

# Situaciones clínicas importantes en niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

ZORAIDA RAMÍREZ ORTIZ<sup>1</sup>, ALEJANDRO ROMÁN GONZÁLEZ<sup>2</sup>,  
MARÍA TERESA RUGELES LÓPEZ<sup>3</sup>, CARLOS AGUIRRE MUÑOZ<sup>4</sup>

## RESUMEN

**L**A INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) en los niños se comporta en forma diferente a la infección en adultos, no sólo por sus manifestaciones clínicas sino por la forma de hacer el diagnóstico y el tratamiento. Los niños tienen un sistema inmune en desarrollo y no poseen inmunidad previa para la mayoría de los agentes infecciosos, a diferencia de los pacientes adultos, cuyo sistema inmune ya es competente. Por lo tanto, las infecciones oportunistas de los adultos generalmente corresponden a reactivaciones, mientras que las de los niños usualmente son el resultado de infecciones primarias.

El examen físico del neonato infectado por el VIH-1 puede ser normal pero, a medida que avanza la infección, van apareciendo manifestaciones clínicas que sugieren un compromiso inmunológico. Los hallazgos más frecuentes en los

.....  
<sup>1</sup> Estudiante de séptimo semestre de Medicina, Joven Investigadora del Grupo Inmunovirología, Corporación Biogénesis, Universidad de Antioquia

<sup>2</sup> Estudiante de décimo semestre de Medicina, Joven Investigador del Grupo Inmunovirología, Corporación Biogénesis, Universidad de Antioquia

<sup>3</sup> Bacterióloga, Magíster en Inmunología, Doctora en Ciencias Básicas, Coordinadora del Grupo Inmunovirología, Corporación Biogénesis, Universidad de Antioquia

<sup>4</sup> Médico, Pediatra, Virólogo, Profesor de Pediatría, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Financiado en parte por el Comité de Investigaciones de la Universidad de Antioquia.

Correspondencia: María Teresa Rugeles, Bact, MSc, DSci, Calle 62, No. 52-59, Torre 2, Lab. 532, Sede de Investigaciones Universitarias, UdeA. Telefax: 210 6481 e-mail:mtrugel@catios.udea.edu.co

Recibido: enero 24 de 2006  
Aceptado: febrero 21 de 2006

niños, a diferencia de los adultos, son: infecciones bacterianas recurrentes, edema parotídeo crónico, neumonía intersticial linfoide y deterioro neurológico prematuro. Ciertos sistemas, como el respiratorio y el nervioso central, son atacados con frecuencia y gravedad y enfermedades como la tuberculosis revisten características especiales en los niños infectados por el VIH-1.

## **PALABRAS CLAVE**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 EN NIÑOS

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

## **SUMMARY**

### **IMPORTANT CLINICAL SITUATIONS IN PEDIATRIC HIV INFECTION**

**PRESENTATION OF HIV INFECTION IN CHILDREN** differs from than in adults: there are different clinical manifestations and, therefore, diagnosis and treatment have their own particularities. Unlike adults, children have a developing immune system without previous immunity for many infectious agents; consequently, opportunistic infections in children correspond to primary infections while those in adults usually result from reactivations.

Physical examination in HIV-infected newborns is usually normal, but as the infection progresses clinical manifestations of immunological incompetence appear. In contrast to adults, the most frequent findings in children are recurrent bacterial infections, parotid chronic edema, lymphoid interstitial pneumonia and early neurological deterioration. Respiratory and cen-

tral nervous systems are frequently and severely involved during HIV-1 infection; diseases such as tuberculosis have special characteristics in HIV-1 infected children.

## **KEY WORDS**

ANTIRETROVIRAL THERAPY

CLINICAL MANIFESTATIONS OF HIV-1 INFECTION IN CHILDREN

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

## **INTRODUCCIÓN**

**LA INFECCIÓN POR EL VIRUS** de la inmunodeficiencia humana (VIH) junto con la tuberculosis (TB) es en la actualidad una emergencia mundial tanto en los adultos como en los niños. La pandemia VIH/SIDA va en aumento como consecuencia de conductas de riesgo, como el uso de drogas intravenosas y el sexo sin protección, prácticas adoptadas cada vez con mayor frecuencia en el mundo. En los niños la situación es crítica: se calcula que en 2003 se infectaron con el VIH-1 unos 630.000 neonatos,<sup>1</sup> la mayor parte durante la gestación y la lactancia con el agravante de que, con frecuencia, el padre y la madre están infectados y mueren tempranamente, generando así altos índices de orfandad. Muchos de estos niños sufren abuso por parte de sus cuidadores sustitutos y generalmente sufren desnutrición, particularmente en países en vía de desarrollo; también se ha demostrado que no reciben el tratamiento antirretroviral adecuado ni la atención integral necesaria. La ausencia de políticas claras para la niñez huérfana con VIH-1, la pobreza, la desnutrición infantil, la mendicidad y el estigma social de estar infectado con este virus hacen más difícil el manejo de la población infantil infectada.

En Colombia, existen 3.963 casos en menores de 15 años infectados por el VIH, con una tasa de mortalidad en menores de 14 años de 735 pacientes/año.<sup>2</sup>

Los niños infectados con el VIH tienen diferencias importantes en el curso de la infección cuando se los compara con los adultos. Por ejemplo, tienen cargas virales mucho más altas, la eliminación de los linfocitos es mucho más rápida, las infecciones son más graves o fatales, el avance a la categoría de SIDA es más rápido y su sistema inmunitario es mucho más débil, dada su natural inmadurez. Además, como se anotó, las manifestaciones clínicas son diferentes de las presentadas por otros grupos etarios. De esta manera, para poder controlar la aparición de la enfermedad en una población tan vulnerable, se hace necesario un diagnóstico temprano, mediante la detección de las madres infectadas y la aplicación de medidas preventivas como el tratamiento antirretroviral durante la gestación y el parto; además, se le debe asegurar al neonato un tratamiento antirretroviral continuo y adecuado.<sup>3</sup>

La presente revisión tiene como objetivo destacar algunas situaciones clínicas importantes en el niño infectado por el VIH-1, así como las bases para su diagnóstico y tratamiento.

## METODOLOGÍA

**SE HIZO UNA BÚSQUEDA EN LAS BASES DE DATOS** Pubmed, Medline, OVID, Lilacs y Scielo con los siguientes términos: HIV-1, children, epidemiology, clinical manifestations, infections, neurological, lungs. Se hicieron combinaciones de términos, se restringió la búsqueda a bibliografía con resúmenes, publicada después del año 2000, en inglés o en español, y en el grupo etario de niños (0-18 años).

