

Neuro-Sida en el niño

José Antonio Muñoz Yunta

Sección de Neuropediatría. Hospital Ntra. Sra. del Mar, Barcelona

INTRODUCCIÓN

La utilización de terapia antirretroviral de alta eficacia ha sido un hito crucial para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a la infección VIH perinatal. La mayor accesibilidad a un tratamiento antirretroviral y la implantación de programas preventivos de la transmisión madre-hijo ha conducido en los últimos años a un decremento de la tasa de la transmisión vertical, siendo actualmente la vía de transmisión con riesgo menor. Estos

datos ya fueron predichos durante el año 2000 en capítulo "Encefalopatía por VIH en el niño" de los Protocolos clínicos y terapéuticos de Neurología Pediátrica, así como en el capítulo 12 de Neurología Pediátrica. Madrid: Ed Ergon; 2000.¹⁻³.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, el número estimado de adultos y niños infectados con VIH a finales

Tabla I. Número estimado de población mundial infectada con VIH a finales de 2006

| Área geográfica | Número de población infectada | Intervalo de variación |
|---|-----------------------------------|---|
| América del Norte Caribe América Latina | 1.400.000 250.000 1.700.000 | 880.000 - 2.200.000 190.000 - 320.000 1.300.000 - 2.500.000 |
| Oriente Medio y África del Norte África Subsahariana | 460.000 24.700.000 | 270.000 - 760.000 21.800.000 - 27.700.000 |
| Europa Occidental y Central Europa Oriental y Asia Central | 740.000 1.700.000 | 580.000 - 970.000 1.200.000 - 2.600.000 |
| Asia Oriental Asia Meridional y Suboriental | 750.000 7.800.000 | 460.000 - 1.200.000 5.200.000 - 12.000.000 |
| Oceanía | 81.000 | 50.000-170.000 |
| TOTAL | 39.500.000 | 34.100.000-47.100.000 |

del año 2006 era de 39,5 millones (34,1-47,1). En este mismo año, el número estimado de nuevos casos de infección por el VIH en adultos y niños fue de 4,3 millones (3,6-6,6) (Tablas I y II). En edad infantil, las mayores tasas de afectación se encuentran en África Subsahariana y Asia meridional.

En Europa en el año 2005, la incidencia de casos de SIDA por millón de población diagnosticada fue de más de 50 casos en Portugal y Ucrania; entre 20 y 49 casos en España, Italia, Suiza, Estonia y Letonia; entre 5 y 19 casos en Francia, Reino Unido, Irlanda, Bélgica, Holanda, Alemania, Austria, Eslovenia, Grecia, Dinamarca, Suecia, Finlandia y Belarús; y en el resto de Europa, Rusia y Turquía se detectaron menos de 5 casos.

La tasa de nuevos casos diagnosticados de infección por VIH por millón de población fue de más de 200 casos en Portugal, Ucrania, Estonia y Rusia; de entre 100 a 199 casos en Reino Unido, Bélgica, Letonia; de entre 20 a 99 casos en Francia, Irlanda, Islandia, Holanda, Alemania, Suiza, Austria, Dinamarca, Noruega, Suecia, Finlandia, Lituania, Belarús, Grecia; menos de 20 casos en el resto de Europa. No existen datos de España e Italia.

En nuestro país en la última actualización del Registro Nacional de SIDA del 30 de Junio de 2007 respecto a la incidencia anual de SIDA, se registra unos 1500 nuevos casos en el año 2006. En el estudio de los sucesivos años a partir del año 1994 se puede observar una disminución progresiva de la incidencia,

Tabla II. Número estimado de nuevos casos de infección por el VIH en población mundial a finales de 2006

| Área geográfica | Número de población infectada | Intervalo de variación |
|-------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| América del Norte | 43.000 | 880.000 - 2.200.000 |
| Caribe | 27.000 | 190.000 - 320.000 |
| América Latina | 140.000 | 1.300.000 - 2.500.000 |
| Oriente Medio y África del Norte | 68.000 | 270.000 - 760.000 |
| África Subsahariana | 2.800.000 | 21.800.000 - 27.700.000 |
| Europa Occidental y Central | 22.000 | 580.000 - 970.000 |
| Europa Oriental y Asia Central | 270.000 | 1.200.000 - 2.600.000 |
| Asia Oriental | 100.000 | 56.000 - 300.000 |
| Asia Meridional y Suboriental | 860.000 | 550.000 - 2.300.000 |
| Oceanía | 7.100 | 3.400 - 54.000 |
| TOTAL | 4.300.000 | 3.600.000 - 6.600.000 |

siendo esta disminución más acentuada entre los años 1996 y 1998.

