavir o ritonavir (Nivel de evidencia B).
- En caso de dolor abdominal, náuseas o vómitos inexplicados conviene descartar acidosis láctica, especialmente si el niño recibe TAR relacionado con esta patología o se asocia pérdida de peso o fatiga (Nivel de evidencia B).

# 16. Seguimiento hepático

En el seguimiento clínico y analítico del niño con infección por el VIH es importante tener en cuenta la monitorización de la función hepática. Esta puede afectarse por varias causas como son la propia infección VIH, los ARVs, coinfecciones por virus hepatotropos (VHC, VHB, VHA), infecciones que alteran la función hepática bien sean IO o no, empleo de otros tóxicos o fármacos y enfermedades infiltrativas: tumorales ó granulomatosas .

## Causas de afectación hepática

- Infección por el VIH: Una de las manifestaciones analíticas más frecuentes en la historia natural de la infección por el VIH es la hipertransaminemia, considerándose criterio determinante de categoría clínica B. La hipertransaminemia la podemos ver también ante interrupciones en el TAR.

- Afectación hepática relacionada con el TAR Esta puede deberse a cuatro mecanismos<sup>(159)</sup> 1) mecanismo metabólico mediado por el huésped (intrínseco e idiosincrásico): Se ha observado tras la toma de NN y de IP. Suele ser dosis dependiente. 2) hipersensibilidad: Suele ocurrir precozmente en las primeras 8 semanas de instaurar el TAR, suele asociarse a rash y está mediado por HLA (en concreto para abacavir con HLA B 5701). Se ha descrito este mecanismo en relación a la toma de nevirapina, abacavir y fosamprenavir. Al iniciar tratamiento con estos ARVs se recomienda realizar controles de transaminasas cada dos semanas las primeras 8-12 semanas. 3) toxicidad mitocondrial: Suele producirse de forma tardía tras la toma del TAR durante varios meses. Los fármacos para los que se ha descrito este mecanismo son en orden de mayor a menor frecuencia ddI > d4T > AZT > ABC = TDF = 3TC/FTC. 4) reconstitución inmune: Descrito sobre todo en pacientes con CD4 muy bajos que comienzan TAR y que tienen de base una infección por otro virus hepatotropo como VHB o VHC<sup>(160)</sup>.

- Coinfección por virus hepatotropos:

Ante aumento de transaminasas sin objetivarse una etiología responsable se valorará la posibilidad de coinfección por virus hepatotropos. Se han descrito pacientes con serologías negativas y coinfección por VHC tanto en niños<sup>(161)</sup> como en adultos, en éstos hasta un 6%.

VHB: En pacientes con AgHbs positivo deben solicitarse cada 6-12 meses marcadores de replicación viral (HBe Ag, Anti HBe, Anti HBs y cuantificación de DNA de VHB). Ante la presencia de AntiHBc positiva con HBsAg y Anti HBs negativos se realizará DNA de VHB porque puede significar infección activa<sup>(162)</sup>.

VHC : Se solicitará un genotipo y una cuantificación de ARN de VHC.

Pruebas de estudio histológico: En ambas coinfecciones, VHC y VHB deben realizarse también periódicamente pruebas para valorar el estado histológico, si fuera posible mediante elastografía (cada 12 meses) y si ésta no estuviera disponible mediante biopsia hepática (valorar realizarla cada 2-3 años) Si el estudio indica cirrosis, se realizará ecografía abdominal anual, fibrogastroscopia cada 2-3 años para valorar hipertensión portal y alfafetoproteína cada 6-12 meses. Si la cirrosis estuviera descompensada se procederá a incluir al paciente en programa de trasplante<sup>(163)</sup>.

## Seguimiento-monitorización hepática

Exploraciones complementarias:

### -Monitorización bioquímica:

Si el paciente se encuentra en TAR se debe realizar monitorización hepática solicitándose niveles de transaminasas (GOT, GPT, GGT), bilirrubina y fosfatasa alcalina cada 3 - 4 meses. Hemos de tener en cuenta que el TAR produce elevación de transaminasas y que debemos estar seguros de que tenemos una situación bioquímica dentro de los márgenes que consideramos tolerables (por debajo de 3 veces las cifras basales)<sup>(164)</sup>.

En el caso de no recibir TAR y tener una situación estable desde el punto de vista clínico, inmunológico y virológico los controles pueden hacerse más espaciados, cada 3-6 meses. Ante el cambio de TAR ó interrupción del mismo se solicitará un control al mes de este cambio, realizándose posteriormente cada 3-4 meses.

### - Pruebas de imagen:

Dada la inmunosupresión que la infección por el VIH produce, se recomienda realizar una prueba de imagen mediante ecografía abdominal de forma anual; de este modo podremos descartar anomalías en el parénquima hepático.

### - Serologías de virus hepatotropos:

En la primera visita tras el diagnóstico de infección VIH deben solicitarse marcadores serológicos frente a VHA, VHB y VHC.



### **Recomendaciones.**

- En el seguimiento del niño con infección por el VIH debe monitorizarse la función hepática cada 3-4 meses si está en TAR ó cada 3-6 meses si no recibe TAR. Ante interrupciones o cambios en el TAR se monitorizará al mes de dicho cambio ( Nivel de evidencia C ).
- Se debe realizar de forma anual una ecografía abdominal (Nivel de evidencia C).
- Ante alteraciones en la función hepática debe valorarse la implicación del TAR en la misma (toxicidad metabólica, hipersensibilidad, toxicidad mitocondrial, reconstitución inmune) valorándose la interrupción ante toxicidad hepática grave (>5-10 veces valores de transaminasas basales o > 3,5-5 veces aumento de transaminasas basales alteradas) o ante mecanismo de hipersensibilidad (Nivel B) La reintroducción de TAR se hará con fármacos de menor toxicidad hepática (Nivel de evidencia C)
- Ante alteraciones en la función hepática se investigarán procesos intercurrentes, se investigará la existencia de viajes o contacto con animales o personas enfermas y se realizará serología y detección de genoma viral de virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC) otros virus como Epstein Barr Herpes, CMV, toxoplasma. Si las alteraciones se mantienen se debe ampliar el estudio etiológico mediante ECO/TAC abdominal para descartar otros procesos, sobre todo ante pacientes muy inmunodeprimidos que pueden presentar granulomas hepáticos, ó neoplasias. (Nivel de evidencia C).
- En el caso de coinfección por otros virus hepatotropos (VHB, VHC) se debe realizar elastografía periódica de forma anual y dejar para casos seleccionados el estudio histológico por biopsia ( Nivel C).
- Se debe priorizar el TAR con menor toxicidad hepática (Nivel C).



# 17. Seguimiento nefrológico

## a) Introducción e etiología

La enfermedad renal es una causa reconocida de morbilidad y mortalidad en pacientes con infección por el VIH<sup>(165-167)</sup>.

La insuficiencia renal aguda (IRA) supone un descenso brusco del filtrado glomerular. Las causas son similares a la de los pacientes seronegativos y su pronóstico depende del tratamiento precoz de la misma<sup>(168-171)</sup>.

Se clasifica como:

**Prerenal:** sepsis, hipovolemia...

**Renal:** necrosis tubular aguda, nefritis intersticial por fármacos o postestreptocócica, glomerulonefritis, pielonefritis...

**Postrenal:** litiasis (IDV, sulfadiazina,...)

**Otras causas:** infecciosa (Virus de Epstein Barr, CMV, virus BK), *P. jiroveci*, nocardiosis, criptococosis, TBC, histoplasmosis, aspergilosis, zygomicosis; reconstitución inmune; trombótica microangiopática, síndrome hemolítico urémico (SHU) y púrpura trombótica (PTT); rhabdomiólisis...

La Insuficiencia renal crónica (IRC) supone un deterioro progresivo e irreversible de la función renal. Las causas más frecuentes de IRC en pacientes con infectados por el VIH son:<sup>(164-166, 172-174)</sup>

- Nefropatía por el VIH: Se debe a la expresión de genes del virus del VIH en tejido renal. Suele debutar como proteinuria sin edemas ni hipertensión, por lo que es importante su sospecha. Puede presentarse en pacientes con bajos CD4 y sin control de la carga viral y mejora con el TARGA. Típicamente, en la ecografía pueden verse riñones normales o aumentados de tamaño. Sólo la biopsia, donde se observará entre otros hallazgos una glomeruloesclerosis focal y segmentaria confirma la sospecha clínica<sup>(173-175)</sup>. En niños el cuadro es semejante al de adultos aunque puede asociarse a miocardiopatía<sup>(176-178)</sup>.
- Glomerulonefritis membranosa asociada a VHB, VHC o lues.
- Glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a VHC, crioglobulinemia.
- Glomerulonefritis por inmunocomplejos (nefropatía IgA).
- Nefropatía diabética, hipertensiva...

## b) Diagnóstico y seguimiento de la patología renal

El diagnóstico precoz de la patología renal influye claramente en el pronóstico del paciente<sup>(179)</sup>. Por ello, debe incluirse en todo paciente al diagnóstico de la infección por el VIH y posteriormente, realizar un seguimiento, cuya frecuencia vendrá determinada por los hallazgos, la edad y la presencia o no de factores de riesgo.

Se consideran factores de riesgo<sup>(180,181)</sup> para la IRC:

- Historia familiar de enfermedad renal
- Diabetes mellitus
- Hipertensión arterial
- Raza negra
- Coinfección por VHB o VHC
- CD4 < 200 células /mm<sup>3</sup>
- Carga viral detectable

### Evaluación renal al diagnóstico de la infección por el VIH.

- Se realizará una exploración general con tensión arterial.
- Se solicitará bioquímica para la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y un análisis de orina (tira reactiva) para determinar si existe o no proteinuria.
- Se añadirá a esto despitaje de las coinfecciones (hepatitis B y C y lues), glucemia, C3, C4, ANA y cultivo de orina.

Debe tenerse presente que la creatinina no es un predictor fino de función renal especialmente, en pacientes con poca masa muscular, enfermedad hepática, mujeres, etc. Además, ciertos factores como la toma de esteroides, las proteínas en la dieta, o ciertos fármacos la modifican. En contraposición, la presencia de proteinuria con o sin elevación de la creatinina es un marcador sensible de insuficiencia renal crónica<sup>(181)</sup>.

- **Estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG):** Existen diferentes fórmulas para la estimación de la tasa de la TFG sin tener que solicitar orina de 24 horas; la más usada en adultos y que puede utilizarse en niños  $\geq 12$  años es la de Cockcroft-Gault, si bien no está validada en pacientes infectados por el VIH. En menores de 12 años debe utilizarse la fórmula de Schwartz, si bien sobreestima la TFG en niños hiponutridos, muy altos o con poca masa muscular<sup>(182,183)</sup>. (Anexo 1)
- **Determinación de proteinuria en tira reactiva:** debe valorarse en orina de una micción (sedimento habitual o en tiras reactivas) (Anexo 1).

Una proteinuria  $\geq +$  sugiere una proteinuria de 30mg/dl o un cociente proteína/creatinina  $> 300\text{mg/g}$  (Anexo 1) Si se produce este hallazgo debe calcularse el cociente proteinuria/ creatinuria y albuminuria/creatinuria en orina ya que, la presencia de albuminuria excesiva sugiere daño glomerular, mientras que si el daño es tubular, la albúmina no será la predominante. La proteinuria se asocia a diabetes, hipertensión, síndrome de Fanconi y a nefropatía por el VIH.

### Seguimiento (Algoritmo 1):

- Si el cribado inicial es normal la evaluación posteriormente será bienal.
- Si existe proteinuria  $\geq 1+$  o un cociente proteinuria/creatinuria  $\geq 0.2$  en 3 muestras, o una TFG alterada, hematuria macroscópica sin infección de orina, o microscópica persistente, edema, hipertensión, infecciones de orina recurrentes, alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis metabólica, aumento de la urea o de la creatinina, debe solicitarse ecografía renal y remitirse al paciente al nefrólogo.
- Deben controlarse los niveles plasmáticos de fósforo (Algoritmo 2)

### Control y seguimiento de la IR en pacientes infectados por el VIH

- En caso de IRA, tratar la causa: corregir hipovolemia, suspensión de posibles fármacos implicados...
- En caso de IRC debe controlarse la tensión arterial. Para ello, se prefieren los IECAs, como el fosinopril, que permiten la reducción de la proteinuria. Los calcio antagonistas interfieren con los inhibidores de proteasa y deben utilizarse con cuidado.
- Solo la biopsia renal nos informará con seguridad del tipo de nefropatía y está indicada cuando no desaparece la proteinuria, si existe insuficiencia renal y siempre para llegar a un diagnóstico de certeza<sup>(184)</sup>.
- En caso de IRC Terminal, el paciente puede someterse a diálisis y considerarse el trasplante renal<sup>(184,185)</sup>.
- La nefropatía no contraindica el TARGA si bien, deben ajustarse los fármacos en función de la TFG. En algunas nefropatías como la nefropatía por el VIH, el uso de TARGA puede mejorar la función renal y en caso de no recibirlo al diagnóstico de la enfermedad renal, debe iniciarse<sup>(186-188)</sup>. En estos casos, si el paciente no responde al TARGA, se podría valorar el uso de corticoides. En el caso de nefropatía no asociada al VIH, el efecto del TARGA y de los corticoides es más controvertido pero podrían utilizarse<sup>(189)</sup>.
- Otras recomendaciones: instauración de dieta sin sal, completar vacunación con vacuna de la VHA+VHB, neumocócica y gripe.

## Toxicidad por ARVs:

Un aspecto a considerar en los pacientes VIH con TARGA es la toxicidad de ciertos ARVs. Debemos destacar:

### Indinavir:

- Es un fármaco poco utilizado en pediatría en la actualidad.
- Se han descrito casos de litiasis renal, hipertensión, piuria e insuficiencia renal<sup>(190,191)</sup>.
- A todo paciente que reciba indinavir se le debe recomendar ingerir al menos 1.5 litros de agua al día para evitar la litiasis renal.
- Se debe realizar un control directo de la tensión arterial y de los sedimentos cada 6 meses donde puede detectarse cristaluria o piuria estéril así como elevación leve de la creatinina en sangre.
- En caso de litiasis renal debe hidratarse al paciente y dar analgesia con suspensión transitoria del fármaco salvo recidivas, en las que debe plantearse la suspensión definitiva. En caso de daño renal el fármaco debe suspenderse definitivamente.

### Tenofovir:

- No aprobado para uso en menores de 18 años.
- Se han descrito casos de toxicidad tubular proximal (Síndrome de Fanconi) y de reducción de la TFG especialmente en adultos, sobre todo si reciben otros fármacos nefrotóxicos o si el régimen antirretroviral incluye ddI o un IP potenciado con ritonavir. Clínicamente, puede acompañarse de astenia, polidipsia, poliuria, deshidratación y dolor óseo.
- Analíticamente los hallazgos más constantes son la hipofostatemia (otras causas: desnutrición, pérdidas gastrointestinales, osteomalacia, hiperparatiroidismo,...), proteinuria tubular, glucosuria normoglucemia y fosfaturia.
- La incidencia real parece baja y en niños, estudios recientes parecen sugerir que es aún menor<sup>(192-194)</sup>. Sin embargo, dado que el riesgo existe, los pacientes en tratamiento con este fármaco, sobre todo si presentan otros factores de riesgo para daño renal, o reciben ddI y/o ritonavir deben ser valorados al menos dos veces al año.
- El cribado se realizará cada 6 meses y mediante la determinación de la TFG, del fósforo en sangre y orina y de proteínas y glucosa en orina. En caso de daño debe suspenderse. La lesión suele ser reversible, aunque a veces tarde meses en recuperarse.

### **Recomendaciones.**

- 1.- Se realizará evaluación renal en todo paciente al diagnóstico de la infección VIH y posteriormente bienalmente si ésta es normal. (Nivel de evidencia C)
  - Para ello se solicitará tira reactiva para evaluar si existe proteinuria y se estimará la TFG mediante las fórmulas de Schwartz o de Cockcroft-Gault según sea menor o mayor de 12 años, respectivamente.
  - En caso de alteración de estas pruebas se realizará un estudio más exhaustivo por el nefrólogo.
- 2.- En caso de daño renal debe controlarse la tensión arterial (cifras máximas 125/ 75 mm Hg). Para ello, se prefieren los IECA, como el fosinopril, que permiten la reducción de la proteinuria (Nivel de evidencia B). Los calcio antagonistas interfieren con los IP y deben utilizarse con precaución. (Nivel de evidencia C).
- 3.- La nefropatía no contraindica el TARGA si bien, deben ajustarse los fármacos en función de la TFG. En algunas nefropatías como la nefropatía asociada al VIH, el uso de TARGA puede mejorar la función renal y en caso de no recibirlo al diagnóstico de la enfermedad renal, debe iniciarse.
- 4.- En caso de recibir ARVs con posible toxicidad renal como TDF o IDV se monitorizará la función renal mediante vigilancia clínica, bioquímica y tira de orina al menos cada 6 meses. (Nivel de evidencia B)
- 5.- La infección por el VIH no contraindica la diálisis (Nivel de evidencia A) ni el trasplante renal (Nivel de evidencia C).





# 18. Seguimiento endocrinológico

Se han descrito diversas alteraciones endocrinas en niños y adolescentes con infección por el VIH, si bien los datos no son del todo concluyentes. Las alteraciones más habituales son las que afectan al desarrollo ponderoestatural y puberal. Así, la infección por el VIH como ocurre con otros procesos crónicos puede producir un retraso del crecimiento y puberal, que en este caso puede estar condicionado por la propia infección, la malnutrición o la respuesta de citoquinas<sup>(195-197)</sup>. De Martino et al, constatan un retraso de un año en el inicio de la pubertad en niños y de 2 en niñas. En este estudio no se relacionó el inicio de la pubertad con el peso, la talla, la situación clínica o inmunológica del paciente a la entrada en la pubertad<sup>(198)</sup>. En otros estudios se han correlacionado estos retrasos con otras alteraciones hormonales concomitantes como la liberación anormal de la hormona de crecimiento, secreción de andrógenos, alteraciones clínicas o subclínicas tiroideas, hiperproducción de citoquinas...<sup>(199)</sup>

El retraso de crecimiento<sup>(200,201)</sup> se ha correlacionado, además, con el déficit de factor de crecimiento insulín-like (IGF-1) y el IGF-BP3<sup>(202,203)</sup>. El TARGA parece condicionar una recuperación de la talla<sup>(204-207)</sup> si bien la situación clínica y la progresión de la infección son factores determinantes.<sup>(201)</sup>

## a) Evaluación del desarrollo puberal

La maduración sexual se ve influida por factores genéticos, la raza, factores ambientales, la prematuridad, el uso de drogas durante el embarazo, etc, que habrá que valorar. Debe monitorizarse la maduración sexual y la aparición de los caracteres sexuales primarios y secundarios siguiendo los criterios de Tanner que incluye 5 estadios. (Anexo 2)<sup>(208)</sup>. La aparición de la telarquia seguida de la pubarquia en niñas o el desarrollo del teste y el cambio de pigmentación del escroto seguido de la pubarquia en niños indican el inicio del desarrollo puberal.

