

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PEDIATRÍA

Luígina Siciliano Sabatela

Recibido: 19/2/2010
Aceptado: 28/4/2010

RESUMEN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana es un problema de salud pública mundial, caracterizado por inmunosupresión progresiva que predispone al desarrollo de infecciones oportunistas y enfermedades neoplásicas. En la actualidad, la transmisión ocurre fundamentalmente por contacto sexual sin protección y por vía vertical de madre a hijo durante el embarazo, el nacimiento o la lactancia materna. Sin intervención médica específica, la tasa promedio de transmisión vertical es aproximadamente 28 a 30%. La infección puede ser asintomática por tiempo prolongado. Las manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos son frecuentemente inespecíficas. Para el diagnóstico de la infección vertical en los primeros 18 meses de vida se requieren pruebas virológicas, ya que las pruebas serológicas rutinarias producen resultados falsos positivos, debido al paso de anticuerpos maternos por la placenta. La disponibilidad de tratamiento antirretroviral de alta eficacia ha cambiado radicalmente el curso de la enfermedad, ya que disminuye la morbilidad y la mortalidad relacionada con el virus. Sin embargo, el beneficio terapéutico más importante es la disminución del riesgo de transmisión vertical, cuando el tratamiento se administra a la madre (durante el embarazo y el nacimiento) y al recién nacido (en las primeras horas de vida). La reducción de dicho riesgo también está relacionado con el nacimiento por cesárea programada y la sustitución de la lactancia materna. El diagnóstico materno prenatal, preferiblemente en el primer trimestre del embarazo, es esencial para implementar las medidas de prevención. Aunque las estrategias preventivas se deben iniciar durante el embarazo o incluso antes, la participación del pediatra es crucial para asegurar, como mínimo, el cumplimiento de las recomendaciones durante y después del nacimiento.

Palabras clave: Infección VIH, pediatría, diagnóstico, tratamiento, prevención.

ABSTRACT

Infection with human immunodeficiency virus is a global public health problem characterized by progressive immunosuppression that leads to development of opportunistic infections and neoplastic diseases. At present, transmission occurs mainly by unprotected sexual contact and vertical transmission from mother to child during pregnancy, birth or breastfeeding. Without specific medical intervention, the average rate of vertical transmission is about 28 to 30%. The infection can be asymptomatic for a long time. The clinical manifestations in pediatric patients are often nonspecific. The diagnosis of vertical infection in the first months of life requires virologic tests since routine serological tests produce false positives results, due to the passage of maternal antibodies through the placenta. The availability of highly effective antiretroviral therapy has radically changed the course of the disease because it reduces morbidity and mortality related to the virus. However, the most important therapeutic benefit is the decrease of vertical transmission risk, when treatment is administered to the mother (during pregnancy and birth) and the newborn (in the first hours of life). Reducing that risk is also related to birth by planned cesarean section and replacement of breastfeeding. Maternal prenatal diagnosis, preferably in the first trimester of pregnancy, it is essential to implement prevention measures. Although preventive strategies should be initiated during pregnancy or even before, the pediatrician participation is crucial to ensure, at least, compliance with the recommendations during and after birth.

Keywords: HIV infection, pediatrics, diagnosis, treatment, prevention

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por una inmunosupresión progresiva que predispone al desarrollo de infecciones oportunistas y enfermedades neoplásicas, cuya presencia constituye el denominado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (1-5). Sin tratamiento antiviral específico, la evolución natural de la infección, invariablemente conduce a la muerte del paciente, como consecuencia de las complicaciones asociadas.(2,6-8) Desafortunadamente, todavía no existe tratamiento curativo para la infección, no obstante, el desarrollo de antirretrovirales ha permitido cambiar radicalmente el curso de la enfermedad.(3,4,9-11)

La infección por VIH es considerada actualmente como un grave problema mundial de salud pública.(12,13) Las últimas estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, publicadas para finales del año 2008, muestran cifras alarmantes de prevalencia, incidencia y mortalidad. Entre los datos de prevalencia se estimó que para ese momento vivían con el virus 33,4 millones de personas, de las cuales 2,1 millones (6%) eran menores de 15 años. De los 31,3 millones de personas mayores de 15 años, casi la mitad era población femenina en edad reproductiva, lo cual podría tener repercusión en la mayor probabilidad de transmisión vertical del virus. Paralelamente, la incidencia durante ese año fue 2,7 millones de casos nuevos, de los cuales el 15% tenía menos de 15 años de edad. En relación a la mortalidad se consideró que en ese año murieron 2 millones de personas, entre las cuales se incluían 300.000 mil pacientes (14%) con edad menor a 15 años. Adicionalmente, es importante señalar que

Infectólogo Pediatra
Servicio de Infectología - Hospital de Niños "J.M. de los Ríos"
Caracas, Venezuela

detrás de la cifra de 1,7 millones de pacientes mayores de 15 años fallecidos, se esconde la tragedia silenciosa denominada “Huérfanos por el SIDA”, con lo cual esta epidemia adquiere dimensiones más profundas. Por otro lado, el reporte también destacó que las áreas geográficas más afectadas por la epidemia eran el África subsahariana en primer lugar, el Asia meridional y suroriental en segundo lugar y América Latina y el Caribe en tercer lugar.

Los últimos datos sobre el VIH publicados por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS)(14) señalaban que en Venezuela, para el año 2004, recibían tratamiento antirretroviral poco más de 650 pacientes pediátricos y aproximadamente 24.000 adultos (de los cuales un 30% era población femenina). Aunque para inicios del 2010 no existía ninguna otra información oficial, los datos nacionales previos al 2004 señalaban una clara tendencia al ascenso, lo cual sugiere que probablemente esa cifra debe haberse incrementado desde entonces. Por otro lado, en el ámbito local del Hospital de Niños “J.M. de los Ríos” de Caracas, centro de referencia nacional para estos casos, para finales del año 2009, se habían registrado aproximadamente 530 pacientes con infección confirmada, de los cuales alrededor de 200 seguían acudiendo regularmente a la consulta. Por tanto, bajo la perspectiva de los datos disponibles, Venezuela tampoco escapa a esa realidad.

ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista taxonómico, el VIH se considera un retrovirus y por tanto pertenece a la familia *Retroviridae* y a la subfamilia *Orthoretrovirinae*.(5,15,16) Además, debido a su largo período de incubación, forma parte del género *Lentivirus*. Actualmente se han identificado dos especies del virus: el VIH-1 (en todo el mundo) y el VIH-2 (en África y en algunos países de Asia).(4,5) Su estructura básica incluye dos cadenas de ARN y algunas enzimas esenciales para su replicación, específicamente la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa (Figura 1).