## EPIDEMIOLOGÍA

**LA INFECCIÓN POR EL VIH-1 CONTINÚA SIENDO** una pandemia mundial; en el año 2005 se estima que el VIH-1 infectó a 4,9 millones de personas (intervalo: 4,3 - 6,6 millones) para un total de 40,3 millones (36,7- 45,3 millones) de personas conviviendo con este virus.<sup>1</sup> En ese mismo año, el SIDA cobró la vida de 3,1 millones de infectados (2,8-3,6 millones) y acumuló en total más de veinte millones de defunciones desde la detección de los primeros casos de SIDA en 1981.<sup>1</sup>

Los grupos más vulnerables de la pandemia de VIH son las mujeres, los niños y los adolescentes.<sup>1</sup> La organización ONUSIDA calcula que existen 2,3 millones (2,1 - 2,8 millones) de niños infectados con el VIH, y el número de niños huérfanos como consecuencia del SIDA se calcula en 15 millones (13-18 millones), de los cuales el 80% se encuentran en África. Desafortunadamente no se encuentran cifras ni estudios epidemiológicos claros sobre la epidemia en la gran mayoría de los países. En América Latina, de acuerdo con la actualización de UNAIDS para el año 2005, existen unos 25.000 (20.000-41.000) niños infectados por el VIH-1, con estimativos por país sólo para Honduras (3.900), Belice (menos de 200), Guyana (600) y Surinam (menos de 200).<sup>1</sup> En ausencia de tratamiento, la infección por este virus tiene una alta tasa de mortalidad que se puede evidenciar por estadísticas de África que demuestran que a la edad de 3 años el 89% de los niños infectados con el VIH-1 sin tratamiento han muerto y tan sólo el 1% permanece sin síntomas.<sup>4</sup>

Los niños se pueden infectar de varias maneras, ya sea por abuso sexual, por transfusión sanguínea o por transmisión vertical. Esta última es la más frecuente y puede ser prenatal (vía transplacentaria), perinatal (en el momento del parto) y postnatal, la cual ocurre durante la lactancia. Entre las anteriores, la transmisión ocurre

más frecuentemente durante el parto (50-65%), seguida por la vía transplacentaria (23-30%) y, por último, durante la lactancia (12-20%). En algunos países se reportan tasas de transmisión perinatal tan altas como del 90%, mientras que en otros son tan sólo de 3,2%.<sup>5</sup> En un 5% de los casos de niños infectados no se sabe la fuente de la infección y se debe hacer una búsqueda exhaustiva para descartar el abuso sexual. El periparto es un momento clave en el que se puede evitar en una gran proporción la infección del neonato, con medidas tales como el uso de medicamentos antirretrovirales y la intervención cesárea electiva.<sup>6</sup> Sin tratamiento, el promedio de supervivencia después de la primera manifestación de una enfermedad asociada al SIDA es de 10 meses. La morbilidad producida por esta infección es alarmante; todas las enfermedades asociadas al VIH-1 son mucho más frecuentes, más graves y con un desenlace fatal más temprano<sup>4</sup> en comparación con los niños no infectados por VIH-1, situación que claramente puede mejorar con el uso adecuado y temprano de la terapia antirretroviral combinada.<sup>7</sup> Es así como en Irlanda la mortalidad en niños ha disminuido del 9,3% al 2% con la sola introducción de la terapia antirretroviral combinada.<sup>8,9</sup> La mortalidad también es diferente según la localización geográfica, por ejemplo, en África subsahariana se notifican las tasas de mortalidad más altas, mientras que en países de Europa occidental se informan las más bajas. Los factores relacionados directamente con la mortalidad son: edad menor de un año, nivel bajo de células CD4+, infecciones bacterianas y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.<sup>8</sup>

## DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LOS NIÑOS

**EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH-1** sólo se puede establecer por métodos de labora-

torio, por lo que se requieren procedimientos asequibles y eficientes para hacerlo a tiempo y poder brindar un tratamiento adecuado y oportuno (Tabla N° 1).

**Tabla N° 1**  
**DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN**  
**POR VIH EN NIÑOS\***

### DIAGNÓSTICO: NIÑO(A) INFECTADO POR VIH

- a) Niño(a) menor de 18 meses de edad del que se sabe que es seropositivo o que nació de una madre infectada por VIH y tiene resultados positivos en dos determinaciones separadas de una o más de las siguientes pruebas:

Cultivo de VIH  
PCR VIH  
Antígeno p24

- b) Niño(a) mayor de 18 meses de edad nacido de una madre infectada por VIH o cualquier niño infectado por sangre, productos sanguíneos u otros modos conocidos de contagio y que es positivo para anticuerpos anti VIH por pruebas repetidas de inmunoensayo enzimático reactivo y test confirmatorios (Western Blot) o que cumple los criterios del literal a)

### DIAGNÓSTICO: NIÑO(A) CON EXPOSICIÓN PERINATAL

Niño(a) que no cumple los criterios ya enunciados y tiene anticuerpos anti VIH determinados por ELISA y por un test confirmatorio y es menor de 18 meses cuando se le realiza el test.

O no se conoce su nivel de anticuerpos anti VIH pero nació de una madre infectada con VIH.

### DIAGNÓSTICO: NIÑO(A) en quien la serología se vuelve negativa.

Niño(a) nacido de madre infectada con VIH que no tiene anticuerpos positivos para VIH luego de 18 meses de edad.

Y no tiene otra evidencia de laboratorio de infección por VIH

Y no tiene ni ha tenido alguna enfermedad definitoria de SIDA

\*Modificado de la referencia 53

Los métodos de laboratorio disponibles para el diagnóstico de la infección por el VIH son de tres tipos: 1. Detección de anticuerpos. 2. Detección del virus mismo (cultivo) o de alguna de sus proteínas (casi siempre la p24) y 3. Detección del genoma viral mediante pruebas moleculares como la reacción de polimerasa en cadena (PCR).<sup>10</sup>

El diagnóstico de la infección en los niños recién nacidos plantea una dificultad muy especial porque, de los métodos anteriores, sólo son eficientes los dos últimos, pues no es pertinente utilizar la detección de anticuerpos contra el VIH-1 durante los primeros 18 meses de vida debido a que los anticuerpos de tipo IgG de la madre son transmitidos pasivamente al feto a través de la barrera placentaria, durante el tercer trimestre del embarazo.<sup>11</sup> Por lo tanto, si la prueba de anticuerpos contra el VIH-1 se practica durante los primeros meses de vida, se pueden obtener resultados falsos positivos. De otro lado, es muy importante tener en cuenta que los niños menores de dos años pueden también ser mal clasificados en cuanto a su "estado VIH-1", debido a un posible resultado serológico negativo transitorio.<sup>12</sup>