Debe tenerse presente, que en nuestro medio, la pubertad suele iniciarse habitualmente en niños seronegativos a los 8 años en el caso de las niñas y a los 9 años en caso de los niños.

## Pubertad precoz

El inicio de la pubertad por debajo de esta edad se considera **pubertad precoz**. Se han descritos casos aislados de pubertad precoz en pacientes infectados por el VIH.<sup>(209)</sup>

En caso de sospecha de pubertad precoz debe realizarse una exploración física completa y pruebas complementarias incluyendo

- peso, talla, velocidad de crecimiento e índice de masa corporal (IMC)
- establecer el estadio de Tanner
- evaluar la presencia de acné, hirsutismo, hipertrichosis..
- valorar el tamaño de clítoris, la mucosa antro vaginal, el desarrollo de labios menores en niñas y del pene y testículos en niños.
- edad ósea (radiografía de muñeca)
- ecografía abdominal para valorar útero y endometrio, quistes ováricos...
- estudio hormonal incluyendo LH, FSH, estradiol y testosterona así como 17 hidroxiprogesterona, 4-androstendiona y dehidroepiandrosterona para descartar hiperplasia suprarrenal.
- habitualmente suele ser necesario medir la LH y la FSH tras estímulo con LHRH, y en ocasiones es preciso valorar otras pruebas como TC/RM craneal, según la sospecha, hallazgos, etc.

Por todo ello, en caso de sospecha de pubertad precoz deberá remitirse al paciente al endocrinólogo pediátrico.

## Pubertad retrasada

La ausencia de caracteres sexuales secundarios a una edad superior a 2 desviaciones estandar (DS) para la población de referencia, que en España se sitúa en los 12 años en mujeres y los 14 años en hombres se considera **pubertad retrasada**.

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con el retraso constitucional del crecimiento y desarrollo que se acompañará de un retraso de la talla y de la maduración ósea, soliendo existir antecedentes familiares de pubertad tardía.

Es importante descartar hipogonadismo si tras el inicio de la pubertad ésta no se completa en 5 años o se mantiene en el mismo estadio más de 2 años.

Ante la sospecha de pubertad retrasada en el caso del paciente infectado por el VIH debe valorarse su situación clínica, inmunológica y virológica e instaurar o modificar el TARGA para conseguir un TAR eficaz, ya que como se ha dicho éste parece influir en el desarrollo<sup>(210-213)</sup>. Se debe realizar una exploración física completa y solicitar las pruebas complementarias que se han expuesto en el caso de pubertad precoz, valorando remitir al paciente al endocrinólogo en caso de sospecha de hipogonadismo u otra alteración subyacente.

## **b) Evaluación del desarrollo ponderoestatural**

En cada visita debe pesarse y tallarse al paciente a ser posible en la misma báscula para evitar variaciones debidas a la calibración de la misma.

Debe calcularse, además, el IMC ( $\text{peso}/\text{talla}^2$ ) que nos dará una idea de su situación nutricional y el percentil o DS de peso, talla y perímetro craneal o bien calcular el Z score de peso y talla para valorar la línea de progresión.

Se considera talla baja aquella que se encuentra por debajo de -2DS o del percentil 3 para la edad y el sexo.

En la valoración de talla debe considerarse:

1.- La predicción de talla genética.

$$\text{Talla diana del niño: } \frac{(\text{talla de la madre} + \text{talla del padre}) + 13}{2}$$

$$\text{Talla diana de la niña: } \frac{(\text{talla de la madre} + \text{talla del padre}) - 13}{2}$$

2.- Se debe valorar la velocidad de crecimiento cada 6 meses. En caso de desaceleración de la velocidad de crecimiento se solicitará la edad ósea (radiografía de muñeca) para comprobar si existe un retraso de la misma y valorar la etiología.

3.- Valorar estadio de maduración sexual de Tanner

4.- Valorar signos que indiquen posibles patologías (síndrome de Turner...), y datos del embarazo (exposición a drogas, prematuridad...)

## **Algoritmo diagnóstico**

En caso de talla por debajo del percentil 3 o -2DS solicitar edad ósea :

- edad ósea = cronológica y velocidad de crecimiento normal y talla similar a talla genética: talla baja intrínseca o familiar.
- edad ósea retrasada y velocidad de crecimiento normal y que sigue de forma homogénea su percentil: retraso constitucional de crecimiento, malnutrición moderada y enfermedades crónicas.
- edad ósea retrasada y velocidad de crecimiento enlentecida y que se desvía de su percentil: malnutrición grave, enfermedades crónicas con afectación importante y alteraciones endocrinas.

### **c) Evaluación de la función tiroidea**

Se han descrito alteraciones tiroideas en pacientes infectados por el VIH en relación con la propia infección, como efectos adversos de algunos antirretrovirales, especialmente d4T, o en el contexto de la respuesta del organismo a una enfermedad aguda.

En niños los trastornos del tiroides se describen hasta en el 35% de los casos en alguna serie<sup>(214)</sup>. Las alteraciones tiroideas en pacientes con infección por el VIH son más frecuentes que en la población general, si bien muchas veces no tienen traducción clínica evidente. Por ello, no todos los especialistas recomiendan hacer un cribado periódico de las hormonas tiroideas<sup>(215)</sup>. Sin embargo, dada su sencillez y la importancia de su detección, se consideraría necesario hacer un cribado clínico de los síntomas que puedan orientar hacia la existencia de enfermedad tiroidea, pudiendo realizarse un cribado de funcional con TSH, T3 T4 libre y anticuerpos antitiroideos cada 24-48 meses con especial atención a aquellos pacientes con mal control virológico o retraso ponderoestatural.

Otros cuadros en los que se recomienda realizar estudio funcional son:

- dislipemias
- osteopenia
- depresión
- sospecha de afectación tiroidea en el contexto de reconstitución inmune.
- sospecha de infección oportunista tiroidea en paciente inmunodeprimido: CMV, *P. jiroveci*, *C. neoformans*, micobacterias, o tiroiditis bacteriana.
- otras causas de afectación tiroidea: Kaposi, linfoma..

### **d) Evaluación de la función adrenal y del eje hipotalamo-hipofisiario (HHA)**

Las alteraciones del eje HHA han sido descritas en pacientes infectados por el VIH en fases agudas y tardías de la infección con un rango que va desde formas asintomáticas a la insuficiencia suprarrenal. Dentro de las posibles causas se manejan las infecciones oportunistas, los tumores, los fármacos (ketoconazol inhibe la síntesis de esteroides, mientras que la rifampicina y fenitoína estimulan la producción pudiendo poner de manifiesto una insuficiencia larvada) y la propia respuesta de citoquinas que supone el VIH. Así, pueden presentar hipercortisolismo como en otras infecciones crónicas. A medida que progresa la inmunosupresión, el compromiso suprarrenal aumenta.<sup>(216)</sup> Parece que TARGA y en especial los NN (sobre todo EFV), incrementan los niveles de cortisol aunque esto no parece tener repercusión clínica.<sup>(217)</sup> En niños, no se han descrito alteraciones adrenales significativas<sup>(218)</sup>, con excepción de casos de Cushing en niños que recibían IP potenciados con ritonavir y fluticasona, al inhibir el ritonavir el citocromo P 450. Por ello, esta asociación

debe evitarse y vigilarse de cerca a todo paciente con corticoides inhalados e IP potenciados. Además, debe tenerse presente que el cuadro inicialmente puede confundirse con un síndrome lipodistrófico.<sup>(219)</sup>

**e) Prolactina:**

La hiperprolactinemia se ha descrito en pacientes adultos infectados por el VIH sin clara significación, no estando claro el efecto de los antiretrovirales en este campo. Se han descrito casos de galactorrea en pacientes con IP pero que a su vez recibían otros fármacos que pudieran estar implicados.<sup>(220)</sup>

**f) Ginecomastia.**<sup>(221-222)</sup>

La ginecomastia o desarrollo del tejido glandular de la mama en el hombre, es un transtorno relativamente común en pacientes seronegativos y también, se ha observado en pacientes con infección por el VIH. La etiología parece ser multifactorial (aumento de estrógenos, descenso de andrógenos, mayor sensibilidad de la glándula...) Puede asociarse a tumores suprarrenales o testiculares, administración de estrógenos, fármacos (espironolactona, ketoconazol...), si bien muchas veces es idiopática. Parece que ciertos antirretrovirales y en especial EFV y d4T pudieran estar implicados.

Lo más importante ante una ginecomastia es confirmar que se trata de una ginecomastia verdadera y no grasa. Tras esto, debe valorarse su origen. En el periodo puberal con frecuencia se trata de una ginecomastia puberal idiopática, que suele aparecer a los 13-14 años en chicos en estadio III-IV de Tanner. Signos como el dolor local o los signos de hipogonadismo, enfermedad hepática, etc, suelen indicar patología subyacente.

Las pruebas complementarias a realizar son:

- Exploración completa incluyendo peso, talla, estadio de Tanner, exploración del testículo y la mama...
- Hemograma, bioquímica
- Estudio hormonal: LH, FSH, testosterona, 17β estradiol, prolactina, DHAS, TSH, T4L.
- Valorar uso de fármacos y/o tóxicos: espironolactona, digitálicos, cimetidina, enalapril, amiodarona, marihuana, alcohol, TAR...
- Otros estudios a valorar: cariotipo, RM...

### **Recomendaciones.**

- Se recomienda realizar un control del desarrollo puberal mediante estadio de Tanner (Nivel de evidencia B).
- Se solicitará estudio de hormonas sexuales así como otras pruebas complementarias en caso de pubertad precoz o retrasada, valorando la necesidad de remitir a endocrino según los hallazgos (Nivel de evidencia C).
- Se determinará el peso, la talla y el IMC en cada visita y la velocidad de crecimiento cada 6 meses. (Nivel de evidencia B)
- En caso de retraso de talla baja se solicitarán edad ósea, se hará el cálculo de predicción de la talla genética y se determinará estadio de Tanner. En caso de sospecha de patología debe remitirse el paciente a endocrinólogo pediátrico (Nivel de evidencia C).
- Ante la presencia de retraso de crecimiento y/o puberal, debe valorarse la situación clínica, inmunológica y virológica del paciente e instaurar un tratamiento antirretroviral eficaz, ya que éste parece influir en el desarrollo (Nivel de evidencia B).
- Se considera necesario hacer un cribado clínico de los síntomas que puedan orientar hacia la existencia de enfermedad tiroidea, pudiendo realizarse un cribado funcional con TSH, T3 T4 libre y anticuerpos anti-tiroideos cada 24-48 meses con especial atención a aquellos pacientes con mal control virológico, con retraso ponderoestatural u otros cuadros que pudieran estar relacionados ( Nivel de evidencia C).
- No se recomienda realizar de forma rutinaria el estudio del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal en pacientes pediátricos infectados por el VIH, salvo que presenten manifestaciones clínicas sugestivas. (Nivel de evidencia C)
- Debe realizarse un control estricto de este eje en pacientes que reciban corticoides inhalados e IP potenciados por riesgo de Cushing (Nivel de evidencia B).
- Sólo se recomienda estudio de la prolactina en caso de sospecha de patología (galactorrea...) (Nivel de evidencia C).
- Ante la presencia de ginecomastia deben valorarse sus posibles causas (Nivel de evidencia C). Se recomienda seguimiento clínico en caso de no ser patológica ya que la mayoría de los casos revierten espontáneamente antes de un año (Nivel de evidencia C). Si la ginecomastia apareció tras la introducción de un nuevo antirretroviral o el paciente recibe EFV o d4T puede valorarse la modificación el régimen (Nivel de evidencia C).

# 19. Seguimiento osteo-articular

El niño con infección por el VIH puede presentar fundamentalmente dos patologías osteoarticulares: osteonecrosis y disminución de la mineralización ósea. Su etiopatogenia es diferente por lo que no parecen estar asociadas.

## a) Osteonecrosis

La osteonecrosis, también llamada necrosis avascular o necrosis aséptica, se define como necrosis del tejido óseo secundaria a isquemia ósea por disminución del flujo sanguíneo. En un estudio multicéntrico observacional se ha encontrado que la osteonecrosis de la cabeza del fémur (enfermedad de Perthes) ocurre nueve veces más frecuentemente en los niños infectados por el VIH que en la población sana<sup>(223)</sup>. La osteonecrosis se acompaña de clínica de dolor localizado, y cuando se sitúa en la cabeza del fémur se manifiesta con cojera.

## b) Disminución de la mineralización ósea (osteopenia-osteoporosis)

La osteopenia-osteoporosis es una enfermedad ósea que se caracteriza por una densidad mineral ósea (DMO) disminuida acompañada de alteraciones de la arquitectura trabecular que conlleva una pérdida de la resistencia ósea que aumenta el riesgo de fractura. Según la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica para los pacientes menores de 20 años es patológico cuando la DMO de un individuo se encuentra disminuida más de 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para su edad y sexo (valor Z inferior a -2) y se deberá utilizar el término “densidad ósea baja para la edad cronológica”<sup>(224)</sup>. El método más utilizado para conocer la DMO es la Densitometría Radiológica de Doble Energía o Dual X-ray Absorptiometry (DEXA) en la región lumbar por sus resultados contrastados, su rapidez y su baja radiación. Sin embargo su análisis debe realizarse por un experto dado que pueden aparecer importantes errores de interpretación<sup>(225)</sup>. Existen marcadores bioquímicos específicos de formación y reabsorción ósea, sin embargo no existen valores de normalidad de consenso en pediatría por lo que se reservan para estudios de investigación.

No hay consenso sobre la existencia y el grado de la baja densidad ósea para la edad cronológica en niños con infección por el VIH. Los primeros estudios indicaban una clara disminución en la mineralización ósea<sup>(226)</sup>, sin embargo datos más recientes cuestionan o limitan su existencia generalizada<sup>(227)</sup>.

### **Recomendaciones.**

- El niño con infección por el VIH sin síntomas osteoarticulares no requiere una evaluación periódica para descartar una osteonecrosis (Nivel de evidencia C).
- En el niño con infección por el VIH que presente cojera o dolor osteo-tendinoso localizado debe sospecharse la existencia de una osteonecrosis (Nivel de evidencia B).
- En la práctica clínica diaria no se recomienda realizar estudio de DEXA a todos los pacientes. Se valorará de manera individual según la clínica del paciente y los antecedentes personales: ingesta de corticoides, encefalopatía o inmovilización prolongada (Nivel de evidencia C).
- Al niño al que se le realice una DEXA se debe evaluar la prueba no solo en base a la edad y sexo del niño sino también en base a la talla y el peso (Nivel de evidencia B).
- Se considera patológica una DEXA con una DMO a nivel lumbar con un valor z inferior a -2 y deberá denominarse densidad ósea baja para la edad cronológica (Nivel de evidencia C).
- Al niño con densidad ósea baja para la edad cronológica deberá repetirse la DEXA anualmente (Nivel de evidencia C).



## 20. Seguimiento hematológico

Las manifestaciones hematológicas son frecuentes en niños y adolescentes infectados por el VIH, como resultado tanto del efecto citopático directo del VIH en el sistema hematopoyético o secundarias a: infecciones, inmunodepresión, fármacos (ARVs y otros), destrucción periférica de las células sanguíneas y a déficits nutricionales. La expresividad clínica de estas alteraciones es muy variable, siendo muchas veces asintomáticas y sólo evidentes tras exámenes complementarios, y ocasionalmente presentándose como cuadros graves que pueden comprometer la vida del paciente que los presenta<sup>(228-230)</sup>.

Algunas de las manifestaciones hematológicas determinan por sí solas un mal pronóstico a la infección por el VIH, como la anemia hemolítica<sup>(231)</sup>.

En el seguimiento de los pacientes con infección por el VIH debe estar incluido, dentro de los controles analíticos, el hemograma completo. La periodicidad de los controles vendrá determinada por la situación clínica e inmunológica de cada paciente. Es recomendable que al menos se disponga de un hemograma completo cada 6 meses, siendo la práctica habitual en la mayoría de centros un control analítico cada 3-4 meses. Además, se recomienda un control más frecuente en pacientes, sin alteraciones previas, tras inicio del TAR o de la profilaxis o tratamiento de las IO con fármacos con efectos secundarios descritos sobre el sistema hematopoyético, con el fin de descartar o diagnosticar la toxicidad asociada. En aquellos niños y/o adolescentes en los que el hemograma ponga en evidencia alteraciones, la periodicidad de los controles vendrá determinada por las características de las mismas.

Discutiremos por separado cada una de las alteraciones hematológicas en función de la serie afectada, y de forma separada los trastornos de la coagulación.

### Anemia

Constituye la alteración más frecuente de la serie roja, Se han identificado varias etiologías (Tabla 20), siendo en la mayoría de pacientes multifactorial<sup>(229,230)</sup>. La mayoría de los pacientes con infección por el VIH, presentan anemia ya en la fase aguda de la infección debido al efecto directo del VIH en la eritropoyesis, la elevación de citoquinas como el TNF-alfa y la interleucina-1 que inhiben la eritropoyesis.

La evaluación de la anemia de los pacientes pediátricos con infección por el VIH incluye en primer lugar una historia y exploración clínica exhaustiva:

- Antecedentes familiares de anemia, hemoglobinopatías, ictericia recurrente, esplenectomía o colecistectomía precoz.
- Antecedentes personales: fiebre, pérdida de peso, clínica de sangrado, fármacos y encuesta dietética.
- Exploración clínica: ictericia, esplenomegalia, coluria.

## Estudio de laboratorio

- Recuento completo de la serie roja y morfología (frotis o extensión de sangre periférica, morfología de hematíes) y reticulocitos. La combinación de microcitosis e hipocromía determina que deba realizarse el diagnóstico diferencial entre anemia ferropénica, talasemia o anemia secundaria a enfermedad crónica, como posibles etiologías más frecuentes.
- Estudio del metabolismo del Fe: sideremia, transferrina, índice de saturación de la transferrina y ferritina, podrán ayudar al diagnóstico. Debe tenerse en cuenta que algunos de los pacientes pueden tener una ferritina elevada, como resultado de la inflamación secundaria a la infección por el VIH u otras coinfecciones.
- Electroforesis de la hemoglobina, para el diagnóstico de hemoglobinopatías: talasemia, anemia falciforme, entre las más frecuentes.
- Otras: Estudio de la actividad glucosa 6 fosfo-dehidrogenasa, determinación de folato y vitamina B12, niveles de plomo,
- Prueba de Coombs, bilirrubina indirecta y haptoglobina en estudio de anemia hemolítica.
- Estudio de la médula ósea para estudio de anemias refractarias.
- Determinación de eritropoyetina (suele ser normal, y aún cuando se encuentre disminuida la respuesta a su administración es pobre).
- Serologías/PCR virales (CMV, VEB, Parvovirus).