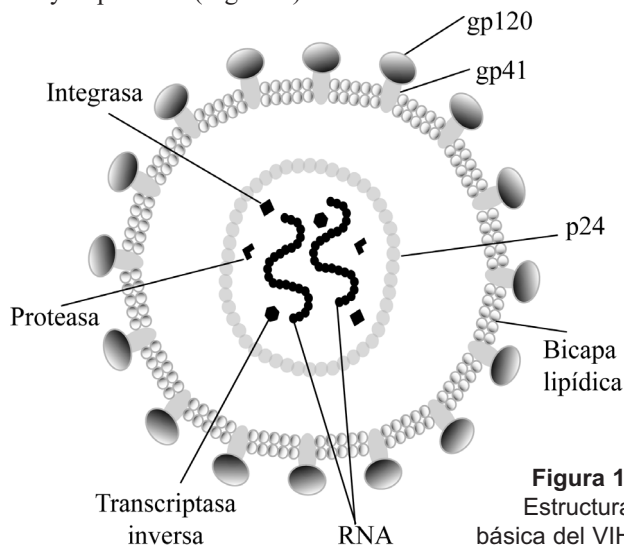


Figura 1.
Estructura básica del VIH

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos constituyen el único reservorio conocido del VIH, aunque algunos virus relacionados, probablemente ancestros, han sido identificados en determinados monos y simios.(3) Los fluidos corporales que tienen gran cantidad de virus y son capaces de la transmisión son sangre, semen, secreción vaginal y leche materna.(17) Aunque otros líquidos corporales podrían contener partículas virales, el riesgo de transmisión se considera nulo cuando no existe sangre macroscópicamente visible.(3,17) La transmisión ocurre fundamentalmente por contacto sexual sin protección (vaginal o anal), por transfusión de sangre y derivados, por inoculación accidental a través de piel o mucosas y por vía vertical de madre a hijo (durante el embarazo, el nacimiento y la lactancia materna).(3) Después de casi 3 décadas de la descripción inicial de la enfermedad, no existe evidencia de transmisión por contacto personal familiar, social o laboral, ni tampoco por insectos (3).

La transmisión del VIH puede ocurrir en cualquier momento después de la infección, independientemente de la presencia o no de síntomas. Aunque existen algunas conductas de riesgo para la adquisición del virus, cualquier persona se considera susceptible al contagio, sin distinciones de edad, sexo, raza, religión, estrato social o nacionalidad.(3)

En ausencia de intervención médica específica, la tasa de transmisión vertical del VIH puede oscilar entre 15 y 45%, no obstante, el promedio se ubica entre 28 y 30%.(3,17-19) La frecuencia de transmisión perinatal varía según diversos factores, algunos inherentes al virus y otros a la madre y al embarazo.(3,17,18) Entre los factores susceptibles a modificación en el contexto médico se encuentran principalmente la enfermedad materna no controlada (con inmunosupresión y carga viral elevada), el nacimiento por vía vaginal, el trabajo de parto prolongado, la ruptura de membranas de más de 4 horas, los procedimientos obstétricos invasivos, la corioamnionitis, otras infecciones de transmisión sexual en la mujer y la alimentación con leche materna.(3,4,17) La transmisión vertical ocurre con mayor frecuencia durante el nacimiento, probablemente debido al mayor riesgo de exposición a sangre o secreciones cervicales y vaginales de la madre, durante el paso por el canal del parto.(3,17) Las estimaciones señalan que en ese momento la frecuencia aproximada de transmisión es de 60%, mientras que durante el embarazo y la lactancia materna es de 25% y 15% respectivamente.(3,4,17)

En ausencia de tratamiento antirretroviral, el tiempo de incubación y la progresión de la enfermedad varían acorde a la edad y el mecanismo de transmisión del VIH.(1,3) A diferencia de los pacientes con infección perinatal, aquellos infectados por vía horizontal, fundamentalmente por contacto sexual, tienen un tiempo de incubación más largo, el cual puede alcanzar 10 años o más. Por su parte, los pacientes con infección de transmisión vertical pueden mostrar dos patrones de comportamiento.(1,3,19) En este sentido, la progresión de la enfermedad es lenta en 80 a 90% de los casos y rápida en el 10 a 20%

restante. Los pacientes con evolución lenta usualmente permanecen asintomáticos por 4 a 5 años y fallecen entre 9 y 10 años de edad, mientras que en aquéllos que manifiestan evolución rápida, los síntomas aparecen durante el primer año de edad y la muerte ocurre antes de cumplir 5 años.

INMUNOPATOGENIA

Una vez que el VIH ingresa al cuerpo humano, afecta a diferentes células del organismo, principalmente los linfocitos ayudadores o linfocitos T CD4+, los cuales tienen un rol primordial en la inmunidad mediada por células. En menor magnitud también se afectan monocitos, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans y células de la microglía del cerebro.(4,15,16)

El primer paso de la replicación viral (Figura 2) es la unión a la célula mediante la interacción de las glicoproteínas gp120 y gp41 presentes en la envoltura del virus, con los receptores CD4 y los correceptores CCR5 y CXCR4 de la membrana de la célula afectada.(15,16) La fusión de membranas ocurre luego del acoplamiento y en consecuencia entran las dos cadenas de ARN y las enzimas esenciales para la replicación. En el siguiente paso, la transcriptasa inversa transforma el ARN viral en ADN, el cual posteriormente se integra al genoma de la célula por acción de la integrasa. Después de algún evento que desencadena la activación celular se inicia la transcripción del ADN proviral, que produce el ARN que estará encargado de la síntesis de los péptidos precursores del nuevo virus. Posteriormente, la proteasa fracciona las cadenas de aminoácidos recién sintetizados y se producen péptidos más cortos, que son requeridos para la conformación de la estructura viral. Finalmente, ocurre el ensamblaje y la salida de los viriones.(4,15,16) Aunque gran cantidad de células afectadas son destruidas durante el ciclo

de la replicación viral, muchas otras sobreviven y mantienen el ADN proviral en estado de latencia, factor que condiciona la cronicidad de la infección.(15,16)

La alteración inmunológica más importante a consecuencia del VIH es la depleción de linfocitos T CD4+. (1,4,15,16,20) En su evaluación se recomienda utilizar el valor porcentual en pacientes de 5 años o menos y el valor absoluto a partir de los 6 años de edad (15,16,20) En la interpretación de los resultados se considera normal un valor mayor o igual de 25% antes de los 6 años y mayor o igual de 500 células/mm³ después de esa edad. En el caso contrario el paciente presenta inmunosupresión, la cual es grave cuando los valores se encuentran por debajo de 15% o de 200 células/mm³ respectivamente (Cuadro 1). En el análisis individualizado de cada situación particular, también se debe considerar que los pacientes con inmunizaciones recientes o con infecciones intercurrentes pueden presentar disminución transitoria del conteo de las subpoblaciones linfocitarias.(20)

