Compromiso pulmonar en la infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños

Pablo Brockmann V., Tamara Viviani S. y Anamaría Peña D.

Pulmonary complications in children with human immunodeficiency virus infection

Pulmonary complications in children infected by human immunodeficiency virus (HIV) are common and may be the first manifestation of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The aim of our study was to review pulmonary diseases and complications in pediatric patients with HIV infection in a large tertiary hospital in Santiago, Chile. We performed a retrospective, descriptive analysis of 17 patients with HIV infection controlled at the Hospital Dr. Sótero del Río. Respiratory complications/diseases were: overall pneumonia (n: 14), recurrent pneumonia (n: 10), citomegalovirus associated pneumonia (n: 4), *Pneumocystis jiroveci* associated pneumonia (n: 1) pulmonary tuberculosis (n: 1), lymphoid interstitial pneumonia (n: 3) and chronic pulmonary disease (n: 7). Microorganisms isolated were mostly atypical and frequently associated with severe and chronic pulmonary damage. A high degree of suspicion is required to detect atypical microorganisms promptly, in order to rapidly implement pathogen targeted therapy that could potentially decrease the possibility of sequelae.

Key words: human immunodeficiency virus, children, lung.

Palabras claves: virus de inmunodeficiencia humana, niños, pulmón.

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Departamento de Pediatría (PBV, TVS, APD)

Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile

Unidad de Infecciosos (TVS, APD)

Recibido: 31 de octubre de 2006

Aceptado: 30 de abril de 2007

Correspondencia a:

Pablo Brockmann Veloso

pbrockmann@gmail.com

Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pediatría es producida, fundamentalmente, por la transmisión vertical madre-hijo^{1,2}. La incidencia de la infección en niños se ha incrementado en los últimos años, estimándose que más de tres millones de niños bajo 18 años de edad, están infectados y cuya mayoría vive en África.

La infección por VIH en la edad pediátrica presenta un espectro clínico variable, que va desde niños que permanecen inicialmente asintomáticos, hasta aquellos que desarrollan precozmente el SIDA, con infecciones graves e invasoras que les causan la muerte.

La introducción de la terapia anti-retroviral (TARV) y el uso de profilaxis antimicrobiana ha producido cambios en las manifestaciones de la infección por VIH³⁻⁵. Estudios norteamericanos describen una caída importante en las neumonías producidas por *Pneumocystis jiroveci*, además de un aumento de la expectativa de vida de los niños⁴. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son las infecciones bacterianas recurrentes producidas por microorganismos habituales, siendo las infecciones por agentes atípicos, más tardías y más infrecuentes⁵.

Las complicaciones pulmonares en los niños con SIDA son frecuentes, se describe que afectan a la

mayoría de los pacientes^{6,7}, pudiendo ser la primera manifestación del síndrome en muchos casos⁸. Así, 65% de las patologías que definen la existencia del SIDA son infecciones pulmonares⁹⁻¹⁰. Éstas son la principal causa de morbi-mortalidad en los niños con SIDA en países en desarrollo⁹.

El patrón clínico y los agentes infecciosos causantes de enfermedades pulmonares son distintos que en los adultos³, destacando una menor prevalencia de tuberculosis pulmonar y neoplasias⁸.

En Chile, el Comité Nacional de SIDA Pediátrico (Sociedad Chilena de Pediatría-SOCHIPE) registra a septiembre de 2004 como expuestos a la transmisión vertical, un total acumulado de 871 casos, de los cuales 213 adquirieron la infección por VIH (24,5%)⁶. Según el informe de junio de 2006 del Instituto de Salud Pública, la cifra de expuestos se elevó a 1.047 y la de infectados a 240 niños¹.