Por grupos de riesgo, el principal grupo en el cual se detecta un mayor número de nuevos casos infectados por año son los usuarios de drogas inyectadas por vía parenteral, seguido de la transmisión heterosexual, de los hombres con prácticas homosexuales y finalmente de la transmisión madre-hijo, grupo en el cual la incidencia ha experimentado un descenso mayor. Por tanto, actualmente el mayor número de casos de SIDA notificados según la vía de transmisión son los usuarios de drogas por vía parenteral, seguido de la vía de transmisión heterosexual, a continuación la vías de transmisión homosexual / bisexual y finalmente la transmisión madre-hijo y vía transfusiones.

Los casos diagnosticados en cada una de estas categorías de transmisión varían dependiendo del sexo. En los varones, de un total de 1091 casos diagnosticados de SIDA en España en 2006, el 45,9% la vía de transmisión ha sido por vía parenteral en usuarios de drogas, el 24,4% por prácticas heterosexuales, el 21,8% por prácticas homosexuales, el 0,4% por

transfusiones, el 0,3% por vía madre-hijo y el 7,2 por otras vías.

En las mujeres, de un total de 319 casos diagnosticados de SIDA, el 57,7% la vía de transmisión ha sido prácticas heterosexuales, el 32,9% por vía parenteral en usuarios de drogas, el 0,3% por vía madre-hijo y el 9,1% por otras vías.⁴ (Tabla III).

En la actualidad la principal vía de contagio es la transmisión sexual, es una vía de difícil control.

Los casos de transmisión madre-hijo o transmisión vertical han disminuido de forma muy evidente desde la instauración del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en el año 1997. Actualmente los casos de SIDA de transmisión madre-hijo están alrededor de 4-5 casos (en el año 2006).

La transmisión vertical puede darse en tres momentos: durante la gestación (25%), en el momento del parto, donde el riesgo es más elevado (62%-85%) y durante la lactancia materna (14-29%).

Un primer paso es la identificación del VIH en mujeres embarazadas mediante serología

Tabla III. Casos de SIDA diagnosticados en España en 2006. Distribución por vías de transmisión según sexo. (Fuente: Registro Nacional de SIDA. Actualización 30 junio 2007)

| Vía de transmisión | % casos diagnosticados según vía de transmisión | |
|-----------------------------------|---|---------------|
| | Varones N =1091 | Mujeres N=319 |
| Usuarios de drogas vía parenteral | 45,9 | 57,7 |
| Prácticas heterosexuales | 24,4 | 32,9 |
| Prácticas homosexuales | 21,8 | 0 |
| Otros /desconocido | 7,2 | 9,1 |
| Transfusiones | 0,4 | 0 |
| Madre-Hijo | 0,3 | 0,3 |

del VIH que se practica en el primer control de embarazo a todas las mujeres, y en caso de existir factores de riesgo se practica cada tres meses, o bien mediante un test rápido de VIH durante el parto o en embarazos no controlados, en los cuales no se ha realizado de forma rutinaria y también en el recién nacido si se desconoce la situación serológica de la madre.

Los factores de riesgo para la transmisión vertical pueden clasificarse bajo cuatro vertientes diferentes: factores de riesgo maternos, factores de riesgo obstétricos, factores de riesgo virales y factores de riesgo pediátricos.

Los factores de riesgo maternos son el presentar la enfermedad en estado avanzado, tener una alta carga viral, si la carga es superior a 100.000 copias / ml, existe un 40,6% de riesgo de transmisión, en cambio si la carga es inferior a 1.000 copias / ml, el riesgo se reduce al 0%. Otros factores de riesgo maternos son adicción a drogas por vía parenteral con conteo de linfocitos CD4 bajo y la presencia de hábito de tabaquismo en la madre.

En los factores de riesgo obstétrico debe tenerse en cuenta que un parto por cesárea electiva puede disminuir en un 50% la transmisión madre-hijo, y que unido a un tratamiento antirretroviral con zidovudina (ZDV) (perinatal, intraparto y neonatal) puede disminuir el riesgo hasta un 78%. Otros factores de riesgo son corioamnionitis y úlceras genitales, desprendimiento de placenta, práctica de episiotomía y uso de fórceps.

Los factores de riesgo virales son el nivel ARN-VIH, el genotipo y fenotipo viral, la relación entre la carga viral plasmática y la carga viral genital y la resistencia genotípica.

Los factores de riesgo pediátrico son la prematuridad (prematuros o con muy bajo

peso), también se ha visto que existe diferente riesgo de infección según el orden de nacimiento de los gemelos, otro factor es la lactancia materna que incrementa la transmisión del 14 al 29% y por último la mastitis y la lactancia mixta.