Cuadro 1. Categorías inmunológicas de la infección VIH según diferentes edades pediátricas

CATEGORÍA INMUNOLÓGICA	VALOR DE LINFOCITOS T CD4+			
	PORCENTUAL (%)	ABSOLUTO (células/mm ³)		
		< 12 años	< 1 año	1-5 años
1.- Sin inmunosupresión	≥25	≥ 1500	≥ 1000	≥ 500
2.- Con inmunosupresión no grave	15-24	750-1499	500-999	200-499
3.- Con inmunosupresión grave	<15	< 750	< 500	< 200

Fuente: Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children (20)

Generalmente, existe una relación inversamente proporcional entre el nivel de linfocitos T CD4+ y la cantidad del virus en sangre.(15,16,20) Con la disminución progresiva de estos linfocitos, se evidencia un mayor aumento de la carga viral, lo cual contribuye a su vez a profundizar más el deterioro del sistema inmune.(1,4,15,16,20) La determinación de la condición inmunológica y el estatus virológico del paciente debe realizarse periódicamente cada 3-4 meses, ya que constituyen parámetros de laboratorio básicos para decidir el tratamiento inicial, evaluar la evolución de la enfermedad y precisar la efectividad de la terapia.(20)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Desde el punto de vista clínico, la infección VIH puede permanecer asintomática durante largos períodos.(3,4,17-20) Al igual de lo que sucede en adultos, en los pacientes pediátricos pueden estar afectados prácticamente todos los órganos y sistemas del organismo, fundamentalmente el tracto respiratorio, gastrointestinal o urinario y el sistema nervioso o hematológico.(20-26) En los primeros años de vida, las manifestaciones clínicas frecuentemente son inespecíficas.

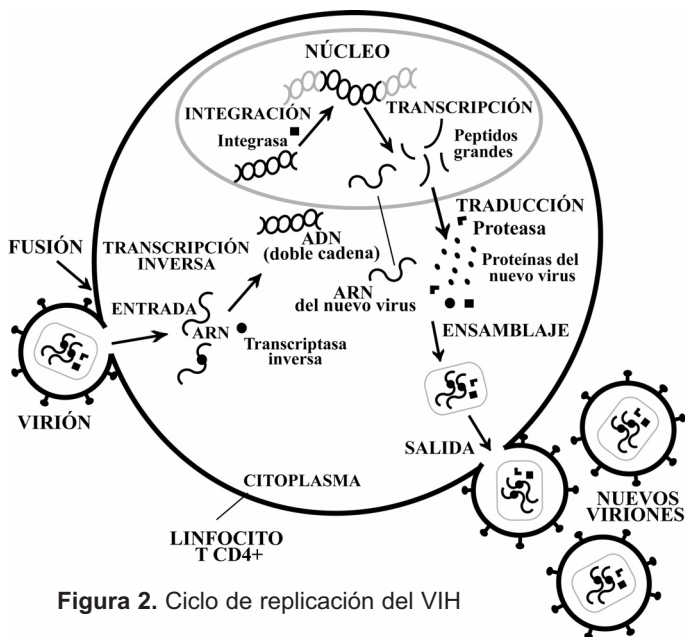


Figura 2. Ciclo de replicación del VIH

Las infecciones agudas asociadas generalmente son causadas por patógenos comunes y similares a los que afectan a pacientes inmunocompetentes de la misma edad. (19,20,26)

Según el Centro para Control de Enfermedades de USA, las manifestaciones clínicas de la infección VIH en pacientes menores de 13 años han sido incluidas en una clasificación ampliamente aceptada a nivel internacional, en la cual existen 4 categorías N, A, B y C, (Cuadro 2).(20) Por un lado, se encuentran los pacientes sin hallazgos atribuibles al virus (categoría N) o con manifestaciones inespecíficas

(categoría A) y por otro lado, los pacientes con manifestaciones relacionadas al virus, algunas definitorias de SIDA (categoría C) y otras no (categoría B).

El reconocimiento de la infección VIH en pacientes en las categorías N ó A ofrece la oportunidad de tratamiento antirretroviral precoz, y por tanto, se debe mantener un alto índice de sospecha, sobre todo cuando se tiene antecedente de embarazo no controlado en forma adecuada o en aquellos pacientes que fueron receptores de transfusión de sangre o derivados.

Cuadro 2. Categorías clínicas de la infección VIH en pacientes menores de 13 años de edad.

CATEGORÍA CLÍNICA N: Sin manifestaciones (Asintomáticos)
Ausencia de signos o síntomas o una sola de las condiciones enumeradas en la categoría A
CATEGORÍA CLÍNICA A: Manifestaciones leves (Sintomáticos leves)
Presencia de dos o más de las condiciones siguientes, sin ninguna de las presentes en las categorías B ó C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfadenopatía generalizada ▪ Hepatomegalia ▪ Esplenomegalia ▪ Dermatitis ▪ Parotiditis ▪ Infección respiratoria alta recurrente o persistente (sinusitis u otitis media)
CATEGORÍA CLÍNICA B: Manifestaciones moderadas (Sintomáticos moderados)
Presencia de condiciones distintas a las presentes en las categorías A ó C
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anemia, neutropenia y/o trombocitopenia por más de 30 días ▪ Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (un episodio) ▪ Candidiasis orofaríngea persistente ▪ Cardiomiopatía ▪ Infección por citomegalovirus con inicio antes del mes de edad ▪ Diarrea recurrente o crónica ▪ Hepatitis ▪ Estomatitis recurrente por virus herpes simple ▪ Bronquitis, neumonitis o esofagitis por virus Herpes simplex (con inicio antes del mes de edad) ▪ Herpes Zoster, (dos o más episodios o en más de un dermatoma) ▪ Leiomiosarcoma ▪ Neumonía intersticial linfoidea ▪ Nefropatía ▪ Nocardiosis ▪ Fiebre persistente (más de un mes) ▪ Toxoplasmosis con inicio antes del mes de edad ▪ Varicela diseminada
CATEGORÍA CLÍNICA C: Manifestaciones graves (Sintomáticos graves)
Presencia de alguna de las siguientes condiciones (definitorias de SIDA)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (dos episodios o más en dos años) ▪ Candidiasis esofágica o pulmonar

- Coccidiodomicosis, diseminada
- Criptococosis, extrapulmonar
- Criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea por más de un mes
- Infección por citomegalovirus con inicio después del mes de edad
- Encefalopatía
- Estomatitis por virus herpes simple por más de un mes
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por virus herpes simple con inicio después del mes de edad
- Histoplasmosis diseminada
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primario cerebral
- Linfoma Burkitt o inmunoblástico, linfoma de células grandes o de fenotipo desconocido
- *Mycobacterium tuberculosis* diseminado o extrapulmonar
- Infección diseminada por otras especies de *Mycobacterium*
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis recurrente por *Salmonella no typhi*
- Toxoplasmosis cerebral con inicio antes del mes de edad
- Síndrome de desgaste