El objetivo de nuestro estudio fue revisar las complicaciones y patologías pulmonares que presentan los niños infectados con VIH en nuestro hospital.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, revisando los registros clínicos y antecedentes de los 17

pacientes con diagnóstico de infección con VIH, en control regular en la Unidad de Infecciosos del Hospital Dr. Sótero del Río. El diagnóstico de VIH se realizó de acuerdo a las normas establecidas por el MINSAL⁶. Los pacientes se clasificaron de acuerdo a las categorías CDC 1994¹⁰.

De la ficha clínica de cada paciente se consignó: hospitalizaciones, atenciones ambulatorias produci-

das por enfermedades pulmonares intercurrentes, agentes infecciosos aislados y tratamiento específico, profilaxis antimicrobiana indicada. Se registró el uso de TARV.

La Tabla 1 resume las definiciones de patología pulmonar utilizadas por los autores¹¹. La identificación de los agentes infecciosos se realizó de la siguiente forma: virus respiratorios (virus respiratorio sincicial (VRS), influenza A y B) por IFD, a partir de una muestra de aspirado nasofaríngeo; bacterias habituales (*Streptococcus pneumoniae*) por cultivo de secreción traqueal o lavado broncoalveolar; *Mycobacterium tuberculosis* por baciloscopia y cultivo de expectoración; *Pneumocystis jirovecii* mediante tinción o RPC de lavado broncoalveolar; citomegalovirus (CMV) por cultivo acelerado (*shell vial*) de secreción traqueal o lavado broncoalveolar y *Mycoplasma pneumoniae* por serología (IgM específica).

Los exámenes fueron solicitados de acuerdo con el criterio del médico tratante, se registraron todos los informes de laboratorio encontrados en la ficha de los pacientes incluidos en el estudio.

A todos los pacientes se les realizó una radiografía de tórax, con un plazo máximo tres meses previos al cierre de este estudio.

Resultados

La edad mediana fue de 5 años (rango 6 meses - 11 años), 8 de 17 pacientes correspondían a niñas. La edad promedio de diagnóstico de la infección por VIH fue de 1,8 años (mediana de 1,3 y DS 1,5). El tiempo de seguimiento osciló entre 1,4 y 11,2 años (promedio 6,5 años). La Tabla 2 expresa los datos generales del grupo en el momento de revisarse la ficha clínica, 12 estaban en etapa C (SIDA) y cinco en etapa inmunológica 3, ninguno se encontraba en etapa terminal. La etapa CDC al momento del diagnóstico fue: B1 = 1, B2 = 3, B3 = 1, C1 = 4, C2 = 4 y C3 = 4.

Quince (88%) pacientes estaban con TARV al momento del estudio, los otros dos estaban sin tratamiento por mala adherencia y problemas sociales.

En seis (35%) de los pacientes, el debut de la enfermedad fue por patología pulmonar atípica o grave, la que hizo sospechar la infección por VIH: en dos fue con neumonía por CMV, en uno hubo un síndrome coqueluchoideo por CMV, en otro una neumonía por *P. jirovecii*, en uno, neumonía atípica sin agente identificado y en uno hubo neumonías recurrentes, presuntamente bacterianas.

Previo al diagnóstico de la infección por VIH, 12 (70,6%) del total de los pacientes, habían presentado alguna infección pulmonar. Las patologías registradas

Tabla 1. Definiciones utilizadas

Patología pulmonar	Definición
Neumonía	Manifestación clínica compatible, más cambios radiográficos de consolidación alveolar
Neumonía atípica	Neumonía producida por microorganismos no habituales, confirmados por serología o aislados en expectoración o lavado broncoalveolar
Neumonía a repetición	Dos neumonías en un año, o más de 3 neumonías totales desde el nacimiento
Neumonía intersticial linfóide (NIL)	Patrón intersticial bilateral radiográfico persistente en TAC de tórax
Daño pulmonar crónico (DPC)	Síntomas respiratorios persistentes (tos, dificultad respiratoria) por más de 3 meses, asociado a cambios radiográficos (radiografía o TAC de tórax) persistentes por más de 3 meses
Tuberculosis pulmonar	Identificación por baciloscopia o cultivo de <i>M. tuberculosis</i> , asociado a clínica y radiografía de tórax compatibles