Para evitar y mantener controlados estos factores de riesgo para la transmisión vertical es de suma importancia llevar a cabo una prevención efectiva que debe abarcar: una adecuada educación sexual, prevención de las drogodependencias, seguir las consultas médicas prenatales de forma muy estricta realizando, además de los exámenes habituales, un recuento de CD4+ y de la carga viral. Estos controles médicos durante la gestación deben realizarse cada tres meses. Otras medidas de prevención son valorar el tipo de parto (vaginal vs. cesárea), evitar la lactancia, profilaxis o tratamiento antirretroviral en mujeres gestantes y el tratamiento del recién nacido, para el cual se recomienda seis semanas con ZDV.

PROFILAXIS DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL EN EL RECIÉN NACIDO EXPUESTO AL VIH

La situación serológica de la madre y el cumplimiento terapéutico previo al momento del parto son fundamentales a la hora de practicar la profilaxis al recién nacido⁵.

A continuación se analizan cinco supuestos respecto a la situación materna que harán adoptar distintas prácticas médicas y protocolos terapéuticos.

a- Mujer embarazada sin tratamiento antirretroviral previo.

Las medidas profilácticas a seguir son: un tratamiento antirretroviral evitando fármacos teratogénicos o con toxicidad fetal. De manera preferente se incluye ZDV (200mg/3 do-

sis o 300mg/2dosis), una cesárea programada en el caso de no conseguir carga viral (CV) indetectable o no acepta el tratamiento, administración de ZDV durante el parto o cesárea, así como administrar al recién nacido ZDV vía oral 2mg/Kg/6h durante 6 semanas.

b- Mujer embarazada con VIH, controlada y tratada, carga viral indetectable y sin inmunodepresión grave.

Las medidas profilácticas a seguir son: continuar el tratamiento (sin teratogénicos), incluir ZDV después del primer trimestre, administrar ZDV durante el parto y en el recién nacido independientemente de tratamiento antirretroviral.

c- Mujer embarazada sintomática con carga viral detectable, inmunodepresión grave y/o mal cumplimiento terapéutico.

Las medidas profilácticas a seguir son: cesárea electiva, administración de ZDV durante la cesárea, así como administrar al recién nacido una dosis de nevirapina (NVP) antes de las 72 horas de vida y ZDV las primeras 6 semanas de vida.

d- Mujer embarazada no controlada o identificada en el momento del parto.

Las medidas profilácticas a seguir son: practicar cesárea si es posible, administrar ZDV intravenosa y ZDV durante seis semanas y una dosis de NVP antes de las 72 horas de vida, administrar ZCV, NVP y lamivudina (3TC) al recién nacido durante seis semanas en el caso de ruptura prematura de membranas, sangrado intenso de la madre o infección del tracto genital de la madre.

e- Recién nacido con madre infectada, no identificada ni tratada durante el embarazo.

Las medidas profilácticas a seguir son: instauración de tratamiento con tres antirretrovira-

les: ZDV por vía oral antes de las 8 horas de vida y durante 6 semanas; NVP (2mg/Kg) una dosis antes de las 12 horas de vida y otra antes de las 72 horas de vida y desde el séptimo día de vida a las seis semanas administrar una dosis de 4mg/Kg/día; 3TC (2mg/Kg/12h) durante las primeras 6 semanas de vida.

Al mes de vida se valora si se suspende el tratamiento en función de si las pruebas diagnósticas de infección, PCR-ARN a las 48 horas y a los 15 días son negativas, asimismo debe realizarse un seguimiento continuado tanto a la madre como al bebé.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN

La presencia de anticuerpos anti-VIH en el recién nacido no es condición sine qua non de infección, debido a que son anticuerpos transferidos por la madre, por tanto las técnicas de laboratorio como ELISA, Western blot e inmunofluorescencia no son útiles en este caso, sino que se han de practicar tests virológicos para descartar la infección por VIH en el recién nacido.

Un test virológico ampliamente utilizado es mediante la PCR, de la cual existen dos técnicas, la PCR-ARN y la PCR-ADN (actualmente descatalogada). Esta prueba se realiza al nacer, antes de las 48 horas de vida con el fin de diferenciar la infección intraútero de la infección intraparto, así como a las dos semanas de vida postnatal y a las seis semanas de vida (dos semanas después de interrumpir la profilaxis) y / o a las 12 semanas de vida. Si son negativas se descarta la infección por VIH en el recién nacido. Otras pruebas son la serología por VIH, el cultivo de VIH y la antigenemia p24.