Fuente: Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children (20)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH varía según la edad y la forma de adquisición del virus. Las pruebas serológicas por método de ELISA o Western blot, rutinariamente realizadas en adultos, no son de utilidad para el diagnóstico en pacientes menores de 18 meses, ya que pueden producir resultados falsos positivos, por el paso de anticuerpos maternos a través de la placenta. Debido al riesgo de progresión rápida de la enfermedad, los pacientes infectados por transmisión perinatal requieren tratamiento en el primer año de vida, por tanto, la confirmación precoz del diagnóstico es muy importante.(3,4,20,21,27) En estos casos se recomienda

la detección del ADN proviral y la medición de la carga viral, las cuales se denominan pruebas virológicas, ya que evidencian directamente la presencia del virus o alguno de sus componentes (Cuadro 3). Aunque el cultivo viral también tiene alta sensibilidad y especificidad, no se recomienda como rutina debido a su complejidad, a su elevado costo y al prolongado tiempo requerido para obtener resultados.(3,20,21,27)

Por otro lado, en los pacientes de 18 meses o más, el diagnóstico de la infección VIH se puede realizar con pruebas serológicas. Después de una prueba de ELISA positiva se debe realizar la confirmación con una segunda prueba por Western blot (Cuadro 4).(20) Para la exclusión del diagnóstico de la

infección se requiere tener certeza de la ausencia de hipogammaglobulinemia, que puede causar resultados falsos negativos, para lo cual se recomienda la medición simultánea del nivel sérico de inmunoglobulina G. (3,20,21,27)

Cuadro 3. Pruebas virológicas para diagnóstico de infección VIH*

PRUEBA	CARACTERÍSTICAS
Detección de DNA proviral (PCR DNA)	Alta especificidad Sensibilidad ≥ 90% entre 2-4 semanas de vida
Detección del RNA viral (carga viral)	Alta especificidad Sensibilidad entre 90-100% al 2do y 3er mes de vida
Cultivo viral	Alta especificidad Sensibilidad ≥ 90% después del 1er mes de vida
Detección de antígeno 24	Baja especificidad (en los primeros meses de vida) † Baja sensibilidad (en los primeros meses de vida) †

* Se realizan en sangre periférica (no en sangre de cordón umbilical)

† En comparación con otras pruebas

Fuente: Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children (20)

TRATAMIENTO

Antes de la disponibilidad de los antirretrovirales, las medidas terapéuticas en pacientes con infección VIH estaban dirigidas exclusivamente a prevenir y tratar las complicaciones, así como a los cuidados

Cuadro 4.
Diagnóstico de infección por VIH en pacientes con exposición perinatal

EDAD	ESTATUS INFECCIOSO	RECOMENDACIONES
≥18 meses	Infección confirmada	2 pruebas serológicas positivas
	Infección excluida	1 prueba serológica negativa *
<18 meses	Infección confirmada	2 pruebas virológicas positivas†
	Infección excluida	2 pruebas virológicas negativas = 2 pruebas serológicas negativas *‡

- * En pacientes con valor sérico normal de inmunoglobulina G.
- † Requiere una prueba después de un mes y otra después de los 4 meses de edad (preferiblemente entre 4 y 6 meses).
- || Además se recomienda una prueba de ELISA entre 12 y 18 meses, para documentar la desaparición de anticuerpos
- = En pacientes que recibieron lactancia materna se deben realizar después de 6 semanas de la omisión.
- ‡ Sólo en pacientes de 6 o más meses de edad. Se refiere a pruebas de ELISA con intervalo mínimo de 1 mes.

Fuente: Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children (20)

paliativos básicos.(20) Desde 1987, cuando se aprobó la zidovudina como primer antirretroviral, se han utilizado múltiples medicamentos con acción en diversos puntos del ciclo del virus. (28-40) Desafortunadamente, el tratamiento disponible en la actualidad no logra la erradicación del virus del organismo, (20) no obstante, permite la reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con la infección y favorece el crecimiento físico y el desarrollo psicomotor del paciente. (28-39)

En los últimos años, las recomendaciones para indicar tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos menores de 13 años han sido controversiales. Los argumentos que apoyan el inicio precoz se basan en la esperanza de que la intervención temprana, no sólo evitaría la destrucción del sistema inmune y la consecuente progresión clínica, sino que además, la supresión de la replicación viral podría impedir las mutaciones genéticas, que favorecería la resistencia al tratamiento. Por otro lado, los argumentos que apoyan diferir la terapia hasta la aparición de síntomas o alteraciones inmunológicas, se basan en la menor posibilidad de adquisición de resistencia por efecto de la presión selectiva de los medicamentos, en la mayor adherencia al tratamiento por parte de un paciente sintomático y además en la posibilidad de reducir o diferir efectos adversos.(20)

Cuadro 5. Antirretrovirales aprobados para pediatría para Febrero 2009

INHIBIDORES DE TRANSCRIPTASA REVERSA
NUCLEÓSIDOS
Zidovudina
Lamivudina
Didanosina
Estavudina
Abacavir
Emtricitabine
NO NUCLEÓSIDOS
Efavirenz
Nevirapina
INHIBIDORES DE PROTEASA
Lopinavir/ritonavir
Fosamprenavir
Atazanavir
Nelfinavir
Ritonavir
Darunavir
Tipranavir
INHIBIDORES DE FUSIÓN/ENTRADA
Enfuvirtide
INHIBIDORES DE INTEGRACIÓN
Raltegravir

Fuente: Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children (20)

Generalmente, las recomendaciones de inicio de terapia antirretroviral en pacientes pediátricos han sido más agresivas que aquéllas para adultos, debido a que la enfermedad puede avanzar más rápidamente y los parámetros inmunológicos son menos predictivos del riesgo de progresión, particularmente en menores de un año de edad. En este sentido, las pautas actuales(20) recomiendan iniciar tratamiento en todo paciente menor de 12 meses, independientemente de las manifestaciones clínicas, la condición inmunológica o la carga viral. También recomiendan iniciar en los pacientes de 12 meses o más que presenten manifestaciones clínicas relacionadas al VIH (categoría B o C) o cuando el nivel de linfocitos T CD4+ es <25% en menores de 5 años y <350 células/mm³ en mayores de esa edad. En cualquier otra circunstancia el tratamiento debe ser considerado o diferido.(20) Cuando se decida por la opción de diferir, es fundamental asegurar el control sucesivo riguroso que permita identificar oportunamente la progresión de la enfermedad y ofrecer la indicación terapéutica inmediata.(20)