Por otra parte, se acepta que dos o más pruebas negativas de anticuerpos IgG anti-VIH, practicadas con un mes de intervalo, pueden ser usadas para excluir la infección con VIH-1, en niños mayores de 6 meses expuestos al virus, si no hay evidencia clínica o virológica de la misma.<sup>13</sup>

El diagnóstico mediante la PCR es muy sensible y permite identificar el virus durante las primeras semanas de vida. La PCR se puede hacer a partir de ADN extraído de células mononucleares, y mediante ella se detecta el virus integrado (provirus), o a partir de ARN para detectar viriones libres en el plasma. La sensibilidad y especificidad de la PCR de ADN y de ARN para el diagnóstico temprano de la infección perinatal por VIH-1 son similares;<sup>14</sup> además, este tipo de prueba permite observar

cómo es la dinámica viral en recién nacidos hijos de madres VIH positivas.<sup>14</sup> Es posible detectar al nacimiento cerca de la mitad de los niños infectados y el 100% a los dos y seis meses, con una especificidad del 100%, debido a que durante este período los niveles de ARN viral en los niños infectados son muy altos.<sup>14</sup>

Otra prueba que ha mostrado muy buenos resultados y permite hacer diagnóstico temprano y monitorización de la infección pediátrica por el VIH-1 es la detección del antígeno p24;<sup>15</sup> no se aconseja utilizarla durante el primer mes de vida para diagnosticar o excluir la infección por VIH-1, porque puede dar resultados falsos positivos o falsos negativos.<sup>13</sup>

Finalmente, es necesario mencionar el cultivo viral para VIH-1, antes considerado como "la prueba de oro" pero en el momento actual, con el desarrollo de métodos más sensibles, específicos y especialmente rápidos, se lo ha dejado de lado y se reserva para situaciones especiales, en laboratorios de referencia.<sup>16</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

**POR TENER UN CURSO DIFERENTE EN LOS NIÑOS,** la infección en ellos se clasifica de forma distinta, para posteriormente implementar una terapia acorde con las necesidades de cada paciente. En la clasificación de los niños infectados por el VIH se utilizan actualmente dos parámetros: el estado clínico e inmunológico, según los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC, en inglés).

**1. Estado clínico:** en los niños, la infección por el VIH-1 se clasifica en cuatro categorías clínicas, dependiendo de los signos y síntomas que presenten. Como se anotó, las manifestaciones

clínicas generadas por esta infección viral y por el SIDA en niños tienen características propias. Por ejemplo, en los niños el avance de la infección es más rápido que en los adultos, también

las infecciones bacterianas sistémicas recurrentes son más frecuentes. En la tabla N° 2 se especifican las categorías clínicas de la infección por VIH en pediatría.

**Tabla N° 2**  
**CATEGORÍAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH**

#### **Categoría N. No sintomático**

Niños que no tienen signos o síntomas que se consideren como debidos a la infección por VIH o que tengan sólo una manifestación de la categoría A.

#### **Categoría A. Levemente sintomático**

Dos o más de las siguientes manifestaciones, sin ninguna de la categoría B:

- Linfadenopatía
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Sinusitis, otitis media, infecciones respiratorias superiores recurrentes o persistentes.

#### **Categoría B. Moderadamente sintomático**

Niños con sintomatología que no clasifica en A ni en C. Ejemplos de esta categoría incluyen, pero no están limitados, a los siguientes:

- Anemia ( $< 8$  g/dL), neutropenia ( $< 1.000$  cel/ $\mu$ L), o trombocitopenia ( $< 100.000$  cel/ $\mu$ L) persistentes ( $> 30$  días).
- Meningitis, neumonía o sepsis (un solo episodio).
- Candidiasis orofaríngea, persistente por más de 2 meses en niños mayores de 6 meses.
- Cardiomiopatía
- Infección por Citomegalovirus que se inicie antes de un mes de edad.
- Diarrea recurrente o crónica.
- Hepatitis
- Estomatitis recurrente por el virus Herpes simplex (HSV) (más de dos episodios dentro de 1 año).
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por HSV de inicio antes del mes de edad.
- Herpes zóster: dos episodios distintos o compromiso de más de un dermatoma.
- Leiomiomasarcoma
- Neumonía intersticial linfocítica o complejo de hiperplasia linfocítica pulmonar.
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre por más de un mes.
- Toxoplasmosis de inicio antes de un mes de edad.
- Varicela diseminada.

**Tabla N° 2 (continuación)**

**Categoría C. Gravemente sintomático**

- Infecciones bacterianas serias múltiples o recurrentes tales como: sepsis, neumonía, meningitis, osteomielitis, artritis, abscesos de cavidades corporales u órganos internos.
- Candidiasis esofágica o pulmonar.
- Coccidioidomicosis diseminada.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea en niños con más de 1 mes de vida.
- Enfermedad por Citomegalovirus con inicio de los síntomas después de 1 mes de vida.
- Infección por HSV que causa úlcera mucocutánea que persista por más de un mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración en niños con más de un mes de vida.
- Histoplasmosis diseminada.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma cerebral primario.
- Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células grandes, de células B o de un fenotipo inmunológico desconocido.
- Tuberculosis diseminada o extrapulmonar.
- Infección diseminada por micobacterias de otras especies o de especies no identificadas (sitio distinto o además de: pulmón, piel y nódulos linfáticos hiliares o cervicales).
- Infección diseminada por el complejo Mycobacterium avium o por Mycobacterium kansasii.
- Neumonía por Pneumocystis jirovecii .
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Septicemia recurrente por Salmonella (no Typhi).
- Toxoplasmosis cerebral que se inicia en menores de un mes de vida.
- Síndrome de desgaste en ausencia de enfermedad distinta a la infección por VIH que pueda explicar los siguientes hallazgos:
  - a) Pérdida persistente de peso mayor del 10% del peso basal o
  - b) Caída de dos percentiles en la tabla de peso para la edad en un niño de un año de edad o
  - c) Peso para la talla menor del percentil 5 en dos mediciones consecutivas separadas por 30 días más
    1. Diarrea crónica (al menos dos deposiciones diarreicas por 30 días) o
    2. Fiebre documentada (por 30 días, intermitente o constante).

**2. Estado inmunológico:** las tres categorías inmunológicas se establecen a partir del porcentaje total de linfocitos T CD4+. El recuento de CD4+ al momento del nacimiento es muy alto y va disminuyendo durante los primeros años de vida, hasta llegar al normal del adulto. Los linfocitos T CD4+ son el principal blanco del VIH-1, lo cual induce su destrucción y por consiguiente el desarrollo de la inmunodeficiencia, con las manifestaciones clínicas características (Tabla N° 3).