Para el diagnóstico definitivo se deben detectar dos tests virológicos positivos de dos muestras diferentes de sangre del niño. El primer test debe realizarse durante las primeras 24-48 horas de vida postnatal, el segundo antes de las 2-3 semanas de vida y el tercer test se realiza a las 6-12 semanas de vida. En caso de riesgo aumentado de transmisión se realizará PCR de VIH a las 48 horas y a las 2, 6 y 12 semanas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y DE CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN

La historia natural de la infección por el VIH en los niños ha permitido una nueva definición y clasificación (CDC, 1994), los criterios diagnósticos se han modificado de acuerdo con los avances en los nuevos métodos diagnósticos, sin dejar en consideración la clínica y el estado inmunológico. De tal manera que en la actualidad disponemos de marcadores clínicos, biológicos y virológicos para diagnosticar y establecer el pronóstico. Unos de los mejores marcadores clínicos para el pronóstico es la edad del diagnóstico, por experiencia sabemos que los niños diagnosticados en los primeros meses de vida tienen menor supervivencia; el inicio precoz de la clínica que si es encefalopática y de tipo progresivo indica peor pronóstico.

Son marcadores clínicos de mal pronóstico: la encefalopatía progresiva, las infecciones bacterianas graves, la miocardiopatía, la hepatitis, el retraso pondoestatural y la candidiasis oral persistente. En cuanto a la encefalopatía progresiva, tienen peor pronóstico aquellos niños que desarrollan una afección piramidal precoz y altamente progresiva que llevan al niño a la tetraplejia espástica con opistótonos y puños cerrados con dedos encajados.

Los marcadores biológicos más importantes son el recuento de linfocitos T4 y T8 y el índice T4/T8. La disminución de los linfocitos T4 se correlaciona directamente con las infecciones oportunistas (6). Los marcadores virológicos, es decir la carga viral (CV), están muy relacionados con el pronóstico de los niños infectados, los niños con CV alta evolucionan mucho más rápido su encefalopatía progresiva. A través de la cuantificación del RNA-VIH, en los niños infectados se puede observar el curso natural de la enfermedad. Las CV de estos niños aumentan espectacularmente después de nacer y alcanzan su pico entre el primer y segundo mes de vida de 318.000 a 256.000 copias RNA/ml respectivamente, teniendo a estabilizarse hacia los 24 meses a 34.000 copias RNA/ml. Los niños infectados prenatalmente tienen niveles mayores en las primeras 24 horas. La CV es el mejor marcador en la actualidad para observar el pronóstico de los niños con encefalopatía. Una encefalopatía progresiva rápida puede tener niveles de RNA-VIH sobre los 3 meses de 724.000 copias/ml.

El tratamiento con triple terapia antivírica realizada a tiempo puede colocar la carga viral a un número de copias mínima y remitir parte de los síntomas graves de la encefalopatía progresiva. Existen algunos fenotipos virales de peor pronóstico, como las cepas formadoras de sincitios y las de replicación muy elevada (*hig/rapid*)⁷.

PATOGENESIS DE LA ENCEFALOPATÍA POR VIH

El VIH se caracteriza por un gran neurotropismo que está en relación con la heterogeneidad génica del virus. El mecanismo por el cual el VIH invade el cerebro de los niños puede variar de un niño a otro dependiendo

probablemente de su estado de maduración cerebral.

Los linfocitos y los monocitos /macrófagos son las células diana del VIH; debido a esto en el SNC la microglía es el tejido más afectado ya que sus células son portadoras del receptor CD4 y del correceptor CCR5, estos receptores permiten que el virus penetre dentro de la célula. La microglía se concentra en los ganglios basales, donde tienen lugar las principales lesiones del VIH, además también se encuentra en la sustancia blanca, sustancia gris y médula espinal.

Al entrar el VIH en la célula, la microglía secreta citoquinas proinflamatorias que a su vez estimulan la síntesis de interleuquinas y prostaglandinas, iniciándose así una cascada de reacciones de tipo inflamatorio.

La replicación del VIH presente en la microglía perivascular provocaría la expansión de la infección en las células de la microglía produciendo una alteración en el medio a través de dos mecanismos de citotoxicidad: la liberación de citoquinas y otros factores quimiotácticos que provocaría un alteración funcional de las células de la microglía más alejadas, y posteriormente afectaría a los astrocitos y los oligodendrocitos y en último término a las neuronas, y otro efecto directo del propio monocito infectado al adherirse a las neuronas y a los astrocitos⁸.

Se ha propuesto que los monocitos infectados procedentes de la circulación sanguínea anidarían en el cerebro, en los espacios de Virchow-Robin. También se ha especulado que los virus podrían penetrar en el cerebro por alteraciones en la barrera hematoencefálica, en forma de partículas libres o transportadas por células T. Otra de las propuestas avaladas por estudios postmortem, sugiere que el paso se produce a través de los plexos

coroideos y las células endoteliales. Estos posibles mecanismos de invasión están en controversia. En las investigaciones iniciales se objetivó que el VIH infectaba directamente las células de origen mesodérmico (macrófagos, microglía y células gigantes multinucleadas), pero se disponía de pocos datos sobre la infección de las células de origen neuroectodérmico (oligodendrocitos, astrocitos y neuronas procesadoras de información).