La terapia antirretroviral combinada triple que se utiliza en la actualidad, recibe la denominación de alta eficacia debido a la elevada efectividad en el control de la replicación viral, y por ende en la restauración o preservación de la función inmune.(20) Entre los esquemas recomendados como primera opción, se encuentran aquéllos que combinan dos inhibidores nucleósidos de transcriptasa reversa con un inhibidor de proteasa o dos inhibidores nucleósidos más un inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa(20). De los 25 antirretrovirales aprobados para adultos y adolescentes para febrero 2009, 17 también tenían aprobación para pacientes pediátricos menores de 13 años.(20) (Cuadro 5)

Antes del inicio de cualquier tratamiento antirretroviral es indispensable garantizar la adherencia a la terapia, ya que los niveles de medicamentos debajo del rango terapéutico pueden inducir al desarrollo de resistencia, y en consecuencia, cada vez sería más difícil alcanzar los objetivos terapéuticos. (20)

PREVENCIÓN

Prevención de la infección por VIH

Aunque con la disponibilidad de terapia antirretroviral de alta eficacia, la infección VIH se ha convertido en una condición crónica con expectativa de vida prolongada, la prevención de la adquisición del virus constituye la connotación de mayor relevancia. Un primer enfoque profiláctico está orientado hacia la necesidad de alcanzar y mantener políticas de salud pública entre los adolescentes, que incluyan estrategias, que por un lado, retarden al máximo el inicio de la vida sexual activa, o en su defecto, fomenten la práctica de sexo seguro, y por otro lado, apoyen a aquéllos que tengan adicción a drogas intravenosas.(17,18)

Paralelamente, es fundamental insistir en mantener criterios médicos estrictos para la indicación de transfusiones, con la visión permanente de riesgo versus beneficio, en relación con la administración de sangre o sus derivados. Aunque la probabilidad de adquisición del virus por transfusiones ha disminuido significativamente en los últimos años, como consecuencia del control riguroso en los bancos de sangre, el riesgo de infección sigue latente debido fundamentalmente al periodo de ventana serológica.(17,18)

Desde otra perspectiva, se debe señalar que los esfuerzos científicos para el desarrollo de las vacunas específicas contra el VIH siguen avanzando, de manera tal que actualmente existen múltiples estudios, tanto para vacunas preventivas (indicadas para personas no infectadas), como para vacunas terapéuticas que mejoran el sistema inmune (indicadas para personas que viven con el virus). No obstante, las dificultades para su desarrollo han sido muchas, y por tanto aún no se encuentran disponibles para uso clínico.(41)

Aunque todas las consideraciones previas sobre prevención son muy importantes, no cabe duda alguna que el aspecto de mayor trascendencia se relaciona con la posibilidad de evitar la transmisión vertical del VIH. Las primeras evidencias al respecto se obtuvieron en 1994, cuando se demostró que la administración de zidovudina en la mujer embarazada y en el neonato lograba la disminución significativa de la transmisión vertical desde 28% hasta 8%.(42-46) (Cuadro 7). Aunque actualmente se sigue recomendando la zidovudina en el embarazo, su administración debe for-

mar parte de un tratamiento antirretroviral combinado, ya que este tipo de esquemas logran un mayor control sobre la replicación del virus (47-49), y se ha demostrado que el riesgo de transmisión es muy bajo cuando la carga viral en sangre materna es menor de 1000 copias/ml.(50-53) Adicionalmente, la administración de zidovudina intravenosa durante el nacimiento permite alcanzar niveles séricos en el neonato en un momento de gran contacto con sangre y secreciones de la madre, actuando como profilaxis pre-exposición.(43). Posteriormente, la indicación en el recién nacido ofrece la posibilidad de neutralizar el virus que ingresa al torrente sanguíneo, por las contracciones uterinas o por la deglución de fluidos maternos; por tanto, en este caso actuaría como profilaxis post-exposición.(43)

El esquema profiláctico óptimo para el recién nacido con exposición perinatal al virus todavía no está bien definido.(54-71) No obstante, en algunas circunstancias específicas se debe considerar el tratamiento combinado, particularmente cuando no se cumplieron todas las medidas preventivas en la madre y además exista sangrado vaginal, infección genital, ruptura prematura de membranas mayor a 4 horas o nacimiento prematuro. Un esquema antirretroviral sugerido (20) sería la asociación de la zidovudina

Cuadro 6 Dosificación de Zidovudina para prevención de transmisión vertical del VIH

DURANTE EL NACIMIENTO	
MADRE	
Intravenosa: 2 mg/Kg IV en 1 hora seguido 1 mg/Kg/hora en infusión continua *	
DESPUÉS DEL NACIMIENTO †	
NEONATO ≥ 35 semanas	
Oral 2 mg/Kg/dosis cada/6 horas II	
Intravenosa 1,5 mg/Kg/dosis cada/6 horas	
NEONATO > 30 semanas y < 35 semanas	
Oral 2 mg/Kg/dosis cada/12 horas por 2 semanas	
Intravenosa 2 mg/Kg/dosis cada/8 horas después de 2 semanas	
1,5 mg/Kg/dosis cada/12 horas por 2 semanas	
1,5 mg/Kg/dosis cada/8 horas después de 2 semanas	
NEONATO ≤ 30 semanas	
Oral 2 mg/Kg/dosis cada/12 horas por 4 semanas	
Intravenosa 2 mg/Kg/dosis cada/8 horas después de 4 semanas	
1,5 mg/Kg/dosis cada/12 horas por 4 semanas	
1,5 mg/Kg/dosis cada/8 horas después de 4 semanas	

* Desde el inicio del trabajo de parto hasta el nacimiento

† Inicio en las primeras 6-12 horas de vida. Duración 6 semanas

(Podrían ser 4 semanas en caso de intolerancia o problemas de adherencia a la terapia)

II Un esquema alternativo para mejorar adherencia es 4 mg/Kg/dosis cada/12 horas

Fuente: Perinatal HIV Guidelines Working Group (43)

(Cuadro 6) con lamivudina (2 mg/Kg cada 12 horas por 7 días) y nevirapina (2 mg/Kg en dosis única en las primeras 72 horas de vida). Adicionalmente, cuando la madre no recibió ningún tipo de tratamiento antirretroviral previo, se debe considerar mantener la terapia combinada por mayor tiempo, decisión para la cual debe participar un especialista en infectología pediátrica. No obstante, independientemente del tipo de esquema seleccionado para el neonato, lo fundamental es que se inicie en las primeras 6-12 horas de vida, indicación que por ninguna causa debe retardarse.