## **ENCEFALOPATÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS**

**LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS** de los niños infectados por VIH-1 pueden dividirse en dos grupos: a) enfermedad neurológica primaria y b) complicaciones secundarias. En el primer grupo están las enfermedades neurológicas asociadas a la

acción del retrovirus en el sistema nervioso central (SNC), ya sea por efecto directo o indirecto. En el segundo, se incluyen todas las alteraciones

asociadas al tratamiento antirretroviral y a las infecciones oportunistas que se presentan como consecuencia de la inmunosupresión.

**Tabla N° 3**  
**CATEGORÍAS INMUNOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR VIH SEGÚN**  
**EL RECUELTODE LINFOCITOS T CD4+**

Categoría inmune	Menores de 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	Nº/mm3	(%)	Nº/mm3	(%)	Nº/mm3	(%)
1. No supresión	≥ 1.500	≥ 25	≥ 1.000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2. Supresión moderada	750-1.499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3. Supresión grave	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

El VIH-1 tiene marcada afinidad por el sistema nervioso; las células principalmente afectadas son monocitos, macrófagos y células de la microglia, porque son ricas en receptores CD4. Al infectarse, estas células liberan mediadores proinflamatorios en el SNC, lo cual contribuye a la patogénesis de la encefalopatía,<sup>17</sup> y producen citoquinas y quimoquinas capaces de cruzar la barrera hematoencefálica, facilitando la infiltración de macrófagos al SNC y por ende la entrada del VIH al mismo. La carga viral plasmática de los niños que presentan encefalopatía es más elevada que la de los niños sin este tipo de complicación.<sup>18</sup>

Se sugiere que en el SNC la infección por VIH-1 es productiva sólo en macrófagos y células de la microglia y predominantemente no productiva en los astrocitos.<sup>19, 20</sup> El virus también infecta directamente los neuroblastos y los precursores de los oligodendrocitos, lo que lleva a pérdida neuronal y participa en la génesis de la atrofia cerebral presente en estos niños.

A diferencia de los adultos, en quienes la aparición de complicaciones neurológicas no es tan frecuente, o al menos es más tardía, los niños infectados tienen un riesgo mayor de desarrollar encefalopatía

temprana.<sup>21</sup> Esto puede ser debido a que el cerebro del niño continúa su desarrollo luego del nacimiento, por lo cual es un órgano muy susceptible a ser alterado en etapas tempranas de la vida.

En cuanto a la recurrencia de la encefalopatía en los niños, existen varias hipótesis que en lugar de excluirse se complementan. Se postula que la encefalopatía puede ser la consecuencia específica de la interacción entre el VIH-1 y el desarrollo de los sistemas inmune y nervioso.<sup>22</sup> De otro lado, se propone que la encefalopatía temprana es la consecuencia de la infección cerebral perinatal, lo cual induce una reducción de la proliferación de las células del órgano durante las últimas semanas del embarazo,<sup>21</sup> lo que probablemente lleva a un desarrollo rápido de la encefalopatía y a un conjunto de manifestaciones clínicas.

En los niños infectados, la encefalopatía implica un manejo muy complicado y además deteriora considerablemente la calidad y la expectativa de vida de quienes la padecen. Se calcula que la supervivencia media después del comienzo de la encefalopatía tiene un rango de 6 a 22 meses sin tratamiento;<sup>22</sup> los factores de riesgo para el desarrollo de la encefalopatía no están claramente definidos.



El 50% de los niños infectados pueden presentar algún tipo de compromiso neurológico, con alteraciones progresivas hasta en un 83.3% de los casos.<sup>23</sup> La encefalopatía por el VIH-1 puede ser la manifestación inicial de SIDA en el 18% de los niños. Esta complicación comienza como un síndrome piramidal, cuyas primeras manifestaciones son la afección de los reflejos miotáticos y fásicos y la aparición del signo de Babinski.<sup>24</sup> Es de suma importancia considerar la infección por VIH-1 en los niños que tienen problemas visuales y además presentan retraso del crecimiento y del desarrollo e infecciones a repetición.

El análisis de estos niños con la escala de Bayley para evaluar el desarrollo de los lactantes demuestra un profundo retraso mental y motor, que indica la importancia del compromiso neurológico presente en la infección por este agente.<sup>25</sup> Otros hallazgos son: retardo mental, signos piramidales y extrapiramidales, alteraciones del tallo cerebral, trastornos de la marcha, disminución de los reflejos, alteración del tono muscular, atrofia cerebral y microcefalia.<sup>22, 23</sup> Además, el virus propicia la aparición de infecciones oportunistas, algunas de ellas con un tropismo marcado por el sistema nervioso, todo ello debido a la inmunosupresión que el VIH-1 ocasiona en el individuo infectado.

En un tercio de estos niños puede haber compromiso del sistema nervioso periférico, el cual puede manifestarse por dolor en los miembros inferiores, disminución de la sensibilidad vibratoria y táctil, parestesias en las extremidades, hipotonía y disminución de los reflejos cutáneos y osteotendinosos.<sup>26</sup>

El dolor es un síntoma llamativo en los niños infectados por el VIH-1<sup>27</sup> con una frecuencia aproximada de 40-60%, situación importante por la alta morbilidad generada por este síntoma y las implicaciones en la calidad de vida del paciente.

## MANIFESTACIONES PULMONARES

**LOS PROBLEMAS RESPIRATORIOS** de los niños infectados por VIH-1 continúan siendo comunes a pesar de la profilaxis antibiótica y del tratamiento antirretroviral.<sup>28</sup> Los agentes comúnmente implicados son: *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumocystis jiroveci* (antes denominado *Pneumocystis carinii*), *Mycobacterium tuberculosis*, Virus Respiratorio Sincitial, Citomegalovirus y Virus Epstein Barr (VEB).<sup>29</sup>

La manifestación clínica más común, grave y letal es la neumonía. Se estima que es más frecuente en lactantes que en niños mayores y que la mortalidad puede variar entre 15-40%,<sup>30</sup> dependiendo del lugar geográfico y de la dificultad para identificar el agente etiológico de modo que se pueda iniciar un tratamiento específico, como ocurre en países en desarrollo, debido a la poca accesibilidad de las técnicas diagnósticas de vanguardia.