En la actualidad gracias a las contribuciones de Epstein (1986) y Tardieu (1992), se sabe que las lesiones oligodendrocíticas, astrocíticas y neuronales ocurren durante la infección del cerebro de los niños por el VIH y que están inducidas por macrófagos infectados mediante varios mecanismos de neurotoxicidad.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENCEFALOPATÍA

Las alteraciones neurológicas producidas por el VIH pueden clasificarse en primarias y secundarias.

1. Alteraciones primarias: si existe efecto directo o indirecto del VIH sobre el SNC.

- Encefalopatía progresiva asociada al VIH.
- Encefalopatía estática.
- Alteraciones neuropsicológicas.
- Complejo demencia-SIDA.

2. Alteraciones secundarias: a la inmunodepresión (afectan a niños menores de tres años y tienen mal pronóstico)

- Infecciones oportunistas.
- Neoplasias.
- Alteraciones vasculares.
- Neuropatías periféricas.

Estas alteraciones están relacionadas con la edad de inicio de los síntomas, la edad del niño, del estadio de enfermedad VIH y del tratamiento antirretroviral.

Dentro de las alteraciones primarias la encefalopatía por el VIH es la manifestación más grave. Los criterios diagnósticos de encefalopatía por el VIH en los niños fueron definidos en 1991 por el AIDS Clinical Trials Group, dependientes del National Institute of Health de EEUU.

La presencia de uno de los siguientes criterios en un niño infectado, pero previamente normal es diagnóstico de encefalopatía. La presencia de dos o tres criterios en un niño infectado con exploración previa anormal es diagnóstico de encefalopatía progresiva.

1. Disminución de crecimiento cerebral, persistente durante 2 meses, expresado como:
 - a) Retraso en el crecimiento del perímetro craneal.
 - b) Atrofia progresiva en la exploración neuroradiológica.
2. Retraso en la adquisición de las funciones psicomotoras propias de la edad, persistente durante 1 mes.
3. Demostración clínica de disfunción neurológica, persistente durante un mes y expresada como:
 - a) Alteración motora progresiva.
 - b) Alteraciones del comportamiento psicomotor en lactantes menores de 6 meses.

La positividad de estos criterios puede estar influida por la existencia de una serie de cofactores de riesgo que contribuyen a la lesión neurológica. Entre ellos destacamos factores

prenatales como la exposición intraútero de estos niños a heroína, cocaína, metadona, alcohol y otras drogas; falta de cuidados prenatales, mal nutrición y enfermedad materna durante el embarazo.

TIPOS DE ENCEFALOPATÍA

El VIH puede infectar el SNC provocando meningoencefalitis aguda, leucoencefalopatía recurrente, demencia asociada al VIH o encefalopatía progresiva de la infancia. Secundariamente, el SN puede alterarse por infecciones oportunistas: bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias.

Otras alteraciones en relación con la infección por VIH son los tumores primarios de tipo linfoma y las metástasis secundarias de linfomas sistémicos además de los accidentes cerebrovasculares, las encefalopatías tóxico-metabólicas y la encefalopatías propias al tratamiento con antirretrovirales. La demencia asociada es frecuente en niños mayores.

Las alteraciones del sistema nervioso periférico como mielopatías, neuropatías desmielinizantes, mononeuritis, poliradiculoneuritis y miopatías deben hacernos sospechar siempre una alteración inducida por fármacos. Los cuadros clínicos mejoran al retirar el antirretroviral.

Según la bibliografía actual de la encefalopatía por VIH, la terminología de progresiva y estática para algunos autores ha cambiado. En cambio para otros la terminología clásica de progresiva y no-progresiva o estática sigue vigente.

Los defensores de la clasificación clásica insisten en que la encefalopatía por VIH tiene una evolución bimodal: progresiva y no-progresiva, dependiendo de la edad y de la velocidad de aparición (8).

En realidad, el neurosida progresa o no progresa, dependiendo del momento de la infección, si el medio (cerebro) es virgen para la progresión del virus o fue parcialmente tratado.

La explicación neurofisiopatológica depende de si la progresión vírica se produce durante el proceso de ontogenia cerebral, es decir en los dos primeros años de vida pre-peri y postnatal. Este caso sería correspondería a la encefalopatía progresiva. Cuando la progresión vírica se produce después del proceso madurativo, se produce la encefalopatía no progresiva, en la cual el síndrome motor suele ser leve, existe hipotonía, hiperreflexia, paraparesia de instauración muy lenta y en general el perímetro craneal no sufre apenas modificaciones.