## Neutropenia

Definida como un recuento inferior de 1500 neutrófilos/ $\mu\text{L}$  está presente hasta en un 45% de los pacientes pediátricos infectados por el VIH, siendo aún más frecuente (65%) en aquellos con IO. Las alteraciones cuantitativas y cualitativas de los neutrófilos, contribuyen a la predisposición de los niños infectados por el VIH a padecer infecciones oportunistas.

La neutropenia puede ser resultado de una mielopoyesis ineficaz, toxicidad sobre la serie blanca de algunos fármacos o destrucción de neutrófilos circulantes (Tabla 21).

La primera aproximación diagnóstica debe basarse en la historia clínica y la exploración del paciente.

- Historia orientada a determinar síntomas o signos de infección, averiguar los fármacos y medicaciones concomitantes y realizar una encuesta nutricional.
- El examen clínico, evaluará la presencia de manifestaciones clínicas que sugieran infección: adenomegalias, hepatomegalia y esplenomegalia.

## Estudios de laboratorio

- El hemograma, con recuento de leucocitos y estudio morfológico de los mismos, constituye la primera prueba a realizar.
- Estudio microbiológico de las infecciones como posible causa.
- Examen de la médula ósea (deberá realizarse siempre que resulten afectadas al menos dos de las series hematopoyéticas o el paciente presente fiebre de origen desconocido, sin haberse determinado la causa).

## Trombocitopenia

Se trata de una manifestación frecuente en niños y adolescentes con infección por el VIH. Aproximadamente una tercera parte de éstos en ausencia de TAR pueden presentar trombocitopenia. A diferencia de la infección por el VIH en adultos, no siempre existe una correlación con el recuento de linfocitos CD4 ni con la progresión de la enfermedad.

La disminución del número de plaquetas circulantes puede obedecer a la disminución de su producción, a un aumento del consumo en sangre periférica de las mismas, al secuestro o al resultado de varias causas que quedan resumidas en la Tabla 22.

La vida media de las plaquetas en pacientes infectados por el VIH, aún con recuentos normales de las mismas, es más corta. Ello se explica por el elevado nivel de inmunoglobulinas adheridas a la pared plaquetar, que tras reaccionar con la glicoproteína de membrana IIIa, favorecen la acción de otros anticuerpos o inmunocomplejos circulantes contra las mismas.

Otra de las causas que explicarían el elevado número de pacientes con disminución de las plaquetas, es la esplenomegalia, manifestación frecuente en la infección por el VIH en la edad pediátrica.

Por lo general, sin embargo, la trombocitopenia es asintomática, y sólo cuando la cifra de plaquetas es inferior a 50.000/ $\mu$ L, los pacientes pueden presentar una púrpura petequeal o sangrado de mucosas. Raramente es causa de sangrado intracraneal.

La evaluación clínica de un paciente con trombopenia incluye:

- Historia familiar de sangrado.
- Antecedentes de sangrado, fiebre, equimosis y petequias. Ingesta de fármacos.
- La exploración clínica deberá objetivar la presencia de petequias, equimosis, sangrado de mucosas, adenomegalias (linfoma, otras neoplasias, infección VEB o CMV).

## Estudios de laboratorio

- Hemograma completo con frotis de sangre periférica. La presencia de anemia y neutropenia concomitante, nos obligará a excluir en primer lugar procesos neoplásicos, infecciosos o funcionales que afecten a la médula ósea. La presencia de hematíes fragmentados, orientará el cuadro hacia SHU/PTT o coagulación intravascular diseminada (CID).
- Estudio de médula ósea: aspirado o biopsia, debe plantearse como una exploración de primera línea en pacientes con infección por el VIH, debido a la elevada frecuencia de trombocitopenia inmune, permitiendo además realizar un examen histológico que descarte la presencia de células atípicas y el cultivo para hongos y micobacterias.
- Estudio de la coagulación, para descartar otras causas de sangrado (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno, dímero-D u otros productos de la degradación de la fibrina).
- Otras pruebas, con el fin de determinar la vida media de las plaquetas, funcionalidad, etc.

## Alteraciones de la coagulación

Menos frecuentes que las anteriores, especialmente preocupantes cuando se presentan en pacientes hemofílicos. En la Tabla 23 se resumen, las posibles causas de estos trastornos.

En los pacientes con alteraciones de la coagulación y sangrado, la historia familiar es fundamental pues los trastornos más importantes vienen determinados genéticamente.

El estudio de la coagulación no forma parte de los exámenes de rutina en los pacientes infectados por el VIH, no obstante deberá incluirse en aquellos casos con clínica de sangrado importante y/o trombosis.

### **Recomendaciones.**

- El hemograma completo deberá estar incluido en la primera evaluación de un niño o adolescente infectado por el VIH. Es importante, así mismo, disponer de un frotis de sangre periférica. En pacientes procedentes de áreas con elevada prevalencia de anemia falciforme, se incluirá en la primera evaluación una electroforesis de la hemoglobina (Nivel de evidencia C).
- En pacientes sin alteraciones hematológicas, la realización del hemograma seguirá la periodicidad determinada para el resto de exámenes de laboratorio, debiendo incluirse siempre en el mismo. Se recomienda como mínimo un control cada 6 meses, siendo la práctica habitual un control cada 3-4 meses (Nivel de evidencia A).
- Los pacientes con alteraciones hematológicas, serán remitidos para su valoración, siempre que sea posible, al servicio de hematología pediátrica el cual realizará el estudio de éstas alteraciones orientado por la clínica y situación inmunológica del paciente (Nivel de evidencia A).



## 21. Seguimiento dermatológico

En la infección por el VIH se han descrito más de 56 desórdenes mucocutáneos. La gravedad de las alteraciones dermatológicas está en relación con el grado de inmunodepresión; por este hecho, las manifestaciones cutáneas se pueden utilizar como marcadores de progresión de enfermedad. Además, tendríamos que tener en cuenta que, tras afecciones cutáneas graves o rebeldes al tratamiento convencional, puede subyacer una infección por el VIH<sup>[232]</sup>. Así, es importante destacar que algunas alteraciones mucocutáneas, forman parte de la clasificación clínica de la CDC para la infección por el VIH en edad pediátrica (Tabla 24)<sup>[233]</sup>. En la actualidad el perfil de las alteraciones dermatológicas ha cambiado debido al TAR, observándose un aumento de la patología no infecciosa en la infección por el VIH<sup>[234]</sup>

La elevada prevalencia de problemas dermatológicos durante el curso de la infección por el VIH, conlleva que el médico tenga que conocer este tipo de alteraciones para establecer un correcto diagnóstico y posterior tratamiento<sup>[235, 236]</sup>.

Las manifestaciones mucocutáneas (MM) en la infección por el VIH son muy frecuentes y variadas, algunos autores describen MM en más del 90% de los pacientes<sup>[237, 238]</sup>. Se caracterizan por presentarse en formas más agresivas, recurrentes y con peor respuesta al tratamiento que en la población general.

Las MM se dividen en varios grupos: A) Enfermedades cutáneas asociadas directamente con la infección por el VIH. B) Infecciones e infestaciones. C) Procesos tumorales. D) Procesos inflamatorios. E) Reacciones adversas relacionados con fármacos.

### Manifestaciones mucocutáneas relacionadas directamente con la infección por el VIH

#### Exantema de la primoinfección

La infección primaria por el VIH suele ser asintomática en el 80%, pero cuando aparecen síntomas en un elevado número de los casos se manifiestan a nivel mucocutáneo. La sintomatología suele ser un cuadro febril parecido a un síndrome mononucleósico con fiebre, astenia, anorexia, mialgias, letargia, cefaleas y fotofobia. A nivel cutáneo aparecen hallazgos normalmente asociados a una infección viral aguda como la aparición un exantema micropapu-

lar que habitualmente se localiza en el tronco pero que puede afectar a palmas y plantas. A nivel de mucosa, pueden aparecer úlceras, glositis, y úlceras a nivel genital y menos frecuente es la aparición de úlceras a nivel del paladar o esófago y candidiasis orofaríngea.

## Manifestaciones mucocutáneas de etiología infecciosa

### Infecciones por bacterias

Los niños infectados por el VIH tienen una mayor afectación de la inmunidad humoral que los adultos y por lo tanto las infecciones bacterianas suponen un mayor porcentaje dentro del espectro de los procesos infecciosos que aparecen en la infección por el VIH. Las infecciones bacterianas se pueden producir a todos los niveles incluyendo la afectación de la piel o las mucosas. Las MM infecciosas por bacterias más frecuentes son las producidas por el *S. aureus*<sup>[239]</sup>. También se han descrito infecciones por bacterias Gram-negativas como la angiomatosis bacilar, como la celulitis periorbitaria por *H. influenzae* y la bacteriemia por *P. aeruginosa*<sup>[240]</sup>.

### Infecciones por virus

Se ha descrito la aparición de Herpes Zóster siguiendo precozmente a la varicela en niños infectados por el VIH [241]. El VHS y virus varicela-zoster (VZV) se caracterizan por producir infecciones latentes o recurrentes, en la población inmunocompetente. En individuos infectados por el VIH, debido a la inmunosupresión que presentan, las infecciones asintomáticas o latentes pueden ponerse de manifiesto. Cuando en un individuo aparece este tipo de infecciones virales en mayor frecuencia, recurrencia o gravedad que en la población general, es altamente probable que subyazca una inmunodepresión grave primaria o secundaria a la infección por el VIH<sup>[242, 243]</sup>.

### Infecciones fúngicas

Las infecciones por hongos se han relacionado siempre con grados de inmunosupresión más o menos importantes<sup>[244]</sup> pero en los últimos años se han relacionado con fenómenos de reconstitución inmune tras el TAR<sup>[245]</sup>.



## Neoplasias

### Sarcoma de Kaposi

Muy poco frecuente en niños<sup>[246]</sup>. Se ha descrito una forma cutánea (asociada a infección postnatal por el VIH) y otra ganglionar (infección perinatal).

### Leiomioma

Aparece en mayor incidencia que en la población general y sobre todo aparece cuando el estado inmunológico está más deteriorado<sup>[247]</sup>. Cuando afecta a la piel lo hace en forma de nódulos subcutáneos, pero es infrecuente

## Manifestaciones mucocutáneas de etiología inflamatoria

### Dermatitis atópica

Según algunos autores la dermatitis atópica aparece hasta en un 50% de los niños infectados por el VIH. En algunos estudios, se ha demostrado que los valores de IgE en suero aumentan en los niños al inicio de la infección por el VIH, aunque este aumento de IgE no se ha llegado a asociar con los síntomas producidos por la dermatitis atópica<sup>[248, 249]</sup>.

### Dermatitis seborréica

La gravedad de la dermatitis seborreica está en relación con el grado de inmunodepresión, por lo que se ha sugerido que podría utilizarse como marcadores de progresión a sida. Afecta a zonas más extensas, es más agresiva y tiene peor respuesta a terapias convencionales.

### Psoriasis

La prevalencia de la psoriasis no es mayor que en la población general, siendo de un 1,6% pero la incidencia de artritis psoriásica si es mayor. La afectación suele ser más grave conforme el grado de inmunodepresión es mayor, esta característica en un individuo infectado por el VIH es indicativa de mal pronóstico.

## Vasculitis

Los fenómenos de vasculitis pueden aparecer de forma aislada o en el contexto de enfermedades reumatológicas<sup>[250-252]</sup>, hasta se han detectado autoanticuerpos como los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) y anticuerpos antifosfolípidos muy implicados en fenómenos de trombosis, en la infección por el VIH. También se han descrito casos de vasculitis asociados a algunos ARVs<sup>[253,254]</sup>, como en el caso de la vasculitis leucocitoclástica causada por EFV<sup>[255]</sup> o IDV.

## Aftas orales

Son unas de las afecciones orales más frecuentes tras la candidiasis oral en los pacientes infectados por el VIH<sup>(256,257)</sup>.

## Trastornos de faneras ( pelo y uñas)

La alopecia difusa o alopecia areata se puede asociar con la enfermedad por el VIH y pueden ser inflamatorias y permanentes. La alopecia generalizada puede producirse en pacientes con infección por el VIH que son tratados con IDV.

## Reacciones adversas a fármacos

En el caso de la población infantil de 16% a 50% de los niños con sida desarrollan una erupción cutánea tras la medicación. Las lesiones pueden ser maculopapulares o morbiliforme y el diagnóstico se establece por la relación temporal entre la erupción y la medicación. La erupción se resuelve con la retirada del tratamiento. Respecto a los ARVs, los IP se asocian con lipodistrofia, reacciones de hipersensibilidad y urticaria. Los NN se han asociado a erupciones cutáneas así como a reacciones de hipersensibilidad. Los AN como el AZT, han dado lugar a alteraciones de las uñas y a pigmentación cutánea y cambios en el pelo como hipertrichosis, vasculitis, y erupciones morbiliformes<sup>[254]</sup>. La aparición de erupciones cutáneas asociadas a fármacos en la mayoría de los casos, conlleva a la retirada total del tratamiento y al cambio por otro. En algunos casos se ha descrito la aparición del Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis tóxica epidérmica tras la administración de TMP-SMX y tuberculostáticos.

**Recomendaciones.**

- Debe realizarse una exploración clínica completa de piel y mucosas en los controles trimestrales del paciente pediátrico con infección por el VIH (Nivel de evidencia C)
- Deben correlacionarse los hallazgos mucocutáneos con la situación inmunológica del paciente así como con las medicaciones que reciba (Nivel de evidencia C).
- En caso de patología mucocutánea persistente, se recomienda derivar al paciente a un dermatólogo pediátrico (Nivel de evidencia C).



## 22. Seguimiento metabólico

La mejoría en la calidad de vida condicionada al TARGA está limitada por los efectos secundarios de los ARVs.

Se han ido describiendo una gran variedad de alteraciones metabólicas que incluyen fundamentalmente dislipidemia, resistencia insulínica, y cambios en la distribución de la grasa corporal. En niños mayores y adolescentes con infección por el VIH con TAR ya existen los primeros estudios que demuestran mayor riesgo cardiovascular. Por otro lado, la distorsión de la imagen corporal es un aspecto muy negativo que puede contribuir a dificultar el cumplimiento terapéutico.

La educación en cuanto a los cambios en los hábitos de vida y de dietas más saludables es la única arma disponible en la actualidad junto con un empleo adecuado de los ARVs.

### Toxicidad metabólica

Incluye importantes cambios físicos con alteración de la distribución grasa, y puede llegar a afectar en alguna de sus formas hasta una tercera parte de los pacientes tratados<sup>(258)</sup>. El riesgo vascular teórico que comportan las alteraciones crónicas en el perfil lipídico se ha confirmado usando como marcador subrogado el engrosamiento de la capa íntima en la arteria carótida asociado al aumento mantenido de los lípidos sanguíneos en la población pediátrica infectada con TAR, quedando por ver su repercusión en el riesgo cardiovascular a corto y largo plazo<sup>(259,260)</sup>. Se describen alteraciones hormonales, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado (menos frecuentes en niños que en adultos) y alteraciones en el metabolismo óseo, que deben ser objeto de especial vigilancia por tratarse de organismos en crecimiento; estas alteraciones pueden deberse al TAR, a la infección por el VIH o a la interrelación entre ambas circunstancias. La toxicidad mitocondrial, mecanismo de máxima importancia en la fisiopatología de las alteraciones metabólicas, tiene su expresión extrema en la acidosis láctica, cuadro muy infrecuente pero con elevada mortalidad.

En la Tabla 25 se describe el esquema general de seguimiento para el diagnóstico de toxicidad metabólica de los principales ARVs empleados en pediatría.

## Seguimiento de la toxicidad metabólica

### Toxicidad mitocondrial

La toxicidad mitocondrial tiene un amplio abanico de formas de presentación: hiperlactatemia, neuropatía periférica, miopatía, miocardiopatía, toxicidad hepática, pancreatitis y mielotoxicidad (anemia y neutropenia sobre todo).

Existen tres formas distintas de presentación de la hiperlactatemia: la hiperlactatemia asintomática, donde el lactato suele ser inferior a 2.5 mmol/L; la hiperlactatemia sintomática, con lactato entre 2.5 y 5 mmol/L; y la acidosis láctica, con lactato superior a > 5 mmol/L, donde la presencia de síntomas es lo habitual. La hiperlactatemia leve asintomática es muy frecuente en los niños tratados crónicamente con AN (17-32%). La hiperlactatemia puede originar sintomatología inespecífica como náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga y pérdida de peso y puede aparecer en un 0,2 a 2% de pacientes. La acidosis láctica es un cuadro extremadamente grave y muy infrecuente (0,1-0,5%). A los síntomas comentados se añaden hiperventilación compensatoria, fracaso hepático, arritmias y convulsiones, con una tasa de mortalidad en torno al 50%.

Las mediciones de lactato en el paciente asintomático no han demostrado tener utilidad alguna, por lo que no están indicadas<sup>(261)</sup>. En la hiperlactatemia levemente sintomática se aconseja un control clínico y analítico (lactato, gasometría y transaminasas), sin necesidad de retirar de entrada los AN. Un nivel elevado de lactato debe ser confirmado antes de tomar alguna determinación, incluso repetirse de forma urgente si se trata de una hiperlactatemia grave o acidosis láctica.

Ante la aparición de síntomas relacionados con hiperlactatemia debe interrumpirse inmediatamente el TAR, hasta la recuperación clínica y analítica. Las opciones posteriores son reintroducir un régimen sin AN, lo cual frecuentemente no es posible o deseable, o bien utilizar AN de perfil mitocondrial más seguro, como ABC y/o TDF. Ante una segunda recaída tras la reintroducción de los AN, se aconseja retirada definitiva de los mismos. La acidosis láctica es una urgencia vital, debiéndose retirar inmediatamente los AN, y proporcionar soporte vital.

## Metabolismo lipídico

Los cambios en el perfil lipídico son las alteraciones metabólicas observadas con mayor frecuencia en los niños tratados con TAR, ya sea en el contexto de un síndrome metabólico (junto con redistribución de grasa corporal, resistencia a la insulina o hipertensión arterial) o de forma aislada.

Se considera hipercolesterolemia a aquellos niveles por encima de 200mg/dl, con valores de LDL > de 130 mg/dl. Se consideran niveles intermedios de colesterol total cifras de 170-199 mg/dl y de LDL 110-120 mg/dl. En cuanto a los triglicéridos, se consideran aceptables valores <200 mg/dl <sup>(262)</sup> (Tabla 26).

Deberá realizarse un lipidograma completo en cada control analítico rutinario que se realice (al menos cada 3-4 meses).

## Lipodistrofia

La lipodistrofia es un fenómeno muy complejo de interacción entre el virus, el paciente y los ARV, con muchas incógnitas aún no resueltas en cuanto al peso de cada uno de esos componentes en su fisiopatología. Los tres patrones descritos en adultos (lipoatrofia, lipohipertrofia, y mixto) también se observan en niños.

Su frecuencia en niños, según los estudios, oscila entre el 24-38 % <sup>(258, 263, 266)</sup>, siendo mucho más frecuente en adolescentes <sup>(383, 385)</sup>, donde ese porcentaje llega al 55 %, variando los patrones según los estudios, aunque parece predominar el patrón mixto <sup>(265-268)</sup>.