Tabla 2. Datos biodemográficos de los pacientes y etapa evolutiva al diagnóstico de la infección por VIH/SIDA

	Mediana	Rango
Edad (años)	5	0,5-11
Peso (kg)	29,5	10-31
Talla (cm)	124,5	83-139
CD4 /mm ³	617	33-2.488
CD4 %	18,5	1-30
Edad al diagnóstico de infección por VIH (meses)	13	1-84
Tiempo de seguimiento (años)	5,9	2,3-11,2
Clasificación CDC actual (*)	n	%
B1	1	5,9
B2	3	17,6
B3	1	5,9
C1	4	23,5
C2	4	23,5
C3	4	23,5
*(ref 10)

fueron: síndrome bronquial obstructivo (SBO) en seis, SBO a repetición en tres y neumonía en cuatro.

En la Figura 1 se aprecian los diagnósticos de enfermedades pulmonares en los 17 niños durante su evolución, con posterioridad al diagnóstico de la infección por VIH. Las patologías respiratorias que presentaron estos pacientes fueron: neumonía 14, neumonía a repetición 10, neumonía por CMV 4, neumonía por *P. jiroveci* 1, TBC 1, neumonía intersticial linfóide (NIL) 3 y daño pulmonar crónico (DPC) 7. Todos los pacientes tenían estudios radiológicos, las radiografías de tórax más recientes revisadas mostraron: patrón intersticial en 12 (70,6%), atelectasia persistente en 1 (5,9%) y sugerentes de daño pulmonar crónico en 2 (11,8%).

En cuatro (23%) pacientes, todos con diagnóstico clínico de DPC, se registró la realización de una TAC de tórax, dos de ellas fueron informados como sugerentes de NIL y los otros dos compatibles con bronquiectasias. No se presentaron neoplasias en este grupo.

Ocho pacientes habían recibido, en forma intermitente, salbutamol en inhalador, tres pacientes recibieron corticosteroides inhalados por períodos intermitentes, siendo posteriormente suspendidos; dos pacientes tenían indicado montelukast.

El total de hospitalizaciones por causa respiratoria fue de 32, con un promedio para el grupo de 2,2 por año. Veintidós de 32 hospitalizaciones se registraron en los siete pacientes catalogados como DPC. No hubo ingresos a unidades de paciente crítico ni uso de ventilación mecánica de forma aguda, tampoco pacientes oxígeno-dependientes ni requerimiento de ventilación mecánica permanente en el grupo estudiado.

Se identificaron los siguientes agentes infecciosos durante los episodios agudos totales registrados: influenza tipo A en seis, VRS en cinco, CMV en cuatro, *Candida albicans* en dos, *S. pneumoniae* en dos, *M. pneumoniae* en uno, *M. tuberculosis* en uno, influenza tipo B en uno y *P. jiroveci* en un paciente.

No se identificaron agentes colonizantes crónicos en los 11 pacientes a los que se les realizó un cultivo de secreción traqueal.

Quince (88%) de los niños recibían, en forma permanente, profilaxis antimicrobiana: diez cotrimoxazol (CMX), tres ganciclovir y CMX, uno fluconazol y uno aciclovir. Doce recibían inmunoglobulina endovenosa mensual, en 11 indicada por infecciones bacterianas recurrentes y en uno por púrpura trombocitopénica. Quince pacientes habían recibido vacunación anti-neumocócica no conjugada (23 valente), dos, vacunación completa con vacuna anti-neumocócica conjugada (heptavalente) y 16 de 17 vacuna anti-influenza anual.

Figura 1. Enfermedades pulmonares registradas en 17 pacientes.