En la encefalopatía progresiva, el cuadro motor es florido de signos piramidales y con gran afectación del perímetro craneal debido al paro del proceso madurativo sinaptogénico. El trastorno cognitivo se produce en el proceso, por la no adquisición de ítems cognitivos, confirmándose la triada clásica de retraso del desarrollo, microcefalia secundaria o adquirida y déficit motor de la vía piramidal.

Encefalopatía estática

Se caracteriza por manifestaciones leves que no progresan durante meses o años. Las manifestaciones clínicas más importantes son: retraso en el desarrollo (aunque no regresiones), déficits motores en progresivos y ocasionalmente, convulsiones.

También debemos considerar problemas que no se evidencian hasta el segundo año de vida como alteraciones del lenguaje, cognitivas leves y déficits en el aprendizaje. En un principio sospechamos que las alteraciones neurológicas se debían al sufrimiento fetal agudo y otros cofactores de riesgo ya señala-

dos en el punto anterior. Posteriormente pudimos comprobar que niños de la misma procedencia con un cociente de disfunción y de maduración completamente normal (Instrumentos de medida cuantitativa validados en nuestro medio para el estudio del desarrollo normal y anormal del niño) y sin alteraciones de riesgo excepto la infección por VIH, desarrollaban encefalopatía estática con un nivel de maduropatía ligera y sin evolucionar a encefalopatía progresiva. Estos niños no presentan microcefalia ni lesiones importantes asociadas a estudios neurorradiológicos convencionales.

Encefalopatía progresiva

La encefalopatía progresiva es la presentación más común en niños (30-50%). Se caracteriza por afectación del desarrollo en forma de paro y retroceso en el periodo de maduración con deterioro progresivo y déficit motor, este último es característico y determinado por iniciarse en el ámbito distal, es decir en los pies, observándose una hipertonia distal que se evidencia a las maniobras semiológicas del tono (disminución distal de la motilidad pasiva, aumento de la extensibilidad en los pies del niño), anomalía de actitud con pies en equinovaro, clonus bilateral agotable en su inicio para pasar a clonus persistente. Se incluyen en esta entidad los niños que presentan retraso en las adquisiciones, pérdida progresiva de las funciones motoras adquiridas y retardo del crecimiento del perímetro craneal, que puede evidenciarse precozmente a través de la tomografía computarizada y la resonancia magnética.

Por encima del sexto mes de vida aproximadamente, estos niños pueden presentar alteraciones de las grandes vías sensitivo-motrices, signos de rigidez extrapiramidal, opistótonos y rigidez extrema con signos de descerebra-

ción que son exacerbados ante estímulos sonoros pero con gran disociación de parte de la actividad cognitiva. En ocasiones la tetraparesia espástica se asemeja a una maduropatía hipóxica perinatal grave. De hecho, la hipertonia progresiva en extremidades inferiores nos ayuda a hacer el diagnóstico diferencial con la parálisis cerebral infantil.

En los niños mayores y adolescentes, la encefalopatía se caracteriza por alteraciones cognitivas, motoras y del comportamiento. La clínica se inicia de una forma insidiosa con alteraciones de la atención, concentración y memoria, lo que conduce a un fracaso en el aprendizaje. La exploración de la actividad superior del SNC de estos pacientes muestra bradipsiquia y, en algunas ocasiones depresión, manía o psicosis aguda. Puede existir también un cambio en la personalidad, irritabilidad, labilidad emocional y cambios en el comportamiento social. En la vertiente motora hallamos bradicinesia, incoordinación, hipertonía, hiperreflexia con signos de afectación frontal y alteraciones motoras de las extremidades.

DIAGNÓSTICO POR LA IMAGEN

Hallazgos en la Tomografía Axial Computarizada (TAC)

- Atrofia cerebral.
- Calcificaciones en los núcleos de la base.
- Afectación de la sustancia blanca con bajo índice de atenuación.

Hallazgos en la Resonancia Magnética (RM)

- Atrofia cerebral.
- Lesión en los ganglios basales con disminución de la señal T2.

- Lesión en la sustancia blanca con aumento de la señal T2.

Aunque existen pocos estudios comparativos en niños, la TAC es más sensible que la RMN en la visualización de las calcificaciones de los ganglios basales, mientras que la RMN es más sensible en la demostración de lesiones en la sustancia blanca. Actualmente se realizan estudios en adultos infectados por VIH utilizando el análisis morfométrico cuantitativo en TAC y RM, lográndose medir exactamente el grado y patrón de la atrofia cerebral.

Hallazgos en el SPECT

Aunque los estudios con SPECT son numerosos, todos se han realizado en adultos.