Los métodos más usados, en la práctica clínica habitual, para el estudio en el paciente infectado por el VIH son:

- La valoración subjetiva: Se recomienda recogerlo en la historia clínica cada 6-12 meses.

- Las medidas antropométricas: Los marcadores más útiles y de los que disponemos de controles sanos son: percentil de peso, talla, IMC, Z-score de peso y talla, perímetro braquial, y femoral, perímetro cefálico, índice cintura-cadera, circunferencia abdominal, pliegues cutáneos del tronco (subescapular, axilar, pectoral, abdominal y suprailíaca) y en extremidades (bíceps, tríceps, muslo y pantorrillas). En cuanto al índice cintura/cadera, unas medidas superiores a 0,9 en varones y 0,8 en mujeres define la presencia de obesidad abdominal.

- La impedancia bioeléctrica (BIA): Mide la cantidad de grasa total y de masa magra del organismo, el inconveniente es que no detecta la distribución regional de la grasa. Es una técnica no utilizada de rutina y solo disponible en algunos centros. Algún estudio no ha obtenido buena correlación con el DEXA <sup>(269)</sup>.

- DEXA: Es una técnica tanto de referencia como de uso clínico que permite cuantificar masa grasa, masa muscular y hueso a nivel de cuerpo entero y

la distribución segmentaria de la misma. Es la única técnica que permite analizar el contenido de grasa en el tejido no graso. Su limitación se debe a que no discrimina entre contenido graso visceral y subcutáneo y no puede sustituir a las técnicas de imagen para el estudio de lipodistrofia. Sin embargo es muy útil si se utiliza secuencialmente (una vez cada 2 años), para valorar cambios en la composición corporal del paciente, incluida la masa ósea.

- Las técnicas de determinación de la grasa regional: La TC es un método preciso, fiable y reproducible, sencillo e inocuo que puede utilizarse en la práctica clínica para cuantificar la cantidad de grasa y su distribución en los diferentes compartimentos del organismo. Sin embargo es un método caro, expone a los pacientes a radiación y precisa personal especializado y por tanto, no se utiliza de rutina. La RM aunque no utiliza radiaciones ionizantes, es más cara, tarda más y delimita con menor precisión la grasa visceral. La ecografía es muy útil para evaluar la grasa subcutánea sobre todo a nivel de la bola de Bichat. El inconveniente es que depende de la experiencia del explorador, y existen pocos datos en niños<sup>(270)</sup>.

## Metabolismo hidrocarbonado

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina han sido descritas en niños al igual que en adultos, aunque probablemente está infradiagnosticada, en parte por la falta de una definición estandarizada. Algunos estudios sitúan su prevalencia en un 20% en niños infectados<sup>(271)</sup>. Aunque de forma excepcional puede derivar en Diabetes Mellitus tipo 1 (5-7% de los casos), la mayoría de pacientes permanecen asintomáticos<sup>(272)</sup>, pero preocupa que pueda predisponer a otras patologías, tales como un retraso del crecimiento o el desarrollo precoz de aterosclerosis, con el consiguiente aumento del riesgo cardiovascular. En adolescentes, la insulino-resistencia suele describirse acompañando a otras manifestaciones del Síndrome Metabólico.

No existe ningún método perfecto para la estimación de la sensibilidad a la insulina que nos permita definir la resistencia a la misma. Dentro de los exámenes rutinarios, debe incluirse la determinación de la glucemia en ayunas, sobre todo en aquellos niños en tratamiento con inhibidores de proteasa. Un valor de glucemia >110 mg/dl en al menos dos ocasiones indican la necesidad de una prueba de sobrecarga oral de glucosa<sup>(270)</sup>, que es el método con el que se tiene mayor experiencia en pacientes infectados por el VIH.

En cuanto a la determinación de insulina basal, no se ha determinado claramente cuál es el punto de corte para definir la resistencia insulínica.



El modelo de homeostasis (HOMA) es quizá uno de los métodos indirectos más empleados actualmente en adultos para la estimación de la sensibilidad a la insulina. Se emplea la siguiente fórmula matemática:

$$\text{HOMA IR} = \text{insulinemia basal (microgr/mL)} \times \text{glucemia basal (mmol/L)} / 22,5$$

La conversión de glucosa en mg/dl a mmol/L se realiza así: mg/dl / 18=mmol/L. Niveles elevados de HOMA indican baja sensibilidad a la insulina. No hay puntos de corte bien establecidos en niños. En adultos, niveles de entre 1,21 y 1,45 parecen ser los correspondientes a sujetos sanos, mientras que valores superiores a 2 son los habitualmente encontrados en sujetos con resistencia insulínica. De todos modos, el HOMA no ha sido validado en la actualidad para su uso en pacientes VIH.

## Riesgo cardiovascular

Aunque las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis no comienzan hasta la edad adulta, el proceso de aterogénesis comienza precozmente, desde las primeras dos décadas de la vida. Según estudios recientes<sup>(259,273)</sup> este fenómeno parece estar en aumento de forma significativa en niños infectados por VIH, sobre todo en niños con esquemas de tratamiento que incluye un IP.

Todo parece indicar que en ausencia de factores de riesgo cardiovascular en niños con amplia historia de uso de TAR que incluya un IP, este grupo podría ser objeto de mediciones del engrosamiento de la capa íntima de la carótida interna por medio de la ecografía-doppler<sup>(259,260,273)</sup>.

Las Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la prevención de la enfermedad cardiovascular de inicio en la infancia<sup>(274)</sup>, consideran la infección por el VIH un factor de alto riesgo. Estas recomendaciones estratifican el riesgo individual de cada paciente en función de diversos factores y proponen unos objetivos en función de éste (Tabla 27). A pesar de todo, las recomendaciones no definen niveles plasmáticos de lípidos a partir de los cuales sea necesario el uso de fármacos hipolipemiantes.

### **Recomendaciones.**

- Las mediciones de lactato en el paciente asintomático no están indicadas. Sólo están indicadas, junto a bicarbonato, en pacientes con sintomatología compatible con acidosis láctica (nivel de evidencia B).
- En el manejo clínico diario del síndrome de redistribución grasa, se aconseja utilizar los marcadores antropométricos junto con la valoración subjetiva del paciente, los tutores y el mismo observador médico (nivel de evidencia B)
- La DEXA es la técnica de elección para el diagnóstico y evolución del síndrome de redistribución grasa en niños, aconsejándose realizar una exploración cada dos años si está disponible (nivel de evidencia B).
- Debe realizarse la determinación rutinaria de colesterol (total, LDL y HDL) y triglicéridos en ayunas cada 3 meses, sobre todo en aquellos niños con TAR (nivel de evidencia B).
- Debe realizarse la determinación rutinaria de la glucemia en ayunas cada 3 meses, sobre todo en aquellos niños con TAR. Valores anormales (glucemia > 110 mg/dl) en dos ocasiones indican la necesidad de una prueba de sobrecarga oral de glucosa (nivel de evidencia B).
- En caso de estar disponible, podría ser útil la realización de eco-doppler de carótida interna en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (hiperlipidemia, intolerancia hidrogenocarbonada, lipodistrofia, tratamiento prolongado con inhibidores de proteasa) para identificación de engrosamiento de la capa íntima arterial (nivel de evidencia B)

## 23. Seguimiento ginecológico

(Tabla 28)

Es indiscutible la importancia del control ginecológico de la mujer infectada por el VIH, pues en este colectivo radican con mayor frecuencia, una serie de procesos que pueden agravar su pronóstico y su supervivencia; las infecciones de transmisión sexual y la patología cervical, especialmente el cáncer de cérvix resultan más prevalentes en este grupo de mujeres. Si este papel lo trasladamos a la adolescencia la importancia es capital, pues es en esta etapa, en la que mayor eficacia podemos obtener, trabajando a nivel de la prevención primaria de dichos procesos.

### Anamnesis y exploración ginecológica

En la adolescente infectada por el VIH los controles ginecológicos deben iniciarse cuando se produzcan alguna de las siguientes situaciones:

- Inicio de las relaciones sexuales
- Presencia de síntomas o signos de probable origen ginecológico y que requieran de diagnóstico diferencial
- Ante la sospecha de ITS

En la historia clínica, se consignarán todos aquellos datos relacionados con la historia ginecológica, como la menarquía, el tipo menstrual, la paridad, el inicio de las relaciones sexuales, el número de parejas sexuales, el uso de métodos contraceptivos, etc.

Uno de los factores más importantes, antes de realizar la primera exploración ginecológica a una adolescente, es intentar ganarnos su confianza, explicando todos los pasos a seguir y los instrumentos que utilizaremos (especulum, colposcopio, etc.), así como el propósito de la exploración, instando a que participe a través de preguntas relacionadas con la anatomía genital y sus funciones. Para ello, podemos utilizar distintos modelos o imágenes que ayuden a distender la situación, para que la paciente se sienta más cómoda. Es recomendable, realizar la exploración en presencia de otra mujer que forme parte del “staff” clínico habitual.

La exploración debe incluir, como es preceptivo, la inspección de la vulva, periné, zona anal, y de vagina y cérvix mediante especuloscopia y colposcopia.

## Evaluación de patología cervical

Deberemos practicar una citología cervico vaginal (CCV), ya sea mediante la clásica triple toma, o a través de la citología líquida, la cual empieza a estar extendida entre la mayoría de los servicios de Ginecología y Anatomía Patológica. La realización de la citología CV, tiene como objetivo investigar la presencia de patología, del tipo de la neoplasia cervical intraepitelial (NIC), así como la positividad o negatividad de la infección por el VPH. Sabemos que la mujer infectada por el VIH, tiene una mayor prevalencia de NIC y del VPH, el cual favorece la progresión de este tipo de lesiones. La CCV debe realizarse en la primera visita, al cabo de seis meses, y posteriormente con periodicidad anual, siempre que ésta sea negativa.

La mayoría de estudios muestran una alta prevalencia de infección por el VPH en pacientes infectados por el VIH<sup>[275]</sup>. La mayoría de expertos recomiendan la vacunación frente a la infección por el VPH, a todas las mujeres infectadas por el VIH entre los 9 y 26 años, sin olvidar la necesidad de seguir con los controles citológicos anuales, incluso en las adolescentes vacunadas frente al VPH. (ver capítulo 7)

## Cribado de infecciones de transmisión sexual

Dentro de la historia clínica de estas pacientes, es muy importante realizar una investigación de los hábitos sexuales, para detectar conductas de riesgo que pudieran conllevar un aumento en la frecuencia de adquisición de infecciones de transmisión sexual. Factores como la edad de inicio de las relaciones sexuales, el tipo de actividad sexual, el número de compañeros sexuales, el tipo de práctica sexual (oral, anal, vaginal, etc.) la utilización o no de métodos contraceptivos/barrera, etc., resultan determinantes. Es importante insistir en el uso del preservativo, así como de su correcta utilización, mediante imágenes o modelos demostrativos que ayuden a la comprensión. Es fundamental, que este tipo de entrevista sea llevada a cabo por un profesional versado en el tema, precisándose, en la mayoría de ocasiones, de profesionales del mismo sexo, para este tipo de entrevistas, lo cual facilitará el establecimiento de una relación de confianza.

En la primera visita, deberemos realizar un despistaje de las principales infecciones de transmisión sexual:

- Lues (serología RPR/VDRL y FTA-Abs)
- Gonorrea (cultivo específico o test de amplificación de ácidos nucleicos –NAAT-)
- Chlamydia (técnicas de amplificación del ADN)
- Herpes simple

Probablemente, el tipo de cribado varíe según la prevalencia de las distintas infecciones en los diferentes medios y según el tipo de prácticas sexuales que los adolescentes lleven a cabo. La recomendación es la de realizarlo anualmente.

## Consejo contraceptivo/prenatal

A toda adolescente infectada por el VIH, debemos iniciarla en el conocimiento de los diferentes métodos contraceptivos y, especialmente, en aquellos que además impiden la transmisión de la infección VIH y de otras infecciones de transmisión sexual. Si fuese necesario, debemos favorecer el contacto de la adolescente con centros de planificación familiar, para un correcto consejo contraceptivo.

Actualmente, se recomienda el uso simultáneo de preservativos, con otro método contraceptivo adicional, para minimizar el posible fallo del método. Así mismo, se debe insistir, en que las adolescentes que usan contraceptivos orales/vaginales, no deben abandonar la utilización simultánea o complementaria del preservativo.

En aquellos casos en que se prescriban anticonceptivos de tipo hormonal, debemos tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas, pues la mayoría de estas pacientes suele recibir múltiples tratamientos (ARVs, antibióticos profilácticos, polivitamínicos, etc.). Así, los contraceptivos orales pueden interaccionar con LPVr, NFV, NVP, RTV, SQV y TPV, disminuyendo la eficacia contraceptiva. Tampoco debemos olvidar, que determinados antirretrovirales son teratógenos (EFV)<sup>(276)</sup>.

En el caso de una posible gestación, nuestro papel como clínicos, es dar la información y soporte necesarios acerca de la terapia antirretroviral adecuada en cada momento, teniendo en cuenta aquellos antirretrovirales, o sus asociaciones, potencialmente teratógenas, procurar orientar sobre cuál es el mejor momento para afrontar una gestación, con las máximas garantías para impedir la transmisión vertical, y ofrecer los cuidados prenatales, intraparto y postnatales adecuados.

No es la finalidad de este apartado, detallar los controles clínicos, analíticos, ecográficos, etc., necesarios para un seguimiento adecuado de la gestación, en una adolescente infectada por el VIH, pero en líneas generales, debemos procurar una atención lo más precoz posible, ya durante las primeras semanas de embarazo, para instaurar el régimen antirretroviral más adecuado a las características clínicas e inmunológicas de la paciente, iniciar tratamiento con ácido fólico, informar de la importancia de la adherencia al tra-

tamiento durante este periodo, así como del tipo de parto, la inhibición de la lactancia materna y de todas aquellas medidas encaminadas a disminuir la transmisión perinatal.

### **Recomendaciones.**

- Iniciar los controles ginecológicos ante la sospecha de infección de transmisión sexual, tras el inicio de relaciones sexuales o ante la presencia de síntomas o signos de probable origen ginecológico (Nivel de evidencia C)
- Vacunación contra el VPH entre los 9 y los 26 años (Nivel de evidencia C)
- Realizar cribado de infecciones de transmisión sexual, según anamnesis y prevalencia en los diferentes ámbitos (Nivel de evidencia C)
- Favorecer el consejo contraceptivo entre las adolescentes infectadas (Nivel de evidencia C)
- Atención, lo más precoz posible, ante la presencia de una gestación en este tipo de pacientes (Nivel de evidencia C)

## 24. Detección de situaciones sociales de riesgo

Actualmente el 95% de los niños infectados por el VIH son hijos de madres infectadas con transmisión de la infección durante el embarazo, el parto o la lactancia, por lo que cuando tratamos a un niño con esta infección tenemos que considerar que es parte de una familia en la que hay más de un miembro enfermo o que ha fallecido por esta enfermedad; forman un todo en el que cada una de las personas del mismo va a necesitar un soporte psicoemocional.

En la actualidad la tasa de transmisión vertical ha disminuido prácticamente al 2% por el tratamiento de la mujer embarazada, pero en los comienzos de esta enfermedad la tasa era de un 20 a 25% y un porcentaje importante de mujeres infectadas (60%) eran o habían sido adictas a drogas por vía IV (ADVP) o habían sido infectadas heterosexualmente (40%) por parejas ADVP seropositivas.<sup>(277)</sup> En la actualidad el contagio de las madres es, fundamentalmente, por vía heterosexual, siendo una vez más la heroína intravenosa, en este caso indirectamente, la causa del contagio. La íntima relación entre drogas e infección pediátrica significa que hay importantes implicaciones sociales que hacen más difícil llevar a cabo adecuadas estrategias de intervención. Además pertenecen a sectores marginales de la sociedad y tienen pocos recursos para salir de esa marginalidad por lo que nos encontramos ante un grupo de niños infectados por un virus que produce una enfermedad crónica y a veces mortal, que tienen un entorno social con una calidad mínima y con efectos demoledores<sup>(278)</sup>. Hoy en día la transmisión vertical de VIH sigue incidiendo más sobre grupos marginales, y entre éstos en nuestro entorno empieza a ser más frecuente que sea en familias de inmigrantes y en familias con padres ADVP.

Las familias, disponen de escasos ingresos económicos y los ingresos económicos mensuales con los que cuentan proceden muchas veces de los servicios sociales y además tienen recursos educacionales muy deficitarios, pues casi un 50% de madres y padres, no tienen estudios (menos de estudios primarios)<sup>(277)</sup>. Las cifras son parecidas con respecto a la situación laboral de los padres pues frecuentemente no tienen trabajo estable. Las condiciones de la vivienda en la mayoría de los casos son poco o nada adecuadas para la habitabilidad de las personas y éstas se consideran peores cuando en ellas habita un niño enfermo<sup>(277)</sup>.

El grado de estigmatización que soportan las familias, es verdaderamente elevado. El estigma en relación con el VIH se define como: "... un "proceso de desvalorización" de las personas que viven o están asociadas con el VIH y el SIDA" (ONUSIDA, 2003). La discriminación relacionada con el VIH se

desprende del estigma y se refiere al tratamiento injusto y malintencionado de una persona a causa de su condición real o percibida en relación con el VIH (ONUSIDA, 2003).

Ante esta situación de marginalidad y estigmatización familiar hay que considerar que el niño infectado por el VIH o cuyos padres están infectados se encuentra en un medio adverso con una serie de factores de riesgo que el equipo sanitario tiene que detectar para protegerle y evitar privarle de un desarrollo personal completo (Tabla 29)

## Actuaciones frente a los factores de riesgo

Las condiciones de marginación de las familias, ya de por sí graves (pobreza, droga, emigración...) se agravan aún más con el estigma de poseer una enfermedad mortal susceptible de contagio. Por ello, se requerirán un conjunto de intervenciones sociales y de apoyo psicológico para lo que es imprescindible una coordinación interdisciplinar<sup>(279)</sup>.

### **Recomendaciones.**

- Apoyo psicológico a las madres (Nivel de evidencia B)
- Educación a las madres y/o cuidadores acerca del cuidado del niño con esta enfermedad (Nivel de evidencia B)
- Apoyo psicosocial a las familias (Nivel de evidencia B)
- Apoyo educacional a las familias (Nivel de evidencia B)
- Apoyo psicológico al niño (Nivel de evidencia B)
- Información a los profesionales de los Servicios Sociales (Nivel de evidencia B)



## 25. Bibliografía

### Objetivos de las guías

1. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* 2001;32: 851-4.
2. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. February 23, 2009. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>.
3. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos JT, Gibb D, on behalf of the PENTA steering committee. PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS). European guidelines of antiretroviral treatment of HIV-infected children. *HIV Medicine* 2004; 5: S61-86.

### Primera visita

4. Ruby Fayorsey, MD, MPH Elaine J Abrams, MD. *Pediatric HIV/AIDS Care & Treatment*. 2006.
5. Zeichner Steven L, Read Jennifer S. *Textbook of pediatric HIV care*. 2004
6. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, 2008.