En los pacientes infectados por el VIH-1 se pueden encontrar también otras manifestaciones pulmonares como taquipnea, infiltrados intersticiales, hipoxemia e hipocratismo digital.<sup>31</sup>

*Pneumocystis jiroveci*: la infección oportunista por *P. jiroveci* es la entidad definitoria de SIDA más común en niños (33% para el año 2000).<sup>32</sup> Junto con el Citomegalovirus (CMV) es el agente infeccioso más frecuente en lactantes, con un pico entre los tres y los seis meses de edad.<sup>33</sup> Gran parte de los pacientes pediátricos que sufren la infección por *P. jiroveci* no han sido diagnosticados previamente como VIH positivos e incluso sus padres no conocen su estado de portador.<sup>34</sup> Se ha reportado que *P. jiroveci* puede ser el responsable de la neumonía en el 43,7% de los niños VIH-1 positivos<sup>35</sup> y encontrarse en coinfección con otros agentes como *M. tuberculosis* y el Virus Respirato-

rio Sincitial.<sup>34</sup> Por lo tanto, el diagnóstico diferencial debe hacerse con la infección por otros patógenos, tanto bacterianos como virales.<sup>36</sup> Es el agente etiológico que produce más frecuentemente neumonía fatal en estos niños.<sup>37</sup>

La profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX) es útil para disminuir la morbilidad atribuible a este hongo, aunque no siempre previene la infección por el mismo;<sup>38</sup> debido a las dificultades existentes para su diagnóstico en niños, ONUSIDA recomienda que a todos los hijos de mujeres VIH positivas se les administre profilaxis con TMP-SMX, sin importar los recursos económicos.<sup>38</sup>

La aparición de neumonía por *P. jiroveci* en lactantes no parece estar relacionada con el recuento de células CD4+ en la misma forma que en los adultos,<sup>33</sup> aunque generalmente, los niños menores de un año con neumonía por *P. jiroveci* tienen recuentos y porcentajes de células CD4+ por debajo de lo normal,<sup>33</sup> aunque debe recalarse que niños con recuentos normales también pueden infectarse con *P. jiroveci*. En los niños mayores de seis años, el recuento de linfocitos T CD4+ predice la aparición de la enfermedad de una manera similar a la de los adultos, por lo que un recuento menor de 200 linfocitos T CD4+ es una indicación de profilaxis.<sup>33</sup>

*Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*: *Staphylococcus aureus* tiene un patrón más amplio de resistencia a los antibióticos en los niños infectados por el VIH-1, en comparación con los no infectados; en ellos es frecuente la neumonía por *S. aureus*.<sup>39</sup> *Streptococcus pneumoniae* no sólo causa problemas pulmonares en los niños VIH-1 positivos sino que además produce sinusitis, otitis media y, de manera importante, meningitis. En los adultos puede comportarse como oportunista cuando las células CD4+ del paciente están por debajo de 500/ml.<sup>40</sup>

Neumonitis intersticial linfoide (NIL): esta enfermedad se asocia con el VEB y es más frecuente en preescolares que en lactantes. Estos pacientes no presentan fiebre, pero pueden tener hipocratismo digital e hiperplasia reticuloendotelial.<sup>41</sup> Además, tienden a tener recuentos y porcentajes de linfocitos CD4+ más bajos, en comparación con los que no tienen NIL y son VIH-1 positivos, e ingresan más comúnmente a servicios de hospitalización. Esta entidad clínica se caracteriza por una inflamación crónica del intersticio pulmonar que condiciona un mayor o menor grado de fibrosis pulmonar y una alteración del intercambio gaseoso.<sup>42</sup> El diagnóstico generalmente es radiológico: en la placa de tórax se observa un patrón reticulonodular típico.

## COINFECCIÓN TUBERCULOSIS-VIH-1

**ACTUALMENTE, LA TB ESTÁ CAMBIANDO** su posición en todo el mundo. Durante el siglo XX y hasta 1985, la incidencia de esta enfermedad iba en descenso,<sup>43</sup> pero desde entonces y hasta 1992, el número de caso de TB pediátrica se incrementó en un 40%.<sup>44</sup> Se aducen varias causas para este incremento, entre las cuales merece especial mención la infección por VIH, pues el estado de inmunosupresión producido por este virus es un potente factor de riesgo para desarrollar la enfermedad tuberculosa.<sup>45</sup>

A diferencia de lo que ocurre en los adultos, las infecciones oportunistas en los niños generalmente son consecuencia de la infección primaria.<sup>46</sup> Estas infecciones difícilmente se eliminan en forma natural debido a dos factores: por un lado el sistema inmune de estos niños es inmaduro e ineficiente y por otra parte estas nuevas infecciones pueden alterar de manera directa su maduración. Lo anterior lleva a un difícil manejo del paciente pediátrico, pues implica tanto dificultades en el

diagnóstico por el laboratorio como alteraciones en la respuesta a los regímenes terapéuticos.<sup>47</sup> La TB no escapa a las anteriores situaciones pues su incidencia e incluso su presentación clínica han sido modificadas por el advenimiento del VIH-1.<sup>48, 49</sup>

En los niños inmunocomprometidos, la TB se comporta de manera similar que en los niños menores de 2 años con un sistema inmune inmaduro<sup>50</sup> y desarrollan formas más graves de la enfermedad. En un paciente pediátrico con o sin VIH, el diagnóstico de TB debe hacerse con base en los tres factores siguientes, con algunas diferencias expuestas más adelante: a) antecedente de contacto con un enfermo bacilífero; b) positividad de la reacción tuberculínica; c) datos clínicos y radiológicos.<sup>51</sup> Es muy importante localizar el foco infeccioso porque en más de la mitad de los casos es una persona que convive con el paciente o está en su entorno inmediato y, por tanto, la búsqueda debe estar dirigida al hallazgo de signos y síntomas tales como tos de más de 15 días de evolución, adelgazamiento, fiebre diaria, sudación, disnea, hemoptisis en algún familiar o persona allegada.<sup>51</sup>

En niños VIH positivos el diagnóstico de TB se puede retrasar por diferentes razones. Por ejemplo, la reacción a la tuberculina, un criterio importante para el diagnóstico, frecuentemente es negativa debido al compromiso inmunológico.<sup>52</sup> En comunidades deprimidas la desnutrición se aúna al VIH, lo cual favorece la anergia a la tuberculina. Otros criterios para hacer el diagnóstico de TB también son poco sensibles; por ejemplo, una historia de contacto sólo se encuentra en el 18% de los pacientes<sup>52</sup> y la sintomatología compatible con los estados iniciales de la TB se presenta en una gran proporción de los pacientes, pero es inespecífica y fácilmente se puede confundir con enfermedades como NIL o bronquiectasias.<sup>46, 53</sup> Otra dificultad diagnóstica es la confirmación bacteriológica, pues las lesiones de TB en los niños son cerradas y paucibacilares.<sup>51</sup>