- Defectos focales y multifocales de captación en el ámbito cortical.
- Disminución de la captación de la sustancia gris subcortical, del tálamo y del lóbulo frontal.
- Asimetrías interhemisféricas.

Se han descrito alteraciones en la captación por SPECT en pacientes asintomáticos y con TC y RM normales. Ello sugiere que el SPECT puede ser la exploración más importante en neuroimagen en la actualidad.

EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

Aunque los criterios diagnósticos de encefalopatía están claros, el pediatra y el neuropediatra deberán ser muy cautos a la hora de realizar un diagnóstico de encefalopatía por VIH, ya que es necesario poseer un instrumento válido, que nos permita medir alteraciones neurológicas antes de que se establezca la encefalopatía específica, ya que estos niños pueden padecer cofactores de riesgo y sufrimiento de origen prenatal:

- Por exposición intraútero a drogas, infecciones, o bien de origen perinatal.
- Por hipoxia-isquemia de trabajo de parto o infecciones peri o postnatales

La **evaluación clínica** la realizamos mediante:

- Cocientes de neurología evolutiva:
 - Disfunción
 - Maduración
 - Integración
- Tests psicométricos edad dependientes.
- Evaluación neurofisiológica mediante técnicas complementarias:
- Electroencefalograma: Se evidencia un enlentecimiento del ritmo basal, con aumento del enlentecimiento frontotemporal. Algunos autores encuentran aumento de la actividad paroxística que también hemos observado en nuestros pacientes pero sin correlato paroxístico clínico. Cuando se producen convulsiones clínicas debe de sospecharse infecciones asociadas.
- Potenciales evocados: Aunque los potenciales evocados auditivos en la infección o encefalopatía por VIH han sido ampliamente discutidos, numerosos autores defienden esta técnica y hallan alteraciones en forma de prolongación de las latencias interpico I-III o III-V. Nuestro grupo se ha interesado más por la estimulación magnética cortical en busca de detectar prematuramente la lesión de vía piramidal. En la actualidad esta predicción se ha confirmado y hoy la estimulación magnética transcraneal es un instrumento de importante ayuda para el diagnóstico de la alteración de la motoneurona cortical. Estos estudios en un principio se utilizaron para diagnóstico y hoy empiezan a consolidarse

como medida terapéutica a través de la técnica denominada estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS).

TRATAMIENTO

Los niños infectados por vía vertical tienen cargas virales más elevadas que los adultos.

Actualmente, conociendo el porcentaje de CD4, los valores de CV y la edad del niño se puede estimar el riesgo probable de progresión clínica a SIDA o a muerte. (Calculador del riesgo: <http://www.hppmcs.org/>).

No hay medicamentos para erradicar el VIH del organismo, pero si para controlar su avance. Los fármacos antirretrovirales están catalogados en grupos, de acuerdo a la forma en que logran inhibir la interacción virus/célula.

Se distinguen dos grupos, los inhibidores de la transcriptasa inversa y los inhibidores de la proteasa (Tabla IV).

Dentro de los inhibidores de la transcriptasa inversa se distinguen dos grupos: los análogos de los nucleósidos y los no análogos de los nucleósidos.

Los análogos de los nucleósidos desarrollan la resistencia viral, es decir, interfieren en el proceso de la transcriptasa inversa insertando dentro de la copia viral del ADN materiales de construcción falsos, que hacen que el proceso fracase, evitan que el virus se apropie del núcleo de la célula y pueda replicarse. Los no análogos de los nucleósidos actúan de modo no competitivo sobre la transcriptasa inversa causando una ruptura en el sitio catalizador de la enzima. Éstos no son eficaces como monoterapia ya que desarrollan rápidamente resistencias.

Los inhibidores de la proteasa impiden la fragmentación de las cadenas, produciendo proteínas defectuosas y en consecuencia no pueden infectar más células.

Tabla IV. Fármacos antirretrovirales

| Inhibidores de la transcriptasa inversa (NITD) | Inhibidores de la proteasa (IP) |
|---|---|
| Análogos de los nucleósidos Abacavir (ABC) Didanosina (ddl) Emtricitabina (FTC) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC) Zidovudina (AZT) | Amprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV) Saquinavir (SQV) |
| Análogos de los nucleósidos EFAVIRENZ (EFV) NEVIRAPINA (NVP) | |

INDICACIONES DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA ACTUALIDAD

Debido a las limitaciones del tratamiento antirretroviral y a sus efectos secundarios, las indicaciones de tratamiento antirretroviral han ido modificándose en los últimos dos años, siendo en la actualidad más conservadoras (9,10).