### Seguimiento de la infección por VIH

7. Pediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA). HIV-1 viral load and CD4 cell count in untreated children with vertically acquired asymptomatic or mild disease. *AIDS* 1998; 12: F1-F8.
8. Resino S, Gurbindo MD, Bellón JM, Sánchez-Ramón S, Muñoz-Fernández MA. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1 infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res* 2000; 47: 509-15.
9. Resino S, Galan I, Perez A, et al. Immunological changes after highly active antiretroviral therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005; 21:398-406.
10. Resino S, Abad ML, Bellon JM, Gurbindo D, Leon JA, Muñoz-Fernandez MA. Variación del perfil inmunológico según progresa la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en niños tratados con terapia antirretroviral. *Med Clin (Barc)* 2002; 118:241-6.
11. Anabwani GM, Woldetsadik EA, Kline MW. Treatment of human immunodeficiency virus (HIV) in children using antiretroviral drugs. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16:116-24.
12. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA 3rd et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997; 175: 1029-38.
13. Resino S, Bellón JM, Gurbindo D et al. Viral Load and CD4+ T-Cells response to HAART in HIV-infected children: a Observational Study. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1216-25.
14. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: the end of opportunism? *JAMA* 1998; 280: 72-7.

15. Valentine ME, Jackson CR, Vavro C et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 18-23.
16. Plantier JC, Gueudin M, Damond F, et al. Plasma RNA quantification and HIV-1 divergent strains. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 33:1-7.
17. Acosta EP, Gerber JG. Position paper on therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18(12):825-34.
18. Muñoz-Fernandez MA, Obregón E, Navarro J et al. Relationship of virologic, immunologic, and clinical parameters in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr Res* 1996; 40: 597-602.
19. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-54.
20. Brambilla D, Leung S, Lew J, et al. Absolute copy number and relative change in determinations of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: effect of an external standard on kit comparisons. *J Clin Microbiol* 1998. 36 : 311-4.
21. De José MI, Ramos JT, Álvarez S, et al. Vertical transmission of antiretroviral drug-resistant variants. *Antiviral Therapy* 2000; 5:S105.
22. Fraaij PL, Rakhmanina N, Burger DM, de Groot R. Therapeutic drug monitoring in children with HIV/AIDS. *Ther Drug Monit* 2004;26:122-6.
23. Anderson PL, Fletcher CV. Updated clinical pharmacologic considerations for HIV-1 protease inhibitors. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1:33-9.
24. Nettles RE, Kieffer TL, Parsons T, Johnson J, Cofrancesco J, Jr., Gallant JE, et al. Marked intraindividual variability in antiretroviral concentrations may limit the utility of therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2006;42:1189-96.
25. Acosta EP, King JR. Methods for integration of pharmacokinetic and phenotypic information in the treatment of infection with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36:373-7.
26. Bossi P, Peytavin G, Ait-Mohand H, Delaugerre C, Ktorza N, Paris L, et al. GENOPHAR: a randomized study of plasma drug measurements in association with genotypic resistance testing and expert advice to optimize therapy in patients failing antiretroviral therapy. *HIV Med* 2004;5:352-9.
27. Ellner PD, Neu HC. The inhibitory quotient. A method for interpreting minimum inhibitory concentration data. *Jama* 1981;246:1575-8.
28. Morse GD, Catanzaro LM, Acosta EP. Clinical pharmacodynamics of HIV-1 protease inhibitors: use of inhibitory quotients to optimise pharmacotherapy. *Lancet Infect Dis* 2006;6:215-25.
29. Burger D, Hugen P, Reiss P, Gyssens I, Schneider M, Kroon F, et al. Therapeutic drug monitoring of nelfinavir and indinavir in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *Aids* 2003;17:1157-65.
30. Anderson PL, Fletcher CV. Updated clinical pharmacologic considerations for HIV-1 protease inhibitors. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1:33-9.
31. de Requena DG, Nunez M, Gallego O, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Does an increase in nevirapine plasma levels cause complete virologic suppression in patients experiencing early virologic failure? *HIV Clin Trials* 2002;3:463-7.

32. Back D, Gatti G, Fletcher C, Garaffo R, Haubrich R, Hoetelmans R, et al. Therapeutic drug monitoring in HIV infection: current status and future directions. *AIDS* 2002;16:S5-37.
33. Haas DW. Can responses to antiretroviral therapy be improved by therapeutic drug monitoring? *Clin Infect Dis* 2006;42:1197-9.
34. Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988;319:889-96.
35. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, the Netherlands, Canada, and Australia Study. *JAMA* 1998;279:930-7.
36. Vanhove GF, Schapiro JM, Winters MA, et al. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA* 1996;276:1955-6.
37. Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM; Society for Adolescent Medicine. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2003;33:309-11.
38. Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11: 1665-70.
39. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, Lopez-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:105-10.
40. Skaer TL, Sclar DA, Markowsky DJ, Won JK. Effect of value-added utilities on prescription refill compliance and Medical Health care expenditures. A study of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Pharm Ther* 1993; 18 295-9.
41. Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Bonet J, Diez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998;158:1953.
42. Chong Ch-Y, Husson RN. Lack of acceptance of guidelines for prevention of disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in infants and children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 1131-5.
43. de José MI, Prada F. Cumplimiento del tratamiento antirretrovirico en niños con VIH. *Acta Pediátrica Española* 2000;5:720-5.
44. Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:61-7.
45. Rudd P. In search of the gold standard for compliance measurement. *Arch Intern Med*. 1979;139:627-8.
46. Hecht D. Measuring HIV treatment adherence in clinical practice. *AIDS Clinical Care* 1998; 10: 57-9.
47. Dunbar-Jacob J. Overview of adherence to medical treatment. In: Program summary of the Adherence to New HIV Treatments: A Research Conference; November 20-21, 1997; Washington, DC, the Forum for Collaborative HIV Research (FCHR), the National Minority AIDS Council (NMAC), and the National Institutes of Health's Office of AIDS Research (OAR). 5-7.
48. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med* 1990;150:1509-10.

49. Descamps D, Flandre P, Calvez V et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-Infected patients from a trial of induction-Maintenance therapy. *JAMA* 2000; 283:205-11.

50. Stephenson J. AIDS researchers target poor adherence. *JAMA* 1999; 281:1069.

51. Scherpbier HJ, Bekker V, Pajkrt D, Jurriaans S, Lange JM, Kuijpers TW. Once-daily highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children: safety and efficacy of an efavirenz-containing regimen. *Pediatrics* 2007; 119:705-15.

#### Nutrición y estilo de vida

52. Arpadí SM. Growth failure in HIV infected children. WHO. Disponible en: <http://www.who.int/nutrition/topics>.

53. Panagides D, Graciano R, Atekyereza P, Gerberg L, Chopra M. A review of nutrition and food security approaches in HIV and AIDS programmes in Eastern and Southern Africa. Mayo 2007. Disponible en [http://www.hki.org/research/Food\\_security\\_AIDS\\_May2007.pdf](http://www.hki.org/research/Food_security_AIDS_May2007.pdf).

54. Nutrición y HIV/ SIDA. Informe de WHO 12-Mayo-2005. Disponible en: <http://www.who.int>.

55. Chantry CJ, Hughes MD, Alvero C et al for the PACTG 1010. Lipid and Glucose Alterations in HIV-Infected Children Beginning or Changing Antiretroviral Therapy. *Pediatrics* 2008;122:129-38.

#### Inmunizaciones en el niño VIH

56. Moss WJ, Clements CJ, Halsey NA. Immunization of children, at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Bull World Health Organ* 2003;81: 61–70.

57. Traggiai E, Puzone R, Lanzavecchia A. Antigen dependent and independent mechanisms that sustain serum antibody levels. *Vaccine* 2003; 21:S35–7.

58. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0–6 Years—UNITED STATES 2007. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/recs/child-schedule.htm>.

59. The Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0–18 Years are approved by the Advisory Committee on Immunization Practices. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/acip>.

60. The American Academy of Paediatrics. Disponible en: <http://www.aap.org>.

61. The American Academy of Family Physicians. Disponible en: <http://www.aafp.org>.

62. Jongjrawisan Y, Ungulkraiwit and Sungkanuparph S. Isolated antibody to hepatitis B. Core antigen in HIV-1 infected patients and a pilot study of vaccination to determined the anamnestic response *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 2028-34.

63. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine* 2005; 23: 2902-8.

64. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR* 2005;54:1-23.

65. Lao-araya M, Puthanakit T, Aурpibul L, Sirisanthana T and Sirisanthana V. Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2007;120: e1190-e1202.
66. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis A vaccination coverage among children aged 24-35 months--United States, 2004-2005. *MMWR* 2007;56:678-81.
67. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), AE Fiore, Wasley A, et al. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the ACIP *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-23.
68. Rosenblatt HM, Song LY, Nachman SA, et al. Pediatric Aids Clinical Trials Group 377 Study Team. Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids, and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:698-703.
69. De Martino M, Podda A, Galli L, et al. Acellular pertussis vaccine in children with perinatal human immunodeficiency virus-type 1 infection. *Vaccine* 1997; 15: 1235-8.
70. Serpe JN, Schmitz V, Lepage P. Vaccinations in HIV-infected children *Rev Med Liege* 2005;60:923-30.
71. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55:1-48.
72. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress in introduction of pneumococcal conjugate vaccine--worldwide, 2000-2008. *MMWR* 2008;57:1148-51.
73. Bliss SJ, O'Brien KL, Janoff En et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:67-80.
74. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2007.
75. Tejiokem MC, Gouandjika I, Béniguel L et al. HIV-infected children living in Central Africa have low persistence of antibodies to Vaccines used in the Expanded Program on Immunization. 2007; *PLoS ONE* 2 (12).e1260.
76. Krasinski K, Borkowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1989; 261: 2512-6.
77. Aурpibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007;45:637-42.
78. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Song LY, Fentin T, Nowak B and the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 265 Team. Administration of Live Varicella Vaccine to HIV-Infected Children with Current or Past Significant Depression of CD4+ T Cells. *JID* 2006;194:247-55.
79. Marin M, Guris D, Chaves SS et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR;ecomm Rep* 2007;56 :1-40.
80. CJ Montoya, MF Toro, C Aguirre et al. Abnormal humoral immune response to influenza vaccination in pediatric type-1 human immunodeficiency virus infected patients receiving highly active antirretroviral Therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2007;102:501-8.
81. Module 6: Poliomyelitis. Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on Immunization. World Health Organization. Geneva. WHO/EPI/GEN/93.16.

82. Galazka AM. The immunological basis for immunization series. Module 2: Diphtheria. Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on Immunization. World Health Organization. Geneva. WHO/EPI/GEN/93.12.

83. Borrow R, Balmer P, Roper MH. The immunological basis for immunization series. Module 3: Tetanus. Update 2006. Immunization, Vaccines and Biologicals. World Health Organization. Geneva. 2007.

84. Cutts FT. The immunological basis for immunization series. Module 7: Measles. Global Programme for Vaccines and Immunization. Expanded Programme on Immunization. World Health Organization. Geneva. WHO/EPI/GEN/93.17.

85. CG Lange, MM Lederman, K Medvik et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+CD4+ T cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2003 26;17:2015-23.

#### Despistaje de infecciones oportunistas e indicaciones de profilaxis primaria

86. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. CDC, National Institutes of Health, Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV-Exposed and Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:S131-5.

87. Dankner WM, Lindsey JC, Levin MJ. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol Teams 051, 128, 138, 144, 152, 179, 190, 220, 240, 245, 254, 300 and 327. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:40-8.

88. 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. *Pediatrics* 2005;115:e488-94.

89. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL et al. Incidence of Opportunistic and Other Infections in HIV-Infected Children in the HAART Era. *JAMA* 2006;296:292-300.

90. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK. U.S. Public Health Service, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons--2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med* 2002;137:435-78.

91. Ayesha M. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. <http://www.FCAETC.org/Newsletter>.

92. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children - June 20, 2008. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>.

#### Seguimiento neurológico

93. Epstein LG, Sharer LR, Oleske JM, et al. Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics* 1986; 78: 678-87.

94. Belman AL, Diamond G, Dickson D, et al. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome. Neurologic syndromes. *Am J Dis Child*. 1988; 142: 29-35.

95. Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257-60.

96. Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, et al. Validation of the CNS Penetration-Effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008; 65: 65-70.
97. Wolters PL, Brouwers P, Moss HA, Pizzo PA. Differential receptive and expressive language functioning of children with symptomatic HIV disease and relation to CT scan brain abnormalities. *Pediatrics* 1995; 95: 112-9.
98. Dickson DW, Llen AJF, Werdenheim KM et al. CNS pathology in children with AIDS and focal neurologic signs: stroke and lymphoma. In Kozlowski PB, Snider DA, eds. *Brain in pediatric AIDS*. Basel. Karger, 1990: 147-57.
99. Floeter MK, Civitello LA, Everett CR, Dambrosia J, Luciano CA. Peripheral neuropathy in children with HIV infection. *Neurology* 1997; 49: 207-12.
100. Blanche S, Tardieu M, Benhammou V, et al. Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues. *AIDS* 2006; 20: 1685-90.
101. Landreau-Mascaro A, Barret B, Mayaux MJ, et al. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet* 2002; 359: 583-4.
102. Civitello L. Neurologic problems (chapter 19). En: *Handbook of pediatric HIV care* (2nd Edition). Zeichner SL, Read JS. Cambridge University Press, 2006.
103. Brouwers P, Civitello L, DeCarli C, et al. Cerebrospinal fluid viral load is related to cortical atrophy and not to intracerebral calcifications in children with symptomatic HIV disease. *J Neurovirol* 2000; 6: 390-7.
104. Brouwers P, DeCarli C, Civitello L, et al. Correlation between computed tomographic brain scan abnormalities and neuropsychological function in children with symptomatic human immunodeficiency virus disease. *Arch Neurol* 1995; 52: 39-44.

#### Seguimiento psicológico y psiquiátrico

105. Melvin D. Adolescents and psychosocial issues. *Adolescents with HIV*. En *Tri@infoPEDHIV PENTA course*, Roma 2008.
106. Nozyce ML, Lee SS, Wiznia A, et al. A behavioral and cognitive profile of clinically stable HIV-Infected children. *Pediatrics* 2006; 117: 763-70.
107. Pao M, Lyon M, Angelo LJD, Schuman WB, Tipnis T, Mrazek DA. Psychiatric diagnoses in adolescents seropositive for the human immunodeficiency virus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 154: 240-4.
108. Gaughan DM, Hughes MD, Oleske JM, Malee K, Gore CA, Nachman S. Psychiatric hospitalizations among children and youths with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 2004; 113: e544-e51.

#### Seguimiento ocular

109. Fine HF, Lee SS, Robinson MR. Ophthalmic problems (chapter 20). En: *Handbook of pediatric HIV care* (2nd Edition). Zeichner SL, Read JS. Cambridge University Press, 2006.
110. Cunningham ET, Margolis TP. Ocular manifestations of HIV infection. *New Engl J Med* 1998; 339:236-44.

111. Robinson MR, Ross ML, Whitcup SM. Ocular manifestations of HIV infection. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:431-7.
112. Esposito S, Porta A, Bojanin J et al. Effect of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the natural history of ocular manifestations in HIV-infected children. *Eye* 2006;20:595-7.
113. Whitcup SM, Robinson MR. Ocular manifestations of HIV in the pediatric population. En: *Pediatric AIDS* (3rd Edition). Pizzo PA, Wilfert CA. Baltimore; Williams & Wilkins, 1998.

#### Seguimiento bucodental

114. Flaitz C, Wullbrandt B, Sexton J, Bourdon T, Hicks J. Prevalence of orodental findings in HIV-infected Romanian children. *Pediatr Dent*. 2001;23:44-50.
115. Ramos-Gomez FJ, Hilton JF, Canchola AJ, Greenspan D, Greenspan JS, Maldonado YA. Risk factors for HIV-related orofacial soft-tissue manifestations in children. *Pediatr Dent*. 1996;18:121-6.
116. Centers for Disease Control and Prevention. Revised classification system for HIV in children. *MMWR* 1994;43:1-10.
117. Atkinson JC, O'Connell A. Oral health and dental problems (chapter 21). En: *Handbook of pediatric HIV care* (2nd Edition). Zeichner SL, Read JS. Cambridge University Press, 2006.
118. Hauk MJ, Moss ME, Weinberg GA, Berkowitz RJ. Delayed tooth eruption: association with severity of HIV infection. *Pediatr Dent*. 2001; 23:260-2.
119. Navazesh M, Mulligan R, Barrón Y, et al. Women's Interagency HIV Study participants. A 4-year longitudinal evaluation of xerostomia and salivary gland hypofunction in the Women's Interagency HIV Study participants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95:693-8.

#### Seguimiento respiratorio

120. Zar HJ. Pneumonia in HIV-infected and uninfected children in developing countries - Epidemiology, clinical features and management. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 176-82.
121. Simmank K, Meyers T, Galpin J, Cumin E, Kaplan A. Clinical features and T-cell subsets in HIV-infected children with and without lymphocytic interstitial pneumonitis. *Ann Trop Paediatr* 2001; 21:195-201.
122. Oldham SA, Castillo M, Jacobson FL, Mones JM, Saldana MJ. HIV-associated lymphocytic interstitial pneumonia: Radiologic manifestations and pathologic correlation. *Radiology* 1989; 170: 83-7.
123. Sharland M, Gibb DM, Holland F. Respiratory morbidity from lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) in vertically acquired HIV infection. *Arch Dis Child* 1997; 76: 334-6.
124. Amorosa JK, Miller RW, Laraya-Cuasay L, et al. Bronchiectasis in children with lymphocytic interstitial pneumonia and acquired immune deficiency syndrome. Plain film and CT observations. *Pediatr Radiol* 1992; 22: 603-6.
125. Dufour V, Wislez M, Bergot E, Mayaud C, Cadrenel J. Improvement of symptomatic human immunodeficiency virus-related lymphoid interstitial pneumonia in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: e127-e30.



126. Becciolini V, Gudinchet F, Cheseaux JJ, Schnyder P. Lymphocytic interstitial pneumonia in children with AIDS: High-resolution CT findings. *Eur Radiol* 2001; 11: 1015-20.
127. Thomas P, Bornschlegel K, Singh TP, et al. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus- exposed children in New York City. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 700-6.
128. Starke JR. New concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2007. 19(3):306-13.
129. Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000. 19:1095-6.
130. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Comparison of induced sputum with gastric lavage for microbiologic confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children - a prospective study. *Lancet* 2005; 365:130-4.
131. Phongsamart W, Chokephaibulkit K, Chaiprasert A, Vanprapa N, Chearskul S, Lolekha R. Mycobacterium avium complex in HIV-infected Thai children. *J Med Assoc Thai* 2002; 85: S682-9.
132. Madhi SA, Schoub B, Simmank K, Blackburn N, Klugman KP. Increased burden of respiratory viral associated severe lower respiratory tract infections in children with human immunodeficiency virus type-1. *J Pediatr* 2000; 137: 78-84.
133. Holland ET, Saulsbury FT. Chronic, Pneumocystis carinii pneumonia associated with extensive pneumatocele formation in a child with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 144-6.
134. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 53-5.
135. Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 417-23.
136. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 361-73.
137. Ingiliz P, Appenrodt B, Gruenhagen F, et al. Lymphoid pneumonitis as an immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with CD4 cell recovery after HAART initiation. *HIV Med* 2006; 7: 411-4.
138. Foulon G, Wislez M, Naccache JM, et al. Sarcoidosis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004, 3: 18-25.