Para reducir al mínimo el riesgo de transmisión vertical, además del tratamiento antirretroviral existen otras medidas importantes que deben implementarse (Cuadro 7), entre las cuales se incluyen el nacimiento por cesárea programada (72-75) y la sustitución de la lactancia materna.(76-79) En relación a la forma de nacimiento se ha encontrado que, por sí sola, la cesárea programada (la cual debe ser realizada antes del inicio del trabajo de parto y de la rotura de membranas), logra disminuir la transmisión desde 28% hasta 15%, valor que es aproximadamente la mitad.(72) Adicionalmente, cuando el procedimiento se realiza en una madre con tratamiento antirretroviral previo, la disminución de la tasa de transmisión es mucho mayor y significativa, con un descenso que llega al 2% o menos.(72)

A pesar de la disponibilidad de las herramientas preventivas de la infección vertical, el requisito fundamental para su implementación es la identificación de las mujeres infectadas en los primeros meses de gestación. Debido al período de ventana serológica y por la posibilidad de infección durante el embarazo, la prueba de ELISA debe hacerse en varias oportunidades, idealmente en cada trimestre. Cuando se desconozca el estatus infeccioso de la madre para el final del embarazo, inmediatamente al momento del ingreso al centro de salud, debe realizarse la prueba para diagnóstico rápido, ya que para ese momento todavía existe la posibilidad de disminuir la transmisión, aun cuando se apliquen únicamente las medidas recomendadas durante y después del nacimiento.

En los países en donde en forma permanente y amplia se han implementado programas nacionales para la prevención de la transmisión vertical, tales como USA, Canadá, Francia o Inglaterra, la incidencia de casos por adquisición perinatal ha mostrado un descenso significativo y sostenido en el tiempo, al punto que en los últimos años los casos nuevos han sido muy infrecuentes.(43-46)

Cuadro 7
Medidas de prevención de la transmisión vertical del VIH

ANTES DEL NACIMIENTO (madre)	
	▪ Indicar tratamiento antirretroviral combinado de alta eficacia que incluya zidovudina *
	▪ Evitar procedimientos invasivos (amniocentesis, amnioscopia)
	▪ Tratar otras infecciones asociadas
DURANTE EL NACIMIENTO (madre)	
	▪ Indicar tratamiento antirretroviral con zidovudina intravenosa †
	▪ Realizar cesárea programada II=
	▪ Retardar al máximo la ruptura artificial de membranas
	▪ Tratar oportunamente la corioamnionitis
	▪ Pinzar y cortar inmediatamente el cordón umbilical (evitar uso de bisturí)
DESPUÉS DEL NACIMIENTO (neonato)	
	▪ Indicar tratamiento antirretroviral con zidovudina ‡
	▪ Sustituir lactancia materna

* Iniciar desde la semana 14-34 de embarazo

† Iniciar 3 horas antes de la cesárea programada

II Preferiblemente a las 38 semanas

= Se podría considerar parto vaginal cuando la carga viral materna es < 1000 copias/ml

‡ Se podría considerar tratamiento antirretroviral combinado en algunas circunstancias

Fuente: Perinatal HIV Guidelines Working Group (43)

Prevención de infecciones asociadas al VIH

En el esquema de inmunizaciones de pacientes con exposición perinatal o con infección VIH confirmada, se incluyen algunas recomendaciones específicas para vacunas vivas, sobre todo en pacientes con alteración inmune.(79,80) Aunque las demás vacunas no tienen contraindicación, hay que considerar que la respuesta inmunogénica puede ser inadecuada cuando existe inmunosupresión, por lo que los pacientes podrían seguir siendo susceptibles, aun cuando hubiesen recibido el esquema recomendado (Cuadro 8).

Las personas que son contactos de pacientes con exposición perinatal o con infección VIH deben ser inmunizados adecuadamente contra varicela, sarampión, rubéola, parotiditis e influenza, para evitar la transmisión de estos microorganismos al paciente. Además, los contactos que requieran vacuna contra polio deberán recibir la vacuna inactivada, la cual no conlleva riesgo de transmisión del virus vacunal. (79,80)

Cuadro 8 Inmunizaciones para pacientes pediátricos con exposición perinatal o infección por VIH

Vacuna contra tuberculosis
<ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda. • Considerar en pacientes que viven en áreas con elevada prevalencia. • Sólo se puede aplicar en pacientes asintomáticos y sin inmunosupresión.
Vacuna contra hepatitis B
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda el esquema usual (iniciar al nacer en casos en que se desconoce el estatus materno). • Los pacientes no vacunados deben recibir el esquema a cualquier edad. • Se requiere la determinación de anticuerpos protectores 1 ó 2 meses del esquema. • Repetir el esquema cuando la respuesta de anticuerpos no es adecuada (<10 mUI/ml).
Vacuna contra polio
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda la vacuna inactivada según esquema usual. • Los pacientes no vacunados deben recibir el esquema con vacuna inactivada acorde a la edad de inicio.
Vacuna contra tétanos-difteria-pertusis
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda el esquema usual. • Los pacientes no vacunados deben recibir el esquema acorde a la edad del inicio.
Vacuna contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda el esquema usual. • Los pacientes < 5 años no vacunados deben recibir el esquema acorde a la edad de inicio. • Los pacientes ≥ 5 años no vacunados deben recibir 1 dosis.
Vacuna contra <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes < 2 años de edad deben recibir el esquema usual con vacuna conjugada. • Los pacientes entre 2 y 5 años no vacunados con el esquema usual: <ul style="list-style-type: none"> * Si recibieron 2 o menos dosis, requieren 2 dosis de vacuna conjugada con intervalo de 6-8 semanas * Si recibieron 3 dosis, requieren una única dosis de vacuna conjugada. • Todos los pacientes ≥ 2 años también deben recibir 1 dosis de vacuna no conjugada, 6-8 semanas después de la última dosis de vacuna conjugada y repetirla 3-5 años después. • Los pacientes ≥ 5 años no vacunados previamente deben recibir 1 dosis de vacuna no conjugada y repetirla 3-5 años después.
Vacuna contra rotavirus
<ul style="list-style-type: none"> • No se recomienda.
Vacuna contra sarampión-rubéola-parotiditis
<ul style="list-style-type: none"> • Se debe indicar en pacientes sin inmunosupresión grave. • Se recomiendan 2 dosis. La primera según esquema usual y la segunda con intervalo de 1 mes. • Los pacientes no vacunados deben recibir el esquema a cualquier edad.
Vacuna contra varicela
<ul style="list-style-type: none"> • Se debe indicar en pacientes sin inmunosupresión grave. • Se recomiendan 2 dosis. La primera según el esquema usual y la segunda con intervalo de 3 meses. • Los pacientes mayores no vacunados deben recibir el esquema a cualquier edad.
Vacuna contra hepatitis A
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda el esquema usual. • Los pacientes no vacunados deben recibir el esquema usual a cualquier edad.
Vacuna contra influenza
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda la vacuna inactivada según esquema usual.