1- Pacientes de edad inferior a 12 meses

- **Se recomienda iniciar tratamiento** en niños de edad inferior a 12 meses, en los que se haya confirmado el diagnóstico de infección, con infección VIH sintomática o asintomática (N, A, B o C) o con un porcentaje de linfocitos CD4 <25% independientemente de la carga viral.
- **Se considerará tratar** a los lactantes asintomáticos con un porcentaje de linfocitos CD4 > 25%, independientemente de la carga viral.

Las Guías Europeas establecen para este grupo de edad, la indicación de tratamiento atendiendo a parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos:

1. **Situación clínica:** iniciar tratamiento en todos los niños con infección sintomática Clase B o C (SIDA).
2. **Situación inmunológica:** iniciar tratamiento si el porcentaje de CD4 <25-35%.
3. **Situación virológica:** considerar iniciar tratamiento en aquellos pacientes con carga viral >1.000.000 copias/ml.

Las Guías Españolas establecen que si el tratamiento no se inicia, debe asegurarse un control estricto. Los niños de este grupo tienen un elevado riesgo de desarrollar SIDA y los marcadores de progresión tienen un valor menor que en otras edades.

2- Pacientes pediátricos de edad igual o superior a 12 meses

- **Se recomienda iniciar tratamiento** cuando los niños cumplan criterios diagnósticos de SIDA o presenten un porcentaje de linfocitos CD4 <15%, independientemente de la carga viral.
- **Se considerará tratar** a los niños con infección VIH moderadamente sintomática (Estadio A o B) o con porcentaje de linfocitos CD4 entre 15-25% o con carga viral >100.000 copias/ml.
- **No es preciso tratar** o el tratamiento puede posponerse en los niños de este grupo de edad asintomáticos (categoría N), con porcentaje de linfocitos CD4 >25% y con carga viral <100.000 copias RNA-VIH/ml, recomendando el seguimiento de un control clínico, inmunológico y virológico estricto.

Las Guías Europeas establecen diferencias según el grupo de edad: de 1-3 años; de 4-8 años; de 9-12 años y de 13-17 años.

1. **Situación clínica:** se indica el inicio de tratamiento a todos los pacientes en estadio C (SIDA).
2. **Situación inmunológica:** Se indica el inicio de tratamiento en pacientes
 - 1-3 años con porcentaje de linfocitos CD4 < 20%,
 - 4 y 8 años con porcentaje de linfocitos CD4 < 15%,
 - 9-12 años con menor urgencia con porcentaje de linfocitos CD4 < 15%
 - >13 años se utiliza el número de linfocitos CD4 absoluto indicándose tratamiento con recuentos inferiores a 200-350 CD4/mm3.
3. **Carga viral:** No es un marcador absoluto y se recomienda el inicio de tratamiento en pacientes entre 1-12 años con carga viral >250.000 copias/ml.

Tratamiento antirretroviral combinado

El tratamiento antirretroviral en los lactantes, niños y adolescentes será siempre un tratamiento combinado de tres fármacos, dos fármacos análogos de los nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa (NITI) y un inhibidor de la proteasa (IP) (Tabla V).

Sin embargo, al conocer actualmente los efectos secundarios de los inhibidores de la proteasa, y teniendo en cuenta que la mayor parte de problemas de adherencia los produce la introducción de estos fármacos, se incluye como primera opción de tratamiento en niños la nevirapina o efavirenz (sólo en mayores de 3 años), asociado a dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa.

| Tabla V. Terapia antirretroviral de inicio | |
|---|--|
| Niños <12 meses | Niños >12 meses |
| 2 análogos de los nucleósidos (AN) + 1 inhibidor de la proteasa (IP) <ul style="list-style-type: none"> • si >4m: emtricitabina+abacavir | 2 análogos de los nucleósidos (AN) + 1 inhibidor de la proteasa Niños de 1-3a: 2 AN + nevirapina Niños >3a: 2AN + efavirenz |
| 3 análogos de los nucleósidos (AN) (1 de ellos abacavir) + nevirapina | |

3.- Hiperventilación agresiva. PaCO2 < 30 mmHg. Siempre con monitorización de la saturación del bulbo de la yugular para evitar isquemia.

4.- Craniectomía descompresiva.

Indicada en TCE severo con swelling en niños recuperables con PIC > 40 mmHg. Mejor pronóstico si se realiza en las primeras 48 horas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell CD. HIV-1 Encephalopathy among perinatally infected children: neuropathogenesis and response to highly active antiretroviral therapy. MRDD Research Reviews 2006; 12:216-222.
2. Muñoz Yunta JA. Encefalopatía por VIH en el niño. Protocolos clínicos y terapéuticos en Pediatría. Tomo 1 Genética –Dismorfología-Neurología. Asociación Española de Pediatría; 2000.p.197-204.