#### Seguimiento cardiovascular

139. Lewis W, Kohler JJ, Hosseini SH, et al. Antiretroviral nucleosides, deoxynucleotide carrier and mitochondrial DNA: evidence supporting the DNA pol gamma hypothesis. *AIDS* 2006 ;20:675-84.
140. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881-3.
141. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004; 18:1443-51.

142. Starc TJ, Lipshultz SE, Easley KA, et al. Incidence of cardiac abnormalities in children with human immunodeficiency virus infection: The prospective P2C2 HIV study. *J Pediatr* 2002;141:327-34.
143. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, et al. Left ventricular dysfunction in infants and children infected with the human immunodeficiency virus. *Prog Pediatr Cardiol* 1997; 7:33-43.
144. Fisher SD, Easley KA, Orav EJ, et al. Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection (P2C2 HIV) Study Group. Mild dilated cardiomyopathy and increased left ventricular mass predict mortality: the prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *Am Heart J* 2005;150:439-47.
145. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000; 5:329-33.
146. Giuliano I, Freitas S, Souza M, Caramelli B. Subclinic atherosclerosis and cardiovascular risk factors in HIV-infected children: PERI study. *Coronary Artery Disease* 2008, 19:167-72.
147. Miller TL, Orav EJ, Lipshultz SE, et al. Risk factors for cardiovascular disease in children infected with human immunodeficiency virus-1. *J Pediatr* 2008;153:491-7.
148. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, et al, for Working Group 2. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation* 2008; 8:e29-35.
149. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, et al. HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2004,1;39:609-29.

#### Seguimiento gastrointestinal

150. Ramirez-Amador V, Ponce-de-Leon S, Anaya-Saavedra G, Crabtree Ramirez B and Sierra-Madero J. Oral lesions as clinical markers of highly active antiretroviral therapy failure: a nested case-control study in Mexico City. *Clin Infect Dis* 2007;45:925-32.
151. Bonacini M, Young T and Laine L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients. *Arch Intern Med* 1991;151:1567-72.
152. Monkemuller KE, Lazenby AJ, Lee DH, Loudon R and Wilcox CM. Occurrence of gastrointestinal opportunistic disorders in AIDS despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Dig Dis Sci* 2005;50:230-4.
153. Connolly GM, Forbes A, Gleeson JA and Gazzard BG. Investigation of upper gastrointestinal symptoms in patients with AIDS. *Aids* 1989; 3:453-6.
154. Mayer HB, Wanke CA. Diagnostic strategies in HIV-infected patients with diarrhea. *Aids* 1994;8:1639-48.
155. Flanigan T, Whalen C, Turner J, et al. Cryptosporidium infection and CD4 counts. *Ann Intern Med* 1992;116:840-2.
156. Treacy J, Williams A, Bais R, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ Journal of Surgery* 2001;71:577-82.
157. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *Aids* 2007;21:1457-65.

158. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S and Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and -uninfected adolescent girls: risk factors and differences, by phylogenetic type. *J Infect Dis* 2004;190:37-45.

#### Seguimiento hepático

159. Soriano S, Puoti M, García-Gasco P, et al. Antiretroviral Drugs and Liver Injury. *AIDS* 2008;22:1-13.

160. Rouanet I, Peyriere H, Mauboussin JM, Terrail N, Vincent D. Acute clinical hepatitis by immune restoration in a human immunodeficiency virus/hepatitis B virus coinfecting patient receiving antiretroviral therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:95-7.

161. Navarro ML, Martín Fontelos P, Mellado MJ, et al. The Madrid Cohort of HIV Infected children. Abstract R-132. Presented at: CROI. Los Angeles. 2007.

162. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Swiss HIV Cohort Study*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:6-13.

163. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, et al. Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV infected adults. *HIV Med* 2008;9:82-8.

164. Pol S, Lebray P and Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis* 2004; 38: S65-72.

#### Seguimiento renal

165. Connor E, Gupta S, Joshi V, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated renal disease in children. *J Pediatr* 1988;113:39-44.

166. Strauss J, Zilleruelo G, Abitbol C, Montane B, Pardo V. Human immunodeficiency virus nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1993;7:220-5.

167. Strauss J, Abitbol C, Zilleruelo G, et al. Renal disease in children with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:625-30.

168. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG, Klotman PE, Parikh CR. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2008;22:1799-807.

169. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006 ;20:561-5.

170. Wyatt CM, Winston J. Renal disease in patients with HIV. *Curr Infect Dis Rep.* 2006;8:76-81.

171. Frazão JM, Elangovan L, Felsenfeld AJ, Stanley TM, Cohen AH. Epstein-Barr-virus-induced interstitial nephritis in an HIV-positive patient with progressive renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1849-52.

172. Ross MJ, Klotman PE, Winston JA. HIV-associated nephropathy: case study and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14:637-45.

173. Ray PE, Xu L, Rakusan T, Liu XH. A 20-year history of childhood HIV-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:1075-92.

174. Ross MJ, Klotman PE. Recent progress in HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2997-3004.
175. Ingulli E, Tejani A. Focal segmental glomerulosclerosis in children. *Curr Opin Pediatr* 1995;7:176-81.
176. Ross MJ, Klotman PE. HIV-associated nephropathy. *AIDS* 2004;18:1089-99
177. Brook MG, Miller RF. HIV associated nephropathy: a treatable condition. *Sex Transm Infect* 2001;77:97-100.
178. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, Nicastrì A, Chen CK, Pomrantz A. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr* 1991;119:710-6.
179. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
180. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61:195-202.
181. Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dubé MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol* 2004;61:1-6.
182. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.
183. Pierrat A, Gravier E, Saunders C et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Shwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kid Int* 2003;64:1425-36.
184. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1559-85.
185. Bhagani S, Sweny P, Brook G. British HIV Association. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med*. 2006 ;7:133-9.
186. Wintons JA, Bruggeman LA, Ross MD et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Eng J Med* 2001;344:1979-84.
187. Eke FU, Anochie IC, Okpere AN, Ugboma H. Proteinuria in HIV positive children a pilot study. *Pediatr Nephrol*: 1456 (abstract).
188. Chaparro AI, Mitchell CD, Abitbol CL, et al. Proteinuria in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2008; 152:844-9.
189. Cosgrove CJ, Abu-Alfa AK, Perazella MA. Observations on HIV-associated renal disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Med Sci* 2002;323:102-6.
190. Röling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006 ;42:1488-95.
191. Rho M, Perazella MA. Nephrotoxicity associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Curr Drug Saf* 2007;2:147-54.
192. Viganò A, Zuccotti GV, Martelli L, et al. Renal safety of tenofovir in HIV-infected children: a prospective, a longitudinal study. *Clin Drug Investig* 2007;27:573-81.

193. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS* 2005;19:93-5.

194. Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naive patients. *AIDS* 2008;22:2155-63.

#### Seguimiento endocrinológico

195. Chiarelli F, Galli L, Verrotti A, di Ricco L, Vierucci A, de Martino M. Thyroid function in children with perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection. *Thyroid* 2000;10:499-505.

196. de Martino M, Galli L, Chiarelli F, et al. Interleukin-6 release by cultured peripheral blood mononuclear cells inversely correlates with height velocity, bone age, insulin-like growth factor-I, and insulin-like growth factor binding protein-3 serum levels in children with perinatal HIV-1 infection. *Clin Immunol* 2000 ;94:212-8.

197. Chiarelli F, Verrotti A, Galli L, Basciani F, de Martino M. Endocrine dysfunction in children with HIV-1 infection. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:17-26.

198. de Martino M, Tovo PA, Galli L, et. Italian Register for HIV infection in Children. Puberty in perinatal HIV-1 infection: a multicentre longitudinal study of 212 children. *AIDS* 2001;17;15:1527-34.

199. Gertner JM, Kaufman FR, Donfield SM, et al. Delayed somatic growth and pubertal development in human immunodeficiency virus-infected hemophiliac boys: Hemophilia Growth and Development Study. *J Pediatr* 1994 ;124:896-902.

200. Moya J Jr, Rich KC, Kalish LA, et al. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *J Pediatr* 1996;128:58-69.

201. Chantray CJ, Frederick MM, Meyer WA 3rd, et al. Endocrine abnormalities and impaired growth in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:53-60.

202. Rondanelli M, Caselli D, Aricò M, et al. Insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 3 response to growth hormone is impaired in HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:331-9.

203. Van Rossum AM, Gaakeer MI, Verweel S, et al. Endocrinologic and immunologic factors associated with recovery of growth in children with human immunodeficiency virus type 1 infection treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:70-6.

204. Buchacz K, Cervia JS, Lindsey JC, et al. Impact of protease inhibitor-containing combination antiretroviral therapies on height and weight growth in HIV-infected children. *Pediatrics* 2001;108:E72.

205. Verweel G, van Rossum AM, Hartwig NG, Wolfs TF, Scherpbier HJ, de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* 2002;109:E25.

206. Nachman SA, Lindsey JC, Moya J, et al. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:352-7.

207. Guillén S, Ramos JT, Resino R, Bellón JM, Muñoz MA. Impact on weight and height with the use of HAART in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:334-8.

208. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976 ;51:170-9.
209. Horner Jm, Bhumbra NA. Congenital HIV infection and precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:791-3.
210. Collazos J, Martinez E, Mayo J, Ibara S. Sexual dysfunction in HIV infected patient with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:27-32.
211. Hoffmann CJ, Brown TT. Thyroid function abnormalities in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2007 ;45:488-94.
212. Loignon M, Martin M, Toma E. High rate of thyroid autoimmunity and dysfunctions in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Ther* 2001;6:S55.
213. Esnault JL, Billaud E, Milpied B, et al. High prevalence of thyroid autoimmunity in the era of highly active antiretroviral therapy. *Antiviral Ther* 2001;6:S13.
214. Vigano A, Riboni S, Bianchi R, et al. Thyroid dysfunction in antiretroviral treated children. *Pediatr Infect Dis* 2004;23:235-9.
215. Hirschfeld S, Laue L, Cutler G, et al. Thyroid abnormalities in children with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1996;128:70-4.
216. Zapanti E, Terzidis K, Chrousos G. Dysfunction of the Hypothalamic Pituitary Adrenal axis in HIV infection and disease. *Hormones* 2008;7: 205-15.
217. Collazos J, Ibara S ,Loureiro M. Cortisol serum levels and their relationship to certain antiretroviral drugs. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:480-82.
218. Lala R, Palomba E, Matarazzo P, Altare F, Tovo PA. ACTH and cortisol secretion in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr AIDS HIV Infect* 1996;7:243-5.
219. Arrington-Sanders R, Hutton N, Siberry GK. Ritonavir-Fluticasone interaction causing Cushing Syndrome in HIV infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1044-48.
220. Collazos J, Ibarra S, Martinez E, Mayo J. Serum prolactin concentration in patient infected with human immunodeficiency virus. *HIV Clin Trials* 2002;3:133-8.
221. Strub C, Kaufmann GR, Flepp M, et al. Swiss HIV Cohort Study. Gynecomastia and potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2004;18:1347-9.
222. Peyriere H, Mauboussin JM, Rouanet I, et al. Report of gynecomastia in five male patients during antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 1999;13:2167-9.

#### Seguimiento osteoarticular

223. Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage GR, Ciupak GL, Oleske JM. Osteonecrosis of the hip (Legg-Calve-Perthes Disease) in Human Immunodeficiency Virus-Infected children. *Pediatrics* 2002;109:1-8.
224. Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, Hamdy RC. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densit* 2004; 7: 1-5.
225. Fewtrell MS. Bone densitometry in children assessed by Dual X-ray Absorptiometry: uses and pitfalls. *Arch Dis Child* 2003; 88: 795-798.
226. Arpadi SM, Horlick M, Thornton J, Cuff PA, Wang J, Kotler DP. Bone Mineral Content is lower in prepuberal HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 450-454.

227. Pitukcheewanont P, Safani D, Church J, Gilsanz V. Bone measures in HIV-infected children and adolescents: disparity between quantitative computed tomography and Dual-energy X-ray Absorptiometry measures. *Osteopor Int* 2005; 16: 1393-1294.

#### Seguimiento hematológico

228. Mueller BU. Hematologic Problems and their management in children with HIV infection. In :PA Pizzo and CM Wilfert (eds), *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. 3 Edition. Baltimore; Williams and Wilkins Publishers (1994), pp. 591-601.

229. Owen WC and Werner EJ; Hematologic problems. In : Zeichner S and Read J (eds). *Textbook of Pediatric HIV care*. Cambridge; Cambridge University Pres (2005); pp. 499-509.

230. Zeichner S and Read J (eds). *Handbook of Pediatric HIV care*. Cambridge; Cambridge University Pres (2006).

231. Forsyth BW; Andiman WA et O'Connor. Development of a prognosis-based clinical staging system for infants infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996; 129:648-655.

#### Seguimiento dermatológico

232. Conant, M.A., The AIDS epidemic. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:S47-50.

233. CDCP, Center for Diseases Control Prevention. Revised classification system for HIV-1 infection in children less than 13 years of age. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43:1-13.

234. Butts J.B. and Janes S, Transcending the latex barrier: the therapeutics of comfort touch in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Holist Nurs Pract* 1995;10:61-7.

235. Dover J.S. and R.A. Johnson, Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection. Part II. *Arch Dermatol* 1991; 127:1549-58.

236. Dover J.S. and R.A. Johnson, Cutaneous manifestations of human immunodeficiency virus infection. Part I. *Arch Dermatol* 1991; 127:1383-91.

237. Belsito D.V. Reduced Langerhans' cell Ia antigen and ATPase activity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310:1279-82.

238. Soriano V and Gonzalez-Lahoz J. Manifestaciones clínicas por el propio VIH. *Manual del SIDA*. 2001:173-183.

239. Tappero J.W. Cutaneous manifestations of opportunistic infections in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Rev* 1995 8:440-50.

240. Gbery I. Chronic genital ulcerations and HIV infection: 29 cases. *Med Trop* 1999; 59:279-82.

241. CEVIHP, Colaborativo Español para la infección VIH pediátrica. *Manual práctico de la infección por VIH en el niño*. 2ª ed, ed. Prous-Science. 2000, Barcelona-Philadelphia. 586.

242. Chatis P.A. Successful treatment with foscarnet of an acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320:297-300.

243. Colebunders R. Persistent diarrhea, strongly associated with HIV infection in Kinshasa, Zaire. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:859-64.

244. Dankner W.M 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; 20:40-8.
245. Nacher M. Increased incidence of cutaneous mycoses after HAART initiation: a benign form of immune reconstitution disease? *AIDS* 2007; 18:2248-50.
246. McCarthy G.A. Vertical transmission of Kaposi's sarcoma. *Arch Dis Child* 1996; 74:455-7.
247. Mueller B.U. Smooth muscle tumors in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1992 90: 460-3.
248. Ellaurie M, Rubinstein A, and D.L. Rosenstreics. IgE levels in pediatric HIV-1 infection. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995 75:332-6.
249. Sato A. Increased type 2 cytokine expression by both CD4+ CD45RO+ T cells and CD8+ CD45RO+ T cells in blood circulation is associated with high serum IgE but not with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1998; 111:1079-84.
250. Martinez-Rojano H. Rheumatologic manifestations of pediatric HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* 2001 15:519-26.
251. Cuellar M.L. and Espinoza L.R. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000; 14:579-93.
252. O'Keefe K. Systemic lupus erythematosus in a pediatric patient with congenital acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:450-2.
253. Herranz P. Cutaneous vasculitis associated with didanosine. *Lancet* 1994; 344: 680.
254. Ward H.A, Russo GG, and Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002 46:284-93.
255. Domingo P and Barcelo M. Efavirenz-induced leukocytoclastic vasculitis. *Arch Intern Med* 2002; 162:355-6.
256. Schiodt M. Less common oral lesions associated with HIV infection: prevalence and classification. *Oral Dis* 1997; 3: S208-13.
257. Madinier I, Berry N, and Chichmanian RM. Drug-induced oral ulcerations. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151:248-54.

#### Seguimiento metabólico

258. European Pediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004; 18:1443-51.
259. Charakida M, Donald AE, Green H, et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 2005; 112: 103-9.
260. McComsey GA, O'Riordan M, Hazen SL, et al. Increased carotid intima media thickness and cardiac biomarkers in HIV infected children. *AIDS* 2007; 21: 921-7.
261. McComsey GA, Leonard E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS* 2004; 18: 1753-68.
262. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-7.



263. Carter R J, Wiener J, Abrams EJ, et al. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004: a longitudinal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 453-60.
264. Farley J, Gona P, Crain M, et al. Prevalence of elevated cholesterol and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4-19 years old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 4: 480-7.
265. Ene L, Duiculescu D, Radoi R. High prevalence of lipodystrophy syndrome in a group of antiretroviral experienced adolescents. 11th European AIDS Conference (EACS). October 24-27, 2007. Madrid, Spain.
266. Ramos JT, Guillén S, Resino S, et al. Prevalence of lipodystrophy and hiperlipidemia in a large cohort of HIV-infected children. 12th CROI. Boston, USA, 2005 (abstract 775).
267. Sánchez Torres AM, Muñoz Muñiz R, Madero R, Borque C, García-Miguel MJ, de José Gómez MI. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 271-6.
268. Vigano A, Giacomet V, Martelli L, et al on behalf of the Italian Members of European Paediatric Lipodystrophy Group. Prospective follow-up of HIV-infected children and young people with lipodystrophy. 13th CROI. Boston, USA, 2006 (abstract 774).
269. Ruiz Jiménez M, Oliveros L, Ramos Amador JT, García L, González-Tomé MI. Correlation between DXA, bioelectrical impedance analysis (BIA) and skinfold-thickness to determine body fat in HIV children. 10th European AIDS Conference (EACS). Dublin, Ireland, 2005 (abstract PE9.3/6).
270. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Supplement III: Adverse drug effects. February 28, 2008, 1-58. Disponible en: [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov).
271. Bitnun A, Sochett E, Dick PT, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 168-74.
272. Abdel-Khalek I, Moallen HJ, Fikrig S, et al. New onset diabetes mellitus in an HIV-Positive adolescent. *AIDS Patient Care STDS* 1998; 12: 167-9.
273. Bonnet D, Aggoun Y, Szezepanski I, Bellal N, Blanche S. Arterial stiffness and endothelial dysfunction in HIV-infected children. *AIDS* 2004; 18: 1037-41.
274. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics *Circulation* 2006; 114: 2710-2738.