Vacuna contra fiebre amarilla.

- No se recomienda.
- Se debe considerar en pacientes que viven en áreas con elevada incidencia.
- Sólo se puede aplicar en pacientes asintomáticos y sin inmunosupresión.

Vacuna contra *Neisseria meningitidis*

- Se recomienda a partir de los 2 años.

Fuente: American Academy of Pediatrics (79)

Paralelamente a las recomendaciones específicas del esquema vacunal, todos los pacientes con exposición perinatal al VIH deben recibir profilaxis primaria para *Pneumocystis jirovecii* desde la 6ª semana después del nacimiento. Esto se debe a que la neumonía por este patógeno tiene su máxima incidencia en el primer año de vida, (generalmente antes de la confirmación del diagnóstico) y su presencia conlleva un pronóstico desfavorable. Además, el riesgo de esta infección oportunista en pacientes menores de un año, no se relaciona con el nivel de linfocitos T CD4+, ya que puede ocurrir aun con valores dentro del rango considerado normal(81) Como primera opción se recomienda Trimetoprim/Sulfametoxazol (150/750 mg/m²/día cada 12-24 horas 3 veces por semana en días consecutivos o no). La profilaxis podrá ser omitida al excluir la infección por VIH, pero se debe mantener hasta los 12 meses de edad en los pacientes en que sea confirmada. A partir de esa edad la decisión de mantener u omitir la profilaxis deberá basarse en el nivel de dicha subpoblación linfocitaria.

CONSIDERACIONES FINALES

Las estrategias gubernamentales oficiales de la lucha contra el VIH en Venezuela se iniciaron al final de la década de los años 90, cuando el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social (actual MPPS) creó el Programa Nacional de VIH/SIDA.(40) Dentro de sus objetivos fundamentales se encontraban la vigilancia epidemiológica y la implementación de medidas preventivas y terapéuticas. Desde un primer momento se dio prioridad a la prevención de la transmisión vertical, por tanto, además de los medicamentos antirretrovirales, también incluyó el suministro de formulas infantiles, para la sustitución de la lactancia materna.

Aunque la morbilidad y la mortalidad relacionada con el VIH han disminuido significativamente con el tratamiento antirretroviral de alta eficacia, la repercusión sobre la frecuencia de transmisión vertical ha sido menos notoria. En un escenario ideal, las medidas de prevención se deben iniciar durante la gestación (o incluso antes de la concepción). No obstante, en el escenario real del país, un elevado porcentaje de mujeres embarazadas no tiene acceso al control prenatal, y gran parte sólo acude a los centros de salud al final del embarazo o cuando el nacimiento es inminente. La intervención del pediatra en esos momentos es crucial y trascendente, ya que constituye la última oportunidad para evitar una enfermedad crónica de profundo impacto para el paciente, la familia y la sociedad.

REFERENCIAS

1. Luzuriaga K, Sullivan J. Human immunodeficiency viruses. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2008. p. 1143-5.
2. Peter P, Carael M, Weinberg G, Burchett SK. Global Perspectives on human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 1617-35.
3. American Academy of Pediatrics. Human immunodeficiency virus infection. In: Pickering LK, editor. Red book: Report of the committee on infectious diseases. 28th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2009. p. 380-400.
4. Weinberg G, Burchett SK. Pediatric Human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 1819-33.
5. Reitz M, Gallo R. Human immunodeficiency viruses In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 2323-35.
6. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. Infect Dis Clin North Am 2000; 14:809-25.
7. Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. Nat Med 2003; 9:839-43.
8. Pomerantz RJ, Hom DL. Twenty years of therapy for HIV-1 Infection. Nat Med 2003; 8:67-73.
9. Lowenthal E, Millon J, Kline M. Management of HIV infection. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2008. p. 671-7.
10. Tsibris, A, Hirsch M. Antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 1833-53.
11. American Academy of Pediatrics and Canadian Pediatric Society. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus 1 exposed infant. Pediatrics 2004; 114: 497-505.
12. World Health Organization. Report on the global AIDS epidemic 2008. [Online]. [Citado 3 oct 2009]. Disponible en: URL:<http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2009>
13. Calleja J Walker N, Cuchi P, Lazzari S, Ghys PD, Zacarias F. Status of HIV/AIDS epidemic and methods to monitor in Latin America and Caribbean regions. AIDS 2002;16 (Suppl 3):S3-12.
14. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela.

- Programa Nacional VIH/SIDA. [Online] 2008 [Citado 3 octubre 2009]. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve/ms/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=140>
15. Moir S, Connors M, Fauci A. The immunology of human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 1686-702.
 16. Luzuriaga K, Sullivan J. Immunopathogenesis of HIV-1 infection. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2008. p. 646-52.
 17. Shetty A, Maldonado Y. Epidemiology and prevention of HIV infection in children and adolescents. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2008. p. 641-6.
 18. Del Rio C, Curran J. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 1635-1662.
 19. Figueroa L, Figueroa R. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA: informe de 124 pacientes. Bol Med Hosp Infant Mex 2001; 58 (11): 771-9.
 20. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV Infection. February 23, 2009; pp 1-139. [Citado 5 abril 2010] Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/nPediatricGuidelines.pdf>.
 21. Schwarzwald H, Kline M. Diagnosis and clinical manifestations of HIV infection. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2008. p. 652-62.
 22. Kline M. Infectious complications of HIV infection. In: Long S, Pickering L, Prober C, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3rd ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2008. p. 663-71.
 23. Abrams E. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. Pediatr Clin North Am 2000;47(1): 79-108.
 24. Abuzaitoun O, Hanson I. Organ-specific manifestations of HIV disease in children. Pediatr Clin North Am 2000; 47(1): 109-25.
 25. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (RR-12): 1-10.
 26. Siciliano L, López G, García Y, Valery F, Minghetti P, Chacin L, et al. Manifestaciones iniciales de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en pediatría. Arch Ven Puer Ped 2007; 70 (4):113-9.
 27. Dewar R, Goldstein D, Maldarelli F. Diagnosis of Human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 1663-86.
 28. McConnel MS, Byers RH, Frederick T, Peters VB, Dominguez KL, Sukalac T, et al. Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38(4):488-94.
 29. Viani RM, Araneta MR, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality among children with perinatally acquired HIV type I infection receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2004; 39(5):725-31.
 30. Sánchez JM, Ramos JT, Fernández S, González MI, Rojo P, Ferrando P, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 2003;22(10):863-7.
 31. Resino S, Resino R, Micheloud D, Gurbino D, León JA, Ramos JT, et al. Long term effect of highly active antiretroviral therapy in pretreated vertically HIV type-1 infected children: 6 years follow up. Clin Infect Dis 2006; 42(6):862-9.
 32. Selik RM, Lindgren ML. Changes in deaths reported with immunodeficiency virus infections among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. Pediatr Infect Dis J et al. 2003; 22(7):635-41.
 33. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. N Engl J Med 2008; 359:2233-44.
 34. De Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabbiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with HIV-1 infection. Italian register for HIV infection in children and the Italian national AIDS registry. JAMA 2000; 284(2):190-7.
 35. Mofenson L, Taylor AW, Rogers M, Campsmith M, Ruffo NM, Clark J, et al. Achievements in public health. Reduction in perinatal transmission of HIV infection--United States, 1985-2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2006. 55(21):592-7.
 36. Wolf M, Bustamante C, Bidart T, Dabanch J, Diomedi A, Northland R. Impacto de la terapia antiretroviral en la mortalidad de pacientes VIH (+) chilenos: estudios caso-control (MORTAR). Rev Med Chile 2000;128(8):839-45.
 37. Storm DS, Boland MG, Gortmaker SL, He Y, Skurnick J, Howland L, Protease inhibitor combination therapy, severity of illness, and quality of life among children with perinatally acquired HIV-1 infection. Pediatrics 2005; 115(2):173-82.
 38. Gibb DB, Duong T, Tookey PA, Sharland M, Tudor-Williams G, Novelli V, et al. National study of HIV in pregnancy and childhood collaborative HIV pediatric study. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. BMJ 2003; 327:1019-25.
 39. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Menson E, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. Clin Infect Dis 2007; 45(7):918-24.
 40. Suárez JA. Abordaje diagnóstico y tratamiento antirretroviral en el niño infectado con el VIH. En: Guía de normas técnicas para el tratamiento de las infecciones por VIH/SIDA. Venezuela. 1998. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. P. 33-8.
 41. Barouch D, Baden L, Dolin R. Vaccines for human immunodeficiency virus-1 infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. New York (NY): Churchill Livingstone; 2009. p. 1887-95.
 42. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331(18):1173-80.

43. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Public Health Service Task Force Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. April 29, 2009; pp 1-90. [Citado 17 marzo 2010] Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
44. British HIV Association, Children's HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant woman 2008. London: BHIVA;2008. [Citado 17 marzo 2010] Disponible en: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/2008/PregnancyPub.pdf>
45. Mofenson LM. Successes and challenges in the perinatal HIV-1 epidemic in the United States as illustrated by the HIV-1 Serosurvey of childbearing women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(5):422-5.
46. Wortley PM, Lindegren ML, Fleming PL. Successful implementation of perinatal HIV prevention guidelines. A multistate surveillance evaluation. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50(RR-6):17-28.
47. Cooper E R, Charurat M, Mofenson L, Hanson I C, Pitt J, Díaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2002; 29(5):484-94.
48. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla J, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285(16):2083-93.
49. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV-1 transmission: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288(2):189-98.
50. Ioannidis J P, Abrams E J, Ammann A, Bulterys M, Goedert J J, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001; 183(4):539-45.
51. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1996; 335(22):1621-9.
52. Leroy V, Karon JM, Alioum A, Ekpini ER, Meda N, Greenberg AE, et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002; 16(4):631-41.
53. Tuomala R, Watts D, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H, et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):449-73.
54. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003; 362(9387):859-68.
55. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9155):781-8.
56. Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9313):1178-86.
57. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339(20):1409-14.
58. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, et al. (2003) A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187(5): 725-35.
59. Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A, Broadhead RL, Fiscus S, Lema V, et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *Lancet* 2003; 362(9391):1171-7.
60. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, Fiscus SA, Kafulafula G, Nkhoma C, et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(2):202-9.
61. Gray GE, Urban M, Chersich MF, Bolton C, van Niekerk R, Violari A, et al. A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS*, 2005. 19(12):1289-97.
62. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, et al. Short -course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999; 353(9155):773-80.
63. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Cemeau A et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343(14):982-91.
64. Dabis F, Bequet L, Ekouevi D, Viho I, Rouet F, Horo A, et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *AIDS* 2005; 19(3):309-18.
65. Leroy V, Sakarovitch C, Cortina-Borja M, McIntyre J, Coovadia H, Dabis F, et al. Is there a difference in the efficacy of peripartum antiretroviral regimens in reducing mother-to-child transmission of HIV in Africa? *AIDS* 2005; 19(16):1865-75.
66. Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Guay LA, Mwatha A, et al. Resistance after single-dose nevirapine prophylaxis emerges in a high proportion of Malawian newborns. *AIDS* 2005; 19(18):2169-9.
67. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004; 351(3):217-28.
68. Perez H, Vignoles M, Laufer N, Gomez A, Coll P, Lottner J, et al. Low rate of emergence of nevirapine and lamivudine resistance after post-partum interruption of a triple-drug regimen. *Antivir Ther* 2008; 13(1):135-9.
69. Shapiro RL, Thior I, Gilbert PB, Lockman S, Wester C, Smeaton LM, et al. Maternal single-dose nevirapine versus placebo as part of an antiretroviral strategy to prevent mother-

- to-child HIV transmission in Botswana. *AIDS* 2006; 20(9):1281-8.
70. Peters V, Liu KL, Dominguez K, Frederick T, Melville S, Hsu HW, et al. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. *Pediatrics* 2003; 111(5 Part 2):1186-91.
 71. Siciliano L, López MG, Valery F, López D, Navas R, Ramírez S, et al. Fallas en la implementación de medidas de prevención de transmisión vertical de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Arch Ven Puer Ped* 2006; 69(4): 142-8.
 72. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-87.
 73. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353(9158):1035-9.
 74. Read JS, Newell MK. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4): CD005479.
 75. Jamieson DI, Read A, Kourtis A, Durant T, Lampe M, Dominguez K. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(3 Suppl1):S96-100.
 76. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, Thigpen MC, Kafalafula G, Li Q, et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med*, 2008. 359(2):119-29.
 77. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM, Little K, Coutsoodis A, Bennish ML, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* 2007; 369(9567):1107-16.
 78. Coutsoodis A. Breastfeeding and the HIV positive mother: the debate continues. *Early Hum Dev* 2005; 81(1):87-93.
 79. American Academy of Pediatrics (AAP). Immunization in special clinical circumstances: immunocompromised children. In: *Red Book 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases* 28th ed. Elk Grove Village; 2009. p. 68-104.
 80. Siciliano L. Vacunas en pacientes pediátricos inmunocomprometidos. In: Castillo O, Carrizo J editors. *Manual de vacunas*. 1a ed. Caracas: Editorial Panamericana; 2008 p. 169-82.
 81. Centers for Disease Control, National Institutes of Health, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society, American Academy of Pediatrics. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children. [Online]. 20 jun 2008 [Citado 26 octubre 2009]. Disponible en: URL:<http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/Default.aspx?MenuItem=Guidelines>.