Conclusiones

Las infecciones pulmonares fueron causa frecuente de morbilidad en esta serie. Destaca una alta tasa de hospitalización por patología pulmonar, siendo las infecciones respiratorias intercurrentes las más frecuentemente registradas. Este dato es concordante con lo publicado en la literatura médica extranjera, describiéndose la neumonía como una de las causas más frecuentes de hospitalización y muerte en países en desarrollo¹²⁻¹³; en los que se ha observado una tendencia a la disminución de las neumonías causadas por agentes atípicos, desde la introducción, en forma amplia, de la TARV y de la profilaxis rutinaria con antimicrobianos³.

En nuestros pacientes, al igual que lo descrito en la literatura médica¹⁴, las manifestaciones pulmonares como forma de presentación de la inmunodeficiencia, fueron neumonías presuntamente bacterianas.

Es destacable que la sospecha de una infección por VIH se produjera por la forma inusual, prolongada y grave de estas patologías. En un paciente, el debut fue por una neumonía por un agente atípico, *P. jiroveci*, el cual cursó con un cuadro grave, acompañado de insuficiencia respiratoria. Nos parece importante destacar que la infección por VIH en tres pacientes se presentó como una infección por CMV. En estos tres niños, la infección por CMV fue muy precoz, antes de los seis meses de edad, incluso en uno de los niños al mes de vida, siendo esto comparable con lo publicado por otros autores^{3,5}.

La evolución posterior al diagnóstico de infección por VIH, se caracterizó en nuestros pacientes por una alta frecuencia de neumonías y neumonías a repetición, lo que es similar a lo antes reportado¹⁴⁻¹⁶.

Destaca la elevada frecuencia de DPC en nuestra serie. La patogenia del DPC en pacientes con infección por VIH es multifactorial, se asocia a NIL, neumonía intersticial inespecífica progresiva e infecciones recurrentes y causantes de secuelas, frecuentemente producidas por agentes atípicos⁷. En nuestra serie, hubo una alta recurrencia de infecciones respiratorias en los seis pacientes con diagnóstico de DPC. Estos niños presentaron la mayor cantidad de hospitalizaciones por enfermedades respiratorias, muy superior a los niños que no tenían DPC. Todos estos pacientes presentaron infecciones por agentes atípicos y neumonía recurrente.

La presencia de NIL en los pacientes con infección por VIH, ha mostrado ser un factor de mal pronóstico, del punto de vista respiratorio⁹. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta enfermedad no están aclarados, se ha implicado a otros virus, como el virus de Epstein Barr, asociados al VIH en su génesis. El patrón radiográfico intersticial característico se produce por un infiltrado linfocitario en las paredes y septos alveolares. Estudios realizados en niños africanos muestran que NIL fue el diagnóstico más frecuente en los niños con síntomas respiratorios catalogados como "crónicos"¹⁷. Los pacientes con este diagnóstico, en nuestra serie, se caracterizaron por presentar exacerbaciones respiratorias frecuentes y broncorrea matinal. Dado que el diagnóstico final de NIL se realiza por anatomía patológica, es probable que exista un sub-diagnóstico de esta entidad, especialmente en la edad pediátrica. Una alta sospecha clínica y la solicitud de imágenes pulmonares, como una TAC de tórax, permitiría identificar, de manera más precoz, a los pacientes con este diagnóstico.

La presencia de infecciones por agentes bacterianos habituales fue mayor que las infecciones por agentes atípicos. Los estudios en los que se ha realizado, rutinariamente, lavado broncoalveolar o traqueal, comprueban que los agentes bacterianos más frecuentes son: *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*^{15,16}, siendo los agentes virales más frecuentemente aislados VRS y CMV. Estudios extranjeros muestran que los niños infectados por el VIH tienen mayor riesgo de desarrollar bronquitis y neumonías por VRS¹⁸.