Las manifestaciones clínicas y radiológicas de los niños tuberculosos que además están infectados por VIH pueden ser similares a las de los niños inmunocompetentes tuberculosos, pero en los primeros se presentan como formas atípicas con infiltrados pulmonares difusos o compromiso extrapulmonar de varios órganos. Los signos y síntomas de TB son inespecíficos y no se distinguen clínicamente de las enfermedades debidas a otras causas.<sup>51</sup> Además, la tos, las cavitaciones, la inflamación y la irritación endobronquial son menos frecuentes en niños VIH-1 positivos como resultado de la alteración de la inmunidad celular.<sup>51</sup>

La coinfección TB-VIH-1 en niños acelera el avance de la infección por el virus porque, al ser un reto inmunológico, activa poblaciones de linfocitos de memoria con provirus en su interior, aumentando así la carga viral y disminuyendo el número de células CD4+ y reduciendo, por consiguiente, la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.<sup>54</sup> La vacuna BCG se administra al 80% de los niños de los países en desarrollo y actualmente se acepta que disminuye la incidencia total de TB en un 60-80% de la población y reduce el avance de la infección a la forma clínica, previene además la diseminación y las formas graves de la enfermedad.<sup>55</sup> De la misma manera que otras vacunas vivas tales como la triple viral y la antiamarílica, la aplicación de la BCG no está indicada en pacientes con VIH.

El tratamiento antirretroviral combinado (HAART), ha mejorado marcadamente el pronóstico de la infección por VIH, pero ha complicado el manejo terapéutico de la TB. Tanto los inhibidores de la transcriptasa reversa como los de la proteasa, presentan interacciones medicamentosas con la rifampicina, debidas principalmente a un aumento del metabolismo de los agentes antivirales secundario a la inducción que ejerce la rifampicina sobre el sistema de citocromo P450.<sup>56</sup> Las interacciones que pueden generarse entre estos dos tratamientos no son objetivos de esta revisión.

Este tema ha sido tratado más ampliamente por otros autores.<sup>13, 56</sup>

## USO DE ANTIRRETROVIRALES EN PEDIATRÍA

**LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TAR)** ha demostrado una utilidad clínica importante en los niños, pues mejora el neurodesarrollo, la sintomatología clínica y los marcadores virológicos e inmunológicos de la infección por VIH-1.<sup>57</sup>

El tratamiento antirretroviral en pediatría tiene como objetivos llevar a un nivel indetectable la replicación viral y restaurar la función inmune;<sup>58</sup> tales objetivos son a veces difíciles de alcanzar ya sea por una pobre adhesión (se requiere un cumplimiento superior al 95% para alcanzar una probabilidad de 80% en la reducción de la carga viral a niveles indetectables) o por las dificultades del sistema de salud en el suministro oportuno de los medicamentos necesarios.

Cuando sea posible, las decisiones con respecto al manejo de la infección pediátrica por VIH-1 deben ser hechas por un especialista en la infección pediátrica por este virus o con su asesoría.

Las recomendaciones generales para iniciar la TAR en niños según las Guías para el uso de agentes antirretrovirales en la infección pediátrica por VIH-1 de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos son las siguientes:

1. Se debe tratar a los niños menores de 12 meses sintomáticos (categoría clínica A, B o C) o con un porcentaje de linfocitos T CD4+ menor del 25% (categoría inmune 2 ó 3) y cualquier valor en el número de copias de ARN de VIH-1 plasmático.
2. Se debe considerar el tratamiento de los niños menores de 12 meses asintomáticos (categoría clínica N) y con un porcentaje de linfocitos T CD4+ del 25% o más (categoría inmune 1) y cualquier valor en el número de copias de ARN de VIH-1 plasmático.
3. Se debe tratar a los niños mayores de 1 año con SIDA (categoría clínica C) o con un porcentaje de linfocitos T CD4+ menor del 15% (categoría inmune 3) y cualquier valor en el número de copias de ARN de VIH-1 plasmático.
4. Se debe considerar el tratamiento de los niños mayores de 1 año con síntomas leves a moderados (categoría clínica A o B) y con un porcentaje de linfocitos T CD4+ entre 15-25% (categoría inmune 2) y un valor de 100.000 o más copias/ml de ARN de VIH-1 plasmático.
5. En los niños mayores de 1 año asintomáticos (categoría clínica N) y porcentaje de linfocitos T CD4+ mayor de 25% (categoría inmune 1) y un valor menor de 100.000 copias/mL de ARN de VIH-1, se difiere la TAR y se hace una monitorización estrecha de los parámetros virales, clínicos e inmunológicos.

Sin embargo, aparte de los factores clínicos, inmunológicos y virales, deben tenerse en cuenta para el inicio de la TAR la decisión médica y otros factores asociados como son: disponibilidad de presentaciones farmacológicas apropiadas y de sabor agradable; información farmacocinética disponible para la edad del niño; potencia, complejidad de la dosificación y efectos adversos potenciales del régimen antirretroviral elegido (Tabla N° 4); efecto del tratamiento inicial en las opciones farmacológicas posteriores; presencia de comorbilidad que afecte la elección del agente terapéutico como TB, coinfección con hepatitis C o B, enfermedad renal o hepática crónica, interacciones farmacológicas posibles y la capacidad del niño y de sus padres u otras personas responsables por él para adherirse al tratamiento.<sup>13</sup>

**Tabla N° 4**  
**ANTIRRETROVIRALES USADOS EN PEDIATRÍA**

Fármaco	Efectos secundarios
<b>NRTI</b>	
Abacavir	Náuseas, vómito, fiebre, diarrea, erupción cutánea, malestar, cefalea, reacción de hipersensibilidad.
Didanosina	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómito, pancreatitis, acidosis láctica.
Lamivudina	Cefalea, diarrea, náuseas, dolor abdominal, fatiga, pancreatitis, neuropatía periférica, acidosis láctica.
Estavudina	Cefalea, molestias gastrointestinales, erupción cutánea, pancreatitis, neuropatía periférica, acidosis láctica.
Emtricitabina	Acidosis láctica, náuseas, diarrea, cefalea, erupción cutánea, descoloración de la piel.
Zalcitabina	Cefalea, molestias gastrointestinales, malestar generalizado, neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica, hepatotoxicidad.
Zidovudina	Anemia, granulocitopenia, cefalea, miositis, hepatotoxicidad.
<b>NNRTI</b>	
Delavirdina	Cefalea, molestias gastrointestinales, fatiga, erupción cutánea.
Efavirenz	Erupción cutánea, síntomas psiquiátricos.
Nevirapina	Síndrome de Stevens-Johnson, fiebre, náuseas, hepatotoxicidad.
<b>IP</b>	
Amprenavir	Vómito, diarrea, náuseas, erupción cutánea, parestesias periorales, diabetes mellitus.
Atazanavir	Ictericia, cefalea, fiebre, artralgia, depresión, insomnio, náuseas, vómito, diarrea.
Indinavir	Náuseas, dolor abdominal, cefalea, sabor metálico, hiperbilirrubinemia, nefrolitiasis.
Fosamprenavir	Vómito, diarrea, náuseas, erupción cutánea, parestesias periorales, cefalea, dislipidemia, Síndrome de Stevens-Johnson.
Lopinavir/Ritonavir	Diarrea, cefalea, astenia, náuseas, vómito, erupción cutánea.
Nelfinavir	Astenia, dolor abdominal, brote, exacerbación de enfermedad hepática crónica, redistribución de la grasa, hiperglucemia, cetoacidosis, diabetes mellitus.
Saquinavir	Diarrea, malestar abdominal, cefalea, náuseas, parestesias y erupción cutánea, exacerbación de enfermedad hepática crónica, redistribución de la grasa, dislipidemias, hiperglucemia, cetoacidosis, diabetes mellitus.
<b>IF</b>	
Enfuvirtide	Dolor, induración, eritema, nódulos o prurito en el sitio de la inyección.

