

Manifestaciones de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en el período neonatal

E. Moliner Calderón, C. Fortuny Guasch, T. Sorni Hubrecht, J. Figueras Aloy, R. Jiménez González

Resumen. La infección VIH₁ durante la edad pediátrica puede presentar diferentes formas de evolución. El momento en el que se produce la infección del feto por el VIH₁ sigue sin poder establecerse. Algunos estudios sugieren que una proporción importante de lactantes adquiere la infección durante la gestación, y son estos niños los que presentan una forma clínica más grave que los lactantes que adquieren la infección durante el parto.

Pacientes. Se examinan las manifestaciones clínicas y analíticas de siete recién nacidos con infección VIH₁.

Resultados. Todos los pacientes presentaban alteraciones sugestivas de infección en el momento del nacimiento. Cinco recién nacidos fueron prematuros. Las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas fueron: hepatomegalia (6/7), retraso ponderal (6/7), esplenomegalia (5/7) y linfadenopatías (5/7). Los hallazgos analíticos más constantes fueron: trombopenia e inmunodepresión celular (5/7). El diagnóstico de infección VIH₁ se estableció mediante aislamiento de antígeno p24, reacción en cadena de la polimerasa o cultivo viral en sangre dentro de las primeras 24 horas de vida. La mortalidad en este grupo fue del 70% en el primer año de vida.

Comentarios. Estos resultados sugieren que el momento de la infección por el VIH₁ tuvo lugar intraútero. Este grupo presentó un curso clínico más grave y una rápida progresión de la enfermedad, desarrollando manifestaciones de SIDA dentro del primer mes de vida. Diversos factores maternos pueden contribuir a la infección por VIH₁ intraútero como son las características de la infección VIH₁, el estadio inmunológico, la antigenemia p24, la presencia de anticuerpos anti-VIH₁ neutralizantes y fetales, como la prematuridad, entre otros.

An Esp Pediatr 1996;45:172-176.

Palabras clave: Recién nacido; Infección VIH₁; Transmisión intraútero.

FEATURES IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 IN THE NEWBORN

Summary. Different patterns of disease expression have been found in pediatric HIV₁ infection. The precise timing of vertical transmission of HIV₁ cannot be pinpointed. Some studies suggest that a substantial proportion of infants are infected during gestation are likely to have more extensive infection and thus more accelerated disease that infants who become infected during labor or delivery.

Patients. We examined the clinical manifestations and laboratory findings in seven newborns with HIV₁ infection.

Results. In all patients, have been bound clinical or laboratory features at birth. Five newborn was premature (71.4%). The most common clinical findings in this group was: hepatomegaly (6/7), failure to thrive (6/7), esplenomegaly (5/7) and lymphadenopathies (5/7). The laboratory findings was: trombopeny and celular immunosuppression (5/7). The HIV₁ infection was determined by detection of p24 antigen, chain reaction polymerase or viral cocultive in blood in the first day of live. The mortality in this group was the 70% in the first year of life.

Comments. This results suggest that the timing of HIV₁ infection was intrauter. This group has an accelerated disease course, developing manifestations of AIDS in first month of life and dying earlier. Although, a variety of maternal and fetal factors may contributed to the intrauter infection, for example the characteristics of the mother's infection, immune status, level of HIV₁-neutralizing antibody, p24 antigenemia, prematurity and others.

Key words: Newborn; HIV₁