En nuestra serie, los agentes atípicos identificados son comparables con lo publicado en otros estudios en niños. La neumonía por *P. jiroveci* causaba aproximadamente 40% de las neumonías en la era pre TARV y previo al uso rutinario de profilaxis con CMX¹⁹. Con

posterioridad al inicio masivo de TARV y de la profilaxis con CMX, se redujo la frecuencia de la identificación de este agente etiológico²⁰. La edad más frecuente descrita para la presentación de neumonía por *P. jiroveci* es entre dos y seis meses de edad, con un curso característico, acompañado de insuficiencia respiratoria y eventual *distress* respiratorio progresivo³. El único caso de esta serie se presentó a los seis meses de edad. Esto es similar a lo descrito por otros autores, dado que esta infección se produce frecuentemente en el primer semestre de vida⁵. La profilaxis antimicrobiana recibida de forma regular en nuestros pacientes es consistente con los recomendaciones actuales sobre el uso de CMX para la prevención de la neumonía por *P. jiroveci*⁶.

Los cuatro pacientes con infección por CMV evolucionaron con neumonía y fueron tratados con ganciclovir endovenoso. El uso de profilaxis primaria y secundaria para CMV es un tema discutido, en nuestros pacientes se ha utilizado en forma empírica y regular ganciclovir por vía endovenosa como profilaxis secundaria en aquellos niños que hayan presentado una infección comprobada por este agente. Sólo en un paciente se registró un episodio de reactivación.

Un paciente presentó TBC en nuestro grupo. Estudios extranjeros muestran que la TBC es mayor que en personas no infectadas con VIH, registrándose frecuencias hasta 20 veces la observada en la población general²¹. La TBC es más frecuente en los niños con infección por VIH en países endémicos, como es África sub-sahariana, que en Europa y Norteamérica⁹.

En un estudio chileno recientemente publicado, Chernilo y cols, encontraron un elevado porcentaje de neumonía por *P. jiroveci*, TBC y neoplasias en pacientes adultos hospitalizados²², experiencia muy diferente de las causas de enfermedades pulmonares registradas en esta serie pediátrica.

En el presente estudio, por su carácter retrospectivo, no hubo estandarización de los exámenes efectuados a todos los pacientes, en algunos casos no se efectuó TAC de tórax.

No se incluyó en este estudio a dos pacientes fallecidos con anterioridad al inicio del estudio, uno de ellos por atropello en la vía pública y otro por meningitis bacteriana aguda.

En protocolos prospectivos, en planificación por los autores, se podrá evaluar la función pulmonar a todos los pacientes que estén en condiciones de realizar este tipo de mediciones.

En conclusión, este estudio, a nuestro saber inédito en nuestro país, destaca la frecuente presencia de enfermedades respiratorias en niños con infección por VIH, produciendo morbilidad, uso frecuente de medicamentos, hospitalizaciones y un posible deterioro en

la calidad de vida. El compromiso pulmonar fue progresivo y frecuente en estos pacientes.

Un alto grado de sospecha clínica, que permita reconocer precozmente infecciones respiratorias, asociado a un tratamiento profiláctico regular y adecuado, podría evitar el desarrollo de DPC en los niños con infección por VIH.

Resumen

Las complicaciones pulmonares en niños infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son frecuentes, pudiendo ser la primera manifestación del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). El objetivo de nuestro estudio fue revisar las complicaciones y patologías pulmonares que presentan estos

pacientes, para lo cual se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de 17 pacientes con esta infección, controlados en el Hospital Dr. Sótero del Río. Las patologías respiratorias fueron: neumonía (n: 14), neumonía a repetición (n: 10), neumonía por citomegalovirus (n: 4), neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (n: 1), tuberculosis pulmonar (n: 1), neumonía intersticial linfóide (n: 3) y daño pulmonar crónico (n: 7). En conclusión, una forma frecuente de debut de la infección por VIH es la patología pulmonar. Los agentes suelen ser atípicos y pueden producir infecciones graves y secuelas hasta llegar al daño pulmonar crónico. Un alto grado de sospecha puede permitir detectar las enfermedades respiratorias intercurrentes, tratarlas precozmente y evitar el deterioro posterior.