**NRTI:** Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de los nucleósidos, **NNRTI:** Inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de los nucleósidos, **IP:** Inhibidores de la proteasa, **IF:** Inhibidores de la fusión.

## CONCLUSIONES

**EN LA ACTUALIDAD** la mayoría de los niños VIH-1 positivos son hijos de madres VIH-1 positivas, dejando sólo un pequeño porcentaje para las infecciones debidas a transfusiones de sangre contaminada, particularmente en países donde la tamización de las unidades de sangre y hemoderivados en los bancos de sangre no tiene una cobertura total. El abuso sexual es responsable de una minoría de los niños infectados. Se ha demostrado que con la administración de antirretrovirales a la madre durante el embarazo y la cesárea electiva disminuye la tasa de transmisión vertical del VIH-1. Entre las manifestaciones clínicas que diferencian la infección por VIH-1 en los niños de la que ocurre en los adultos están: el comienzo temprano de la encefalopatía asociada a VIH, la presencia común de infecciones del tracto respiratorio, especialmente por *P. jiroveci* y la NIL; el efecto devastador de las infecciones oportunistas por ausencia de inmunidad previa y la coinfección con TB.

La TAR también tiene sus particularidades en niños y deben tenerse en cuenta, aparte de los factores clínicos e inmunológicos, los factores sociales concomitantes tanto del niño como del responsable de su cuidado y los aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos del tratamiento elegido.

Por último, la pandemia VIH/SIDA ha desbordado todas las predicciones y no han sido suficientes las campañas y medidas de prevención implementadas para evitar la transmisión. Hoy son alarmantes las cifras de niños infectados y huérfanos a causa de la expansión de la infección y a este punto se deben orientar todos nuestros esfuerzos futuros, para que de alguna manera se les pueda brindar una mejor calidad de vida a las personas infectadas.

## AGRADECIMIENTOS

**ESTE TRABAJO FUE EN PARTE** financiado por el Comité de Investigaciones de la Universidad de Antioquia y por Colciencias, proyecto No. 1115-04-12948.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNAIDS/WHO. AIDS epidemic update. Geneva, 2005. Disponible en: <http://www.unaids.org/Epi2005/doc/report.html>
2. LUQUE R. Situación y tendencias epidemiológicas de la infección por VIH/SIDA en Colombia. *Iatreia* 2004;17: 297-298.
3. UNAIDS/WHO. Report on the global AIDS epidemic, 2004. Disponible en <http://www.who.int/hiv/pub/epidemiology/pubfacts/en/>
4. TAHA TE, GRAHAM SM, KUMWENDA NI, et al. Morbidity among human immunodeficiency virus-1-infected and -uninfected African children. *Pediatrics* 2000;106: E77.
5. KREITCHMANN R, FUCHS SC, SUFFERT T, PREUSSLER G. Perinatal HIV-1 transmission among low income women participants in the HIV/AIDS Control Program in Southern Brazil: a cohort study. *BJOG* 2004; 111: 579-584.
6. MERCHANT RH, LALA MM. Prevention of mother-to-child transmission of HIV—an overview. *Indian J Med Res* 2005; 121: 489-501.
7. VIANI RM, ARANETA MR, DEVILLE JG, SPECTOR SA. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 725-731.
8. GIBB DM, DUONG T, TOOKEY PA, et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003; 327:1019-1024.

9. DE MARTINO M, TOVO PA, BALDUCCI M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA* 2000; 284:190-197.
10. BOSHELL J, ALVARZ C, MARRUGO S, et al. [Indirect immunofluorescence as a supplementary test for confirming HIV-1 infection: the experience of the National Institute of Health, 1993-2000]. *Biomedica* 2002; 22: 30-38.
11. RAMOS F, GARCÍA-FRUCTUOSO M, ALMEDA J, et al. Determinantes de la transmisión vertical del VIH en Cataluña (1997-2001): ¿es posible su eliminación? *Gac Sanit* 2003;17: 275-282.
12. SOLER C, M B-S. Un problema de diagnóstico perinatal: pacientes serológicamente negativos pero infectados por el VIH-1. *Salud Pública de México* 1995; 37: 515-519.
13. AIDS I. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, 2005. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov>.
14. YOUNG NL, SHAFFER N, CHAOWANACHAN T, et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 401-407.
15. NADAL D, BONI J, KIND C, et al. Prospective evaluation of amplification-boosted ELISA for heat-denatured p24 antigen for diagnosis and monitoring of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1999; 180: 1089-1095.
16. NYAMBI PN, FRANSEN K, DE BEENHOUWER H, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in heel prick blood on filter paper from children born to HIV-1-seropositive mothers. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2858-2860.
17. MCCOIG C, CASTREJON MM, SAAVEDRA-LOZANO J, et al. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of proinflammatory mediators in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:114-118.
18. PIZZO PA, WILFERT CM. Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. The Pediatric AIDS Siena Workshop II. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 30-44.
19. CONANT K, TORNATORE C, ATWOOD W, MEYERS K, TRAUB R, MAJOR EO. In vivo and in vitro infection of the astrocyte by HIV-1. *Adv Neuroimmunol* 1994; 4: 287-289.
20. TORNATORE C, CHANDRA R, BERGER JR, MAJOR EO. HIV-1 infection of subcortical astrocytes in the pediatric central nervous system. *Neurology* 1994; 44: 481-487.
21. TARDIEU M, LE CHENADEC J, PERSOZ A, MEYER L, BLANCHE S, MAYAUX MJ. HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. *Neurology* 2000; 54: 1089-1095.
22. SANCHEZ-RAMON S, BELLON JM, RESINO S, et al. Low blood CD8+ T-lymphocytes and high circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children. *Pediatrics* 2003;111: E168-75.
23. ANGELINI L, ZIBORDI F, TRIULZI F, et al. Age-dependent neurologic manifestations of HIV infection in childhood. *Neurol Sci* 2000; 21:135-142.
24. TELLECHEA-ROTTA N, LEGIDO A. [Acquired immunodeficiency syndrome by vertical transmission: neurological disorders]. *Rev Neurol* 2003; 36: 255-263.
25. ARAUJO AP, NASCIMENTO OJ, GARCIA OS. Distal sensory polyneuropathy in a cohort of HIV-infected children over five years of age. *Pediatrics* 2000; 106:E35.
26. GAUGHAN DM, HUGHES MD, SEAGE GR, 3RD, et al. The prevalence of pain in pediatric human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome as reported by participants in the Pediatric Late Outcomes Study (PACTG 219). *Pediatrics* 2002; 109: 1144-1152.
27. KNIGHT WG, MELLINS CA, LEVENSON RL, JR., ARPADI SM, KAIRAM R. Brief report: effects of pediatric HIV infection on mental and psychomotor development. *J Pediatr Psychol* 2000; 25: 583-587.