#### Seguimiento ginecológico

275. Clifford, G., M. Gonçaves, and S. Franceschi, (HPV and HIV Study Group) Human Papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006;20:2337-44.

276. New York State Department of Health AIDS Institute. Care for the HIV-Infected female adolescent. 2007. Disponible en: <http://www.hivguidelines.org>.

#### Detección de situaciones de riesgo

277. Díaz P; Gurbindo MD. Problemas asociados a la transmisión vertical del virus de la Inmunodeficiencia Humana. *Acta Pediatr Esp* 1997;55:507-14

278. Rosa M<sup>a</sup> Resino García.: “Factores Socio-espaciales y de seguimiento en la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) en la Comunidad de Madrid”. Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Geografía e Historia, Departamento de Geografía Humana. Junio 2005.

279. Díaz P, Gurbindo MD. Aspectos psicociales de la infección VIH y SIDA en el niño. *SIDA*, Volumen 6, Número 3, Marzo 1995.

## 26. Tablas, figuras y algoritmos

**Tabla II.** (modificada de Textbook of pediatric HIV care. 2004<sup>®</sup>).

**Parámetros a recoger en la historia clínica de la primera visita del paciente pediátrico con infección por el VIH.**

Historia	Valoración
<b>HISTORIA MÉDICA de la madre (o del contacto en el caso del adolescente)</b>	Estadaje de la enfermedad VIH Cuantificación de linfocitos CD4 Carga viral y subtipo de VIH Estadaje clínico, coinfecciones Medicación antirretroviral Patrón de resistencias Abuso de drogas y alcohol
<b>HISTORIA OBSTÉTRICA Y PERINATAL</b>	Historia del embarazo y parto (tipo de parto, duración de la rotura de membranas, complicaciones) Edad gestacional Peso y longitud de recién nacido Problemas médicos neonatales Historia de lactancia materna
<b>HISTORIA MÉDICA del niño (o adolescente)</b>	Medicación antirretroviral Síntomas recurrentes Enfermedades importantes Edad de pubertad, menstruación Hospitalizaciones Medicaciones crónicas, alergias Inmunizaciones Historia de crecimiento Historia de desarrollo Historia escolar (nivel, rendimiento) Historia de comportamiento y salud mental Historia sexual
<b>HISTORIA FAMILIAR</b>	Historia familiar de enfermedades incluyendo VIH y TBC Fuente de cuidados para otros miembros de la familia con VIH Miembros de la familia que reciben tratamiento antirretroviral Historia de adopción y acogida Relación con los miembros de la familia biológica para niños en lugares de cuidado alternativo (centro acogida, adoptivos, grupos hogar)
<b>HISTORIA SOCIAL</b>	Lengua principal en el hogar Historia de adopción y acogida Creencias religiosas y culturales Datos legales relativos a la guardia y custodia Fuente de cuidados en el hogar Cobertura aseguradora

**Tabla III. Parámetros analíticos recomendados en la primera visita del paciente pediátrico con infección por el VIH.**

<b>LABORATORIO</b>	<p>ELISA VIH y Western Blot si no se ha realizado todavía</p> <p>Hemograma con recuento diferencial</p> <p>Inmunofenotipo linfocitario</p> <p>Carga viral</p> <p>Urea, creatinina</p> <p>Test de función hepática</p> <p>Colesterol y triglicéridos</p> <p>Análisis de orina</p> <p>Serologías VHA, VHB y VHC (ARN)</p> <p>Serologías de CMV, toxoplasmosis, sífilis y virus herpes.</p> <p>Test de tuberculina/Ensayo de liberación de IFN-gamma si &gt; 1 año</p> <p>Radiografía de tórax</p> <p>Electrocardiograma / ecocardiograma</p>
--------------------	--

**Tabla IV. Clasificación clínica de los niños infectados por el VIH**

**CATEGORÍA N: ASINTOMÁTICA**

Niños que no presentan signos o síntomas atribuibles a la infección por el VIH o aquellos que manifiestan tan solo una de las condiciones descritas en la categoría A.

**CATEGORÍA A: SINTOMATOLOGÍA LEVE**

Niños que presentan dos o más de las condiciones que se describen a continuación, pero ninguna de las que se describen en las categorías B y C

- Linfadenopatía (>0,5 cm en más de dos localizaciones; bilateral=1 localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media

**CATEGORÍA B: SINTOMATOLOGÍA MODERADA**

Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH diferentes de las enumeradas en las categorías A y C. Como ejemplo se describen a continuación algunas de las condiciones clínicas de la categoría B:

- Anemia (<8 gr/dL), neutropenia (<1000/mm<sup>3</sup>), o trombocitopenia (<100.000/mm<sup>3</sup>) persistentes >30 días.
- Meningitis bacteriana, neumonía, o sepsis (episodio único).
- Candidiasis orofaríngea (mugüet) persistente (>2 meses) en niños mayores de 6 meses.
- Cardiomiopatía.
- Infección por Citomegalovirus, con inicio durante el primer mes de vida.
- Diarrea, recurrente o crónica.
- Hepatitis.

- Estomatitis herpética (virus herpes simplex-VHS), recurrente (más de dos episodios en un año).
- VHS bronquitis, neumonitis, o esofagitis que se presentan durante el primer mes de vida.
- Herpes zoster que afecta al menos en dos episodios distintos a más de un dermatoma.
- Leiomiomas.
- Neumonía intersticial linfoide (NIL) o Hiperplasia pulmonar linfoide (HPL).
- Nefropatía.
- Nocardiosis.

### **CATEGORÍA C: SINTOMATOLOGÍA GRAVE**

Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones confirmadas con cultivo positivo en un periodo de 2 años) del siguiente tipo: septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos (excluyéndose otitis, abscesos cutáneos o de mucosas, e infecciones relacionadas con catéteres).

- Candidiasis, esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones)
- Coccidiomicosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea persistente durante más de 1 mes.
- Citomegalovirus activa de inicio después del primer mes ( en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos).
- Encefalopatía (como mínimo uno de los siguientes hallazgos progresivos presentes durante al menos 2 meses, en ausencia de otras enfermedades concurrentes con la infección VIH que puedan explicar éstas alteraciones): a) Pérdida o retraso en las adquisiciones propias de la edad o disminución de la capacidad intelectual, verificadas mediante la escala normal de desarrollo evolutivo o test neuropsicológicos. b) Alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia adquirida, demostrada mediante la medición del perímetro craneal o atrofia cerebral, evidenciada mediante tomografía axial computerizada o resonancia nuclear magnética (se requieren alteraciones importantes en éstas pruebas para el diagnóstico en niños menores de 2 años). c) Déficit motores simétricos puestos de manifiesto por dos o más de los siguientes hallazgos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o alteración de la marcha.
- Infección por virus herpes simplex con úlcera mucocutánea persistente durante más de 1 mes , o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquier duración que se inicie después del mes de vida.
- Histoplasmosis, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario de SNC.
- Linfoma de Burkitt, o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido.
- Infección por Mycobacterium tuberculosis, diseminada o extrapulmonar.
- Infección por otras especies de Mycobacterium o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Infección por Mycobacterium avium complex o Mycobacterium kansasii, diseminada (en una localización distinta o además de, en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Neumonía por Pneumocystis jiroveci.

**Tabla V. Categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos CD4+ específicos para cada edad (en número total y en porcentaje).**

Categoría inmunológica	EDAD DE LOS NIÑOS					
	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	mL	(%)	mL	(%)	mL	(%)
1.- Sin inmunosupresión	≥1500	≥25	≥1000	≥25	≥500	≥25
2.- Inmunosupresión moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3.- Inmunosupresión grave	<750	<15	<500	<15	<200	<15

**Tabla VI. Clasificación de la infección por el VIH en la edad pediátrica (\*)**

Categoría inmunológica	Categoría clínicas			
	N: Asintomática	A: Sintomatología leve	B+: Sintomatología moderada	C+: Sintomatología grave
1.- Sin N1 inmunosupresión	A1	B1	C1	
2.- Inmunosupresión moderada	N2	A2	B2	C2
3.- Inmunosupresión grave	N3	A3	B3	C3

\* Los niños cuya situación serológica para el VIH no está confirmada se clasifican usando la tabla anterior con la letra E (Expuestos perinatalmente) precediendo el código de clasificación correspondiente (Ejemplo: EN2).

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

**Tabla VII. Riesgo de progresión a SIDA o muerte a los 12 meses según la edad en años y la carga viral, en niños no tratados o tratados con monoterapia (adaptado de *HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Lancet 2003;362:1605-11*; [www.pentatrials.org](http://www.pentatrials.org))**

Porcentaje de desarrollar SIDA (IC 95%)	Carga viral (Log <sub>10</sub> )		
	6.0	5.0	4.0
6 meses	24 (16-27)	14 (10-16)	11 (7-16)
1 año	21 (12-24)	11 (8-12)	7.8 (4.4-12.1)
2 años	19 (8-22)	8.1 (6.5-9.3)	5.3 (3.2-8.5)
5 años	17 (5-21)	6 (4.5-8)	3.2 (2.1-4.9)
10 años	16 (3-20)	5.1 (3-7.7)	2.2 (1.4-3.2)

Porcentaje de mortalidad (IC 95%)	Carga viral (Log <sub>10</sub> )		
	6.0	5.0	4.0
6 meses	9.7 (8.1-12)	4.1 (2.9-5.4)	2.7 (0.9-4.1)
1 año	8.8 (7.2-11)	3.1 (2.4-4)	1.7 (0.8-2.8)
2 años	8.2 (6.4-10.4)	2.5 (1.8-3.1)	1.1 (0.6-1.8)
5 años	7.8 (5.9-10.2)	2.1 (1.4-2.9)	0.7 (0.4-1)
10 años	7.7 (5.7-10)	2 (1.2-2.9)	0.6 (0.3-0.9)

**Tabla VIII. Estrategias para mejorar la adherencia al TAR.**

**A- Tratamiento:**

- Optar por las pautas más sencillas
- Escoger las formulaciones galénicas adecuadas
- Prescribir el menor número de dosis posibles
- Adaptar la tomas al horario del niño
- Anticipar los efectos adversos
- Vigilar y evitar interacciones farmacológicas

**B- Actuaciones sobre el niño y la familia:**

- Informar a la familia y al niño sobre el VIH
- Adiestrar para la administración correcta del tratamiento
- Adaptar el tratamiento a la estructura familiar
- Analizar la experiencia familiar con antirretrovirales
- Evaluar y elegir entre las opciones terapéuticas disponibles
- Advertir de los posibles efectos adversos y su frecuencia
- Considerar inicialmente el tratamiento directamente observado
- Seguimiento domiciliario
- Proporcionar apoyo psicológico si es necesario

**C- Actuaciones del Equipo asistencial**

- Atención individualizada
- Garantizar la confidencialidad
- Prescripción escrita y detallada
- Disponibilidad y atención continuada accesible
- Informar de la evolución motivando el cumplimiento adecuado

**Tabla IX. Interacciones entre alimentación y ARVs**

<b>Abacavir</b>	Puede tomarse junto con alimentos o en ayunas.
<b>Atazanavir</b>	La administración con alimentos aumenta la absorción del fármaco.
<b>Darunavir</b>	La administración con alimentos aumenta la absorción del fármaco.
<b>Didanosina</b>	La comida disminuye la absorción; su administración debe ser con estómago vacío (1 h antes o 2 h después de comer). ATENCIÓN: Los pacientes con restricción de sal deben tener en cuenta que cada cápsula gastrorresistente contiene 1,0 mg de sodio.
<b>Efavirenz</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Emtricitabina</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Enfuvirtide (T20)</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Estavudina</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Etravirina</b>	La administración con alimentos aumenta la absorción del fármaco; independiente del tipo de alimento.
<b>Fosamprenavir</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Indinavir</b>	Administrar con el estómago vacío 1 hora antes o 2 horas después de la comida (puede tomarse con una comida ligera). Es necesaria una adecuada hidratación para minimizar el riesgo de nefrolitiasis.
<b>Lamivudina</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	Administrar con comida. Las comidas ricas en grasa incrementan la absorción de LPV/RTV, en especial de la formulación líquida.
<b>Maraviroc</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Nevirapina</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Nelfinavir</b>	Administrar en la comida para que la absorción sea máxima; no mezclar con ninguna comida ácida o zumos porque resulta poco agradable al gusto.
<b>Raltegravir</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Ritonavir</b>	La administración con comida aumenta la absorción.
<b>Saquinavir</b>	Administrar durante las dos horas antes de la comida, aumenta su absorción.
<b>Tenofovir</b>	No tiene restricciones dietéticas.
<b>Tipranavir</b>	Administrar junto con alimentos o con una comida ligera, pues incrementa la absorción.
<b>Zidovudina</b>	No tiene restricciones dietéticas.



**Tabla X. Esquema de vacunación recomendado en el niño infectado por el VIH**

Recién Nacido	VHB <sup>1</sup>						
1 mes	VHB <sup>1</sup>						
2-3 m		DTPa <sup>2</sup> - VPI <sup>3</sup> - Hib <sup>4</sup>	Men C <sup>5</sup>	Neumococo 7v <sup>6</sup>			Rotavirus <sup>11</sup>
4-5 m		DTPa <sup>2</sup> - IPV <sup>3</sup> - Hib <sup>4</sup>	Men C <sup>5</sup>	Neumococo 7v <sup>6</sup>			Rotavirus <sup>11</sup>
6-7 m	VHB <sup>1</sup>	DTPa <sup>2</sup> - IPV <sup>3</sup> - Hib <sup>4</sup>		Neumococo 7v <sup>6</sup>			
12 m			Men C <sup>5</sup>	Neumococo 7v <sup>6</sup>			HVA <sup>12</sup>
15 m					Triple virica <sup>8</sup>	Varicela <sup>9</sup>	
18 m		DTPa <sup>2</sup> - IPV <sup>3</sup> - Hib <sup>4</sup>					
24 m				Neumococo 23v <sup>7</sup>			
24-36 m					Triple virica <sup>8</sup>	Varicela <sup>9</sup>	
6 años		DTPa <sup>2</sup> - IPV <sup>3</sup>					
14 años		DTPa <sup>2</sup> adulto <sup>10</sup>					VHA <sup>12</sup> VPH <sup>13</sup>
Anual							Gripe <sup>14</sup>

Abreviaturas utilizadas: VHB: Virus de la Hepatitis B; DTPa: Difteria, Tétanos, Bordetella acelular; VPI: Vacuna de la poliomielitis inactivada; Hib: Haemophilus influenzae B; Men C: Meningococo C; VHA: Virus de la Hepatitis A; VPH: Virus del papiloma humano.

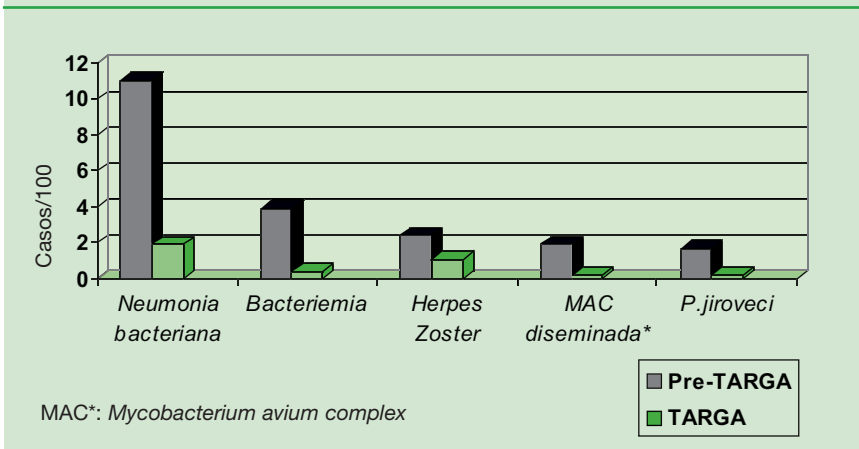


**Tabla XI. – Cifras de anticuerpos protectores (OMS)**

Antígeno	Títulos de corte
Poliovirus 1	1 : 2
Poliovirus 2	1 : 2
Poliovirus 3	1 : 2
IgG anticuerpos para toxoide tetánico	> 0.1 UI/ml
IgG anticuerpos para toxoide diftérico	> 0.1 UI/ml
IgG anticuerpos para sarampión	> 150 mUI/ml
IgG anticuerpos para parotiditis	> 1 : 231
IgG anticuerpos para rubeola	> 4 UI/ml
Hepatitis B anticuerpos de superficie	> 10 UI/L

IgG: inmunoglobulinaG. UI: unidades internacionales

**Figura 1. Infecciones oportunistas en la era TARGA y Pre-TARGA**



**Tabla XII. Suspensión de la profilaxis (primaria o secundaria)**

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Interrupción del tratamiento de la infección latente en caso de hepatotoxicidad (ALT x5 VN).
<i>Mycobacterium avium complex</i>	La profilaxis secundaria se interrumpe si $CD4 > 100/mm^3$ en $>6$ años, $CD4 > 150/mm^3$ entre 2-6 años, $CD4 > 1000/mm^3$ , entre 1-2 años, paciente asintomático y al menos 12 meses de tratamiento completados (CIII).
Citomegalovirus	Retinitis por CMV inactiva y recuperación inmunológica con tratamiento TARGA ( $CD4 > 100/mm^3$ durante al menos 6 meses), carga viral indetectable y ausencia de recaída.
Virus herpes simplex	Evaluación de la suspensión al año de iniciarse. En niños no existen suficientes estudios para dar una recomendación.
Candidiasis, Cryptococcosis Histoplasmosis, Coccidioidomicosis	No hay estudios sobre la seguridad de la suspensión de la profilaxis 2ª
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Algunos autores recomiendan la suspensión si se mantienen cifras de $CD4 > 200/mm^3$ durante más de 3 meses pero faltan más estudios sobre seguridad en la suspensión de la profilaxis. En caso de haberse iniciado en menores de 1 año de vida, se suspenderá a esta edad si el paciente está asintomático y con una situación inmunológica estable.
Toxoplasmosis	Interrupción de profilaxis primaria si $CD4 > 200/mm^3$ durante más de 3 meses. La profilaxis secundaria se interrumpe si $CD4 > 200/mm^3$ durante más de 6 meses, paciente asintomático (CIII). En niños no existen suficientes estudios para dar una recomendación.