Referencias

- Informe caso SIDA pediátrico Instituto de Salud Pública. MINSAL, junio 2006.
- Comisión Nacional de SIDA-CONASIDA. Caracterización epidemiológica de la infección por VIH/SIDA en Chile. Diciembre de 2003. Rev Chil Infect 2005; 22: 169-202.
- Graham S M, Gibb D M. HIV disease and respiratory infection in children. Br Med Bull 2002; 61: 131-50.
- Abrams E J. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV disease in children. Pediatr Clin North Am 2000; 47: 79-108.
- Kattan M, Platzker A, Mellins R B, Schluchter M D, Chen X C, Peavy H, et al. Respiratory diseases in the first year of life in children born to HIV-1-infected women. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 267-76.
- Chávez P. Infección por VIH en pediatría. Rev Chil Pediatr 2000; 71: 89-97.
- Sheik S, Madiraju K, Steiner P, Rao M. Bronchiectasis in pediatric AIDS. Chest 1997; 112: 1202-7.
- Beck J, Rosen M, Peavy H. Pulmonary complications of HIV Infection. NHLBI Workshop Summary. Am J Respir Crit Care Med 2000; 164: 2120-6.
- Graham S M. Impact of HIV on childhood respiratory illness: Differences between developing and developed countries. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 462-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1994; 43: 1-17.
- Kattan M. Respiratory Disorders in Pediatric HIV Infection. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, Seventh ed 2006. Chernick V. Editorial Saunders Elsevier. Canada. 578-91.
- Rasmussen Z, Pio A, Enarson P. Case management of childhood pneumonia in developing countries: recent relevant research and current initiatives. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 807-26.
- Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds R J, Wanprapar N, Waranawat N, Punpanich W, et al. Survival, disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. Pediatrics 2002; 110 (2 Pt 1): e25.
- Graham S M, Mtitimila E I, Kamanga H S, Walsh A L, Hart C A, Molyneux M E. The clinical presentation and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia in Malawian children. Lancet 2000; 355: 369-73.
- Zar H, Hanslo D, Tannenbaum E, Klein M, Argent A, Eley B, et al. Aetiology and outcome of pneumonia in human immunodeficiency virus infected children hospitalized in South Africa. Acta Paediatr 2001; 90: 119-25.
- Taylor I K, Coker R J, Clarke J, Moss F M, Nieman R, Evans D J, et al. Pulmonary complications of HIV disease: 10 year retrospective evaluation of yields from bronchoalveolar lavage, 1983-93. Thorax 1995; 50: 1240-5.
- Jeena P M, Coovadia H M, Thula S A, Blythe D, Buckels N J, Chetty R. Persistent and chronic lung disease in HIV-1 infected and uninfected African children. AIDS 1998; 12: 1185-93.
- Madhi S A, Venter M, Madhi A, Petersen M K, Klugman K P. Differing manifestations of respiratory syncytial virus-associated severe lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 164-70.
- Ruffini D D, Madhi S A. The high burden of *Pneumocystis carinii* pneumonia in African HIV-1-infected children hospitalized for severe pneumonia. AIDS 2002; 16: 105-12.
- Gona P, Van Dyke R B, Williams P L, Dankner W M, Chernoff M C, Nachman S A, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. JAMA. 2006; 296: 292-300.
- Schaaf H S, Geldenhuys A, Gie R P, Cotton M F. Culture-positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type-1-infected children. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 599-604.
- Chernilo S, Trujillo S, Kahn M, Paredes M, Echevarría G, Sepúlveda C. Enfermedades pulmonares en pacientes infectados con VIH hospitalizados en el Instituto Nacional del Tórax. Rev Méd Chile 2005; 133: 517-24.