28. PEREZ MATO S, VAN DYKE RB. Pulmonary infections in children with HIV infection. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 33-46.
29. MADHI SA, CUMIN E, KLUGMAN KP. Defining the potential impact of conjugate bacterial polysaccharide-protein vaccines in reducing the burden of pneumonia in human immunodeficiency virus type 1-infected and -uninfected children. *J Pediatr Infect Dis* 2002; 21: 393-939.
30. CHITSIKE I. Antibiotic use in infants hospitalised with HIV-related pneumonia in Harare, Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 2001; 47: 150-155.
31. ZAR HJ. Pneumonia in HIV-infected and HIV-uninfected children in developing countries: epidemiology, clinical features, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10: 176-182.
32. BURCHETT SK, PIZZO PA. HIV infection in infants, children, and adolescents. *Pediatr Rev* 2003; 24: 186-194.
33. MORRIS A, LUNDGREN JD, MASUR H, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerg Infect Dis* 2004;10: 1713-1720.
34. WILLIAMS AJ, DUONG T, MCNALLY LM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and cytomegalovirus infection in children with vertically acquired HIV infection. *AIDS* 2001;15: 335-339.
35. MADHI SA, CUTLAND C, ISMAIL K, O'REILLY C, MANCHA A, KLUGMAN KP. Ineffectiveness of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis and the importance of bacterial and viral coinfections in African children with *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1120-1126.
36. GÓMEZ C. Infecciones Respiratorias (Neumonía Adquirida en la Comunidad). In: *Biológicas Cpl*, ed. *Enfermedades Infecciosas*. Medellín, 2003.
37. NATHOO KJ, GONDO M, GWANZURA L, MHLANGA BR, MAVETERA T, MASON PR. Fatal *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-seropositive infants in Harare, Zimbabwe. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 37-39.
38. ZAR HJ, DECHABOON A, HANSLO D, APOLLES P, MAGNUS KG, HUSSEY G. *Pneumocystis carinii* pneumonia in South African children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 603-607.
39. ZAR HJ, HANSLO D, TANNENBAUM E, et al. Aetiology and outcome of pneumonia in human immunodeficiency virus-infected children hospitalized in South Africa. *Acta Paediatr* 2001; 90: 119-125.
40. VESGA O, ROBLEDO J, CASTAÑEDA E, GÓMEZ C. Cocos gram positivos. In: Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J (eds). *Enfermedades Infecciosas*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003.
41. ZAR HJ, HUSSEY G. Finger clubbing in children with human immunodeficiency virus infection. *Ann Trop Paediatr* 2001; 21:15-19.
42. SWIGRIS JJ, BERRY GJ, RAFFIN TA, KUSCHNER WG. Lymphoid interstitial pneumonia: a narrative review. *Chest* 2002; 122: 2150-2164.
43. STARKE J. Tuberculosis. In: Gershon A, Hotez P, Katz S, Krugman S, eds. *Krugman's Infectious Disease of Children*. Estados Unidos: Mosby, 2004.
44. CANTWELL M, SNIDER DJ, CAUTHEN G, ONORATO I. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA*. 1994; 272: 535-539.
45. BARNES PF, BLOCH AB, DAVIDSON PT, SNIDER DE, JR. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324:1644-1650.
46. MOFENSON LM, OLESKE J, SERCHUCK L, VAN DYKE R, WILFERT C. Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-92.
47. KHAN EA, STARKE JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis* 1995;1:115-123.
48. YASSIN MA, TAKELE L, GEBRESENBET S, et al. HIV and tuberculosis coinfection in the southern region



- of Ethiopia: a prospective epidemiological study. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 670-673.
49. NISSAPATORN V, LEE C, FATT QK, ABDULLAH KA. AIDS-related opportunistic infections in Hospital Kuala Lumpur. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56:187-192.
50. MARAIS BJ, GIE RP, SCHAAF HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 392-402.
51. HARRIES A. How does the diagnosis of tuberculosis in persons infected with HIV differ from diagnosis in persons not infected with HIV? In: WHO, ed. *Toman's Tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring*. Geneva, 2004.
52. ADONIS-KOFFY L, KOUASSI F, TIMITE-KONAN AM. [Analysis of the diagnostic criteria used in childhood tuberculosis in a Cote d'Ivoire hospital]. *Bull Soc Pathol Exot* 2004; 97: 127-128.
53. SCHAAF HS, GIE RP, VAN RIE A, SEIFART HI, VAN HELDEN PD, COTTON MF. Second episode of tuberculosis in an HIV-infected child: relapse or reinfection? *J Infect* 2000; 41:100-103.
54. SRIKANTIAH P, CHARLEBOIS E, HAVLIR DV. Rapid increase in tuberculosis incidence soon after infection with HIV—a new twist in the twin epidemics. *J Infect Dis* 2005;191:147-149.
55. TOBON A, ROBLEDO J, CARDONA N. *Micobacterias*. In: Velez H, Rojas W, Borrero J, Restrepo J, eds. *Enfermedades Infecciosas*. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas, 2003.
56. AARON L, SAADOUN D, CALATRONI I, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004;10: 388-398.
57. FERNANDEZ AD, MCNEELEY DF. Management of the infant born to a mother infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): current concepts. *Am J Perinatol* 2000;17: 429-436.
58. LESH O EP, GEY DC. Managing issues related to antiretroviral therapy. *Am Fam Physician* 2003; 68: 675-86.