**Tabla XIII. Cribado de infecciones oportunistas en el paciente pediátrico con infección por el VIH**

	Cada 6 meses	Anual
Serologías luéticas (si sexualmente activo u otros factores de riesgo)		+
Serologías o detección del ADN CMV (PCR) en paciente seronegativo y CD4 < 100 mm <sup>3</sup> o CD4 < 10% para determinar seroconversión		+
Fondo de ojo en pacientes < 5 años con infección por CMV y CD4 < 50 mm <sup>3</sup> o CD4 < 5%	+	
HBsAg (si sexualmente activo u otros factores de riesgo)		+
ARN VHC (si sexualmente activo u otros factores de riesgo)		+
Serologías toxoplasma en paciente seronegativo y CD4 < 100 mm <sup>3</sup> para determinar seroconversión		+
Coprocultivos ( <i>Cryptosporidium</i> spp)	+	

**Tabla XIV. Familias de fármacos antiretrovirales, ordenados por su capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica**

<b>AN</b>	ZDV > ABC ó d4T > ddl > 3TC/FTC ó TDF
<b>NN</b>	NVP > EFV
<b>IP</b>	IDV > LPV/r > SQV > NFV > FPV

**Tabla XV. Batería de evaluación del neurodesarrollo en los pacientes pediátricos infectados por el VIH, y calendario recomendado de realización de la misma de acuerdo a la edad del niño o adolescente**

Habilidades a evaluar	Periodicidad de la evaluación
Rendimiento cognitivo global	
Funciones lingüísticas	
Funciones atencionales	<2 años: cada 6 meses
Funciones visuoespaciales	2-8 años: anual*
Funciones motoras	>8 años: bienal*
Funciones ejecutivas	
Área de memoria	

\* estos plazos pueden acortarse en caso de mala evolución (aparición o empeoramiento de los hallazgos patológicos) o alargarse en pacientes óptimamente controlados

**Tabla XVI. Principales patologías del área bucodental asociadas a la infección por el VIH en el paciente pediátrico, según su prevalencia**

<b>Parotiditis/hipertrofia parotídea</b>	8-11%
<b>Patología de la mucosa oral</b>	
Candidiasis oral / muguet	28-67%
Aftas de etiología desconocida	15%
Estomatitis herpética	3-5%
<b>Patología de las encías</b>	
Gingivitis	>80%
Eritema gingival linear	25%
<b>Patología de los dientes</b>	
Caries (y policaries)	Muy común
Abscesos dentales	Común
Exfoliación y erupción tardías	Común

**Tabla XVII. Patología cardiovascular asociada al VIH**

1. Disfunción Ventrículo Izquierdo.
2. Arterioesclerosis.
3. Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
4. Arritmias y otras anomalías en ECG.
5. Miocarditis.
  - a. Infecciones víricas (Virus de Epstein-Barr (VEB), CMV,VIH, Adenovirus, Coxsakie, Parvovirus B19)
  - b. Infecciones fúngicas (Candida spp, Aspergillus spp, Cryptococcus neoformans)
  - c. Infecciones bacterianas y por micobacterias (TBC, MAI).
6. Endocarditis.
7. Enfermedad Pericárdica. Derrame pericárdico
8. Hipertensión Pulmonar

**Tabla XVIII. Reacciones adversas gastrointestinales más comunes asociadas a TAR**

	Naúseas y/o vómitos	Dolor abdominal	Diarrea	Elevación de amilasa	Elevación de transaminasas	Observaciones
D4T				x		Acidosis láctica
Ddl			x	x		Acidosis láctica
ZDV		x				Acidosis láctica
EFV	x		x			
NVP					x	Hepatotoxicidad
NFV			x			
RTV	x	x	x			
LPV/r			x	x		
SQV	x	x	x	x	x	
TPV	x		x		x	Hepatotoxicidad
FPV/DRV	x		x			

**Tabla XIX. Seguimiento desde el punto de vista gastrointestinal de niños con infección por el VIH**

	Inicio	3-4 meses	6 meses	9 meses	12 meses	Si clínica
<b>Ecografía abdominal</b>					x	
<b>Coprocultivo</b>						x
<b>Parásitos</b>						x <sup>1</sup>
<b>Evaluación nutricional<sup>2</sup></b>	x					x
<b>Medicación</b>	x	x	x	x	x	
<b>Endoscopia</b>						x
<b>Biopsia</b>						x
<b>Amilasa, lipasa</b>	x	x	x	x	x	
<b>Serología CMV<sup>3</sup> PCR CMV</b>					x	x
<b>Fondo de ojo<sup>4</sup></b>						x
<b>Papanicolau/VPH<sup>5</sup></b>						x

<sup>1</sup> Valorar *Cryptosporidium* spp en heces cada 6 meses.

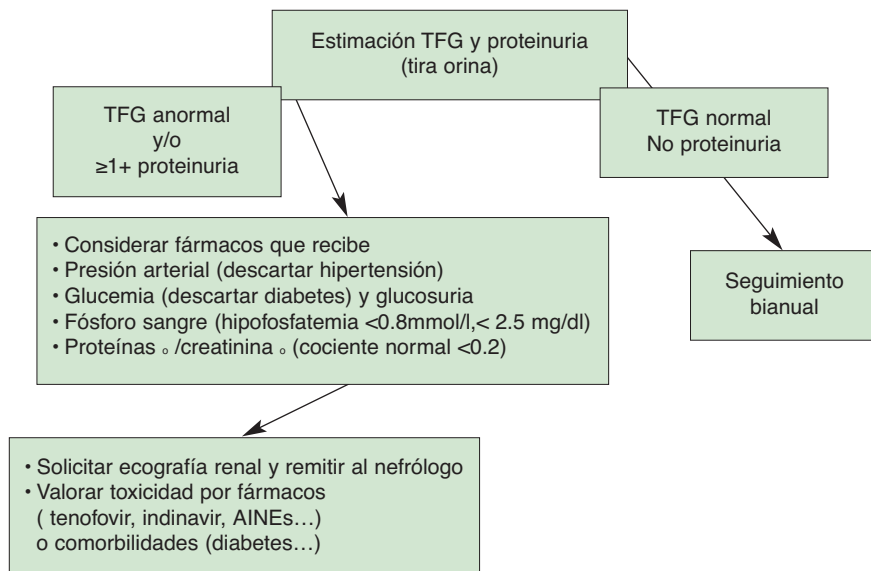
<sup>2</sup> Peso y talla en cada visita, con realización de curva ponderal.

<sup>3</sup> Realizar en niños > 1 año con inmunodepresión grave.

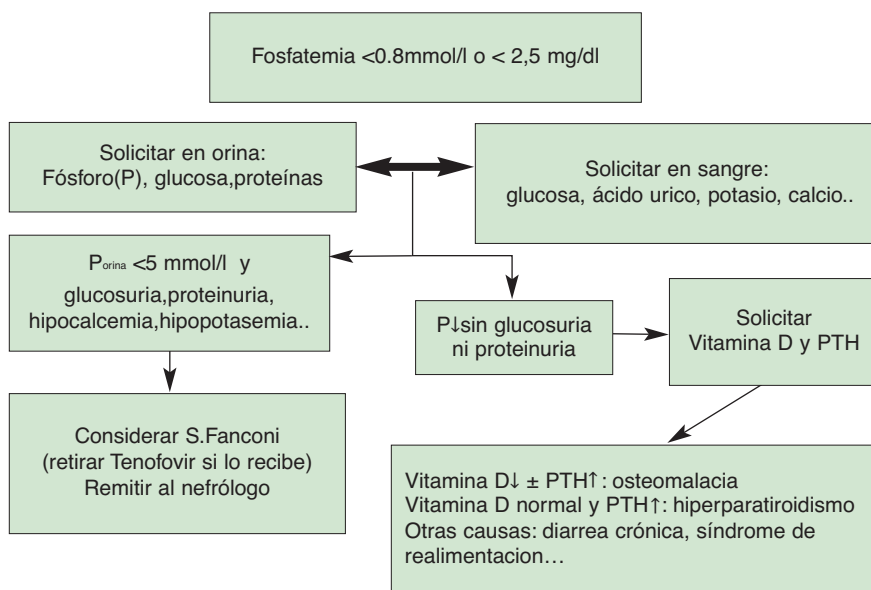
<sup>4</sup> Realizar cada 6 meses en niños < 5 años gravemente inmunodeprimidos con IgG<sup>+</sup> para CMV.

<sup>5</sup> Considerar en varones homosexuales de forma rutinaria (cada 6-12 meses).

**Algoritmo 1. Valoración de la función renal y actuación en caso de alteración de la TFG y/o presencia de proteinuria.**



**Algoritmo 2. Actuación en caso de hipofosforemia.**





**Tabla XX. Causas de anemia en pacientes pediátricos con infección por el VIH**

**Disminución de la producción de eritrocitos**

- Supresión de la eritropoyesis por el VIH
- Supresión de la eritropoyesis por otras infecciones:
  - Mycobacterium avium complex*
  - Mycobacterium tuberculosis*
  - CMV
  - VEB
  - Parvovirus B-19
  
- Fármacos
  - Antirretrovirales: Zidovudina y otros
  - Antivirales: Ganciclovir, Aciclovir
  - Otros: Cotrimoxazol, etc
  
- Infiltración de la médula ósea por neoplasias (linfoma).
- Anemia por enfermedad crónica

**Eritropoyesis inefectiva:**

- Defectos nutricionales: Fe, folato, cobalamina
- Talasemia

**Hemolisis:**

- Hiperesplenismo
- Anemia hemolítica autoinmune
- Alteraciones congénitas: hemoglobinopatías, déficit de G-6PD, otras
- Fármacos: primaquina, dapsona, sulfonamida
- Síndrome hemolítico-urémico/púrpura trombocitopénica trombocitopática

**Sangrado**

**Tabla XXI. Causas de neutropenia en pacientes pediátricos con infección por el VIH**

**Alteración de la Mielopoyesis**

- Efecto directo del VIH
- Secundaria a infecciones:
  - Mycobacterium avium complex
  - CMV
  - VEB
  - Parvovirus B-19
  - Histoplasmosis
- Fármacos:
  - Antirretrovirales: Zidovudina
  - Antivirales: Ganciclovir
  - Otros: Cotrimoxazol, pentamidina, alfa-interferon, citostáticos
- Infiltración de la médula ósea por neoplasias:
  - Linfoma
  - Leucemia
- Deficits nutricionales:
  - Folato
  - Vitamina B12

**Destrucción periférica:**

- Infección aguda
- Hiperesplenismo

**Tabla XXII. Causas de trombocitopenia en pacientes pediátricos con infección por el VIH**

**Alteración de la Trombopoyesis**

- Efecto directo del VIH
- Secundaria a infecciones:
  - Mycobacterium avium complex
  - CMV
  - VEB
  - Hepatitis C (mecanismo inmune)
- Fármacos:
  - Antirretrovirales: Zidovudina
  - Antivirales: Ganciclovir,
  - Otros: citostáticos
- Infiltración de la médula ósea por neoplasias:
  - Linfoma
  - Leucemia
- Deficits nutricionales:
  - Folato
  - Vitamina B12

**Destrucción periférica:**

- Trombocitopenia inmune
- Coagulación Intravascular Diseminada (CID)
- Síndrome Hemolítico Uremico/Púrpura Trombótica Trombocitopénica
- Hiperesplenismo

**Tabla XXIII. Alteraciones de la coagulación en pacientes pediátricos con infección por el VIH**

**Alteración de los factores de la coagulación**

- Déficit de factor VII
- Déficit de factor IX
- Enfermedad de von Willebrand
- Déficit de Vitamina K
- Enfermedad hepática (hepatitis C)

**Alteraciones Protrombóticas:**

- Anticoagulante lúpido
- Déficit de proteína S
- Déficit de cofactor II de la heparina

**Tabla XXIV. Alteraciones mucocutáneas que forman parte de la clasificación clínica de la CDCP para el VIH pediátrico**

**Alteración de los factores de la coagulación**

- Déficit de factor VII

**Categoría N: ASINTOMÁTICA**

- Niños que no presentan signos ni síntomas atribuibles a la infección.

**Categoría A: SÍNTOMAS LEVES**

- Niños que presentan síntomas leves, entre los que se encuentra la dermatitis.

**Categoría B: SÍNTOMAS MODERADOS**

- Niños que presentan signos y síntomas atribuibles a la infección:
  - Candidiasis orofaríngeas (muguet) recurrentes (más de dos episodios), en niños mayores de 6 meses.
  - Estomatitis herpética (VHS) recurrente (más de 2 episodios en un año).
  - Herpes zoster que afecta al menos en 2 episodios distintos a más de un dermatoma.
  - Leiomiomas.
  - Varicela diseminada.

**Categoría C: SÍNTOMAS GRAVES**

- Niños que presentan síntomas diagnósticos de SIDA:
  - Candidiasis esofágica.
  - Infección por VHS con úlcera mucocutánea persistente durante más de un mes, afectación general por VHS.
  - Sarcoma de Kaposi.

**Tabla XXV. Seguimiento de la toxicidad metabólica de los principales ARVs empleados en pediatría**

Examen	Periodicidad	AZT	3TC	D4T	DDI	ABC	TFV	NVP	EFV	LPV
<b>Hemograma</b> <b>Glucemia</b>	Cada 3 meses	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Cada 3 meses	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Sobrecarga oral de glucosa</b>	Si glucosa >110 mg / dl en 2 ocasiones	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Creatinina y urea (1)</b>	Cada 3 meses	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Transaminasas, bilirrubina</b>	Si hepatomegalia o ictericia De manera rutinaria cada 3 m	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Amilasa</b>	Cada 3 meses, y siempre en caso de hipertrigliceridemia	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Colesterol, LDL, HDL, triglicéridos</b>	De manera rutinaria cada 3 m, pero sobre todo si lipodistrofia, o hipertensión	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Gasometría</b>	Si clínica de acidosis láctica (taquipnea, vómitos, cansancio aparición brusca)	x	x	x	x	x				
<b>Lactato</b>	Si sintomatología (cansancio, pérdida de peso, vómitos, dolor abdominal)	x	x	x	x	x				
<b>Proteinuria</b>	Al inicio del TFV y cada 6 meses						x			
<b>Na, K, Ca iónico Fósforo</b>	De manera rutinaria cada 3 m.	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Ecografía Abdominal</b>	Anual y especialmente si lipodistrofia	x		x	x			x	x	x
<b>Medidas antropométricas (2)</b>	En cada visita	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Densitometría ósea</b>	Individualizado	x	x	x	x	x	x	x	x	x

**Notas:**

- En verde, aquellos en los que la prueba cobra mayor importancia
- Si se produce un cambio de tratamiento antirretroviral, siempre debe adelantarse a un mes el control analítico de toxicidad correspondiente, junto a la carga viral y las subpoblaciones linfocitarias
- 1. Se sugiere realizar el Aclaramiento Renal de base y cada 6 meses para todos los pacientes en los cuales se indique Tenofovir dentro de su TAR
- 2. Medición de cintura, cadera (su relación debe ser < 0.8), perímetro de brazo y pierna no dominante, medición de pliegues (bicipital, tricipital y subescapular)

**Tabla XXVI** Clasificación de las cifras plasmáticas de lípidos (obtenidas en ayunas) en niños y adolescentes del *National Cholesterol Education Program (380)*

	<b>Colesterol total</b>	<b>Colesterol LDL</b>
<b>Niveles elevados</b>	> 200 mg/dl	>130 mg/dl
<b>Niveles limite</b>	170-199 mg/dl	110-129 mg/dl
<b>Niveles aceptables</b>	<170 mg/dl	<110 mg/dl

Para los triglicéridos se consideran aceptables niveles de <200 mg/dl

**Tabla XXVII.** Objetivos del manejo terapéutico de acuerdo al riesgo individual del paciente.

<b>Para todas las categorías</b>	Índice de masa corporal <p85 Tensión arterial <p90 Glucemia en ayunas <100 mg/dl Colesterol LDL ≤160 mg/dl
<b>Riesgo moderado</b>	Colesterol LDL ≤130 mg/dl
<b>Riesgo alto</b>	Colesterol LDL ≤100 mg/dl

**Tabla XXVIII.** Control ginecológico de la adolescente infectada por el VIH

<b>1er contacto</b>	Historia clínica - Hábitos sexuales Exploración ginecológica Citología cérvico-vaginal Cribado de infecciones de transmisión sexual
<b>Citología cervical (anual/semestral)</b>	Basal, a los 6 meses, anual
<b>Patología cervical</b>	Vacunación VPH - Colposcopia Citología cérvico-vaginal
<b>Cribado ETS (anual)</b>	Lues - Gonococo Chlamydia - Herpes virus
<b>Contracepción</b>	Contracepción de rutina Uso de método dual (asociación métodos) Contracepción de urgencia
<b>TAR</b>	Interacciones con anticonceptivos Efectos teratógenos Papel en la prevención de la transmisión vertical Importancia de la adherencia a los regímenes de ARV

**Tabla XXIX. Situaciones sociales de riesgo en niños con infección por el VIH.**

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADO A LOS PADRES**

- Familias desestructuradas
- Bajo nivel intelectual
- Adicción a drogas de los padres
- Alcoholismo
- Prostitución
- Violencia
- Estadios avanzados de Sida
- Problemas psiquiátricos o neurosida
- Aislamiento social
- Negación al tratamiento de los hijos

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL NIÑO**

- Niños con higiene deficiente
- Niños con dificultades en la verbalización
- Niños tristes, retraídos o depresivos
- Niños que no acuden al colegio
- Niños que no acuden a las citas programadas
- Niños no tratados

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL ENTORNO FAMILIAR**

- Niños cuidados por abuelos, tíos o instituciones
- Maternidad y/o paternidad adolescente
- Aislamiento social
- Estigmatización
- Desempleo

**FACTORES SOCIALES**

- Pobreza o escasos recursos económicos
- Hacinamiento
- Problemas de vivienda
- Emigración
- Deprivación social
- Escaso conocimiento de los recursos sociales y dificultad para acceder a ellos.

## 27. Anexo

Fórmulas para calcular la TFG:

Tasa de FG (Schwartz):  $\frac{\text{Talla por K}}{\text{Cr plasma}} = \text{ml/minuto}/1.73 \text{ m}^2$

Valor de K: pretérmino: 0.33, recién nacido 0.45, 1 año 0.5, > 2 años 0.55, adolescente varón 0.75, adolescente mujer 0.65)

Aplicar en menores de 12 años.

Cockcroft-Gault:  $\frac{(140-\text{edad (años)}) \text{ por peso (kg) por } (0.85 \text{ si es mujer})}{(72 \text{ por creatinina plasma (mg/dl)})}$

*Clinical practice guidelines for the kidney Disease Outcomes Quality. Initiative of the National Kidney Foundation. Available at: <http://www.kidney.org/professional/kdoqi/guidelines.cfm>.*

### Valores normales del aclaramiento de creatinina( Cl cr) estimada por la TFG:

Nacimiento	10-30	ml/min/1.73m <sup>2</sup>
6 meses	40-60	
1 año	60-80	
2-3 años	80-100	
≥Escolar-adulto	100-120/130	

### Valoración de la proteinuria mediante las trazas en tira de orina:

Trazas	Proteinuria estimada
+	150-300mg/dl
++	300-1000g/l
+++	3g-10g/l
++++	>10g/l

### Valores de referencia:

Proteína/creatinina (mg/g): ≤ 0.2 (normal), rango nefrótico ≥ 3

Microalbuminuria >0.36 mg/kg/día ó 30mg/día (valor anormal)

Albuminuria/creatinina o ≥ 2 mg/mmol (valor anormal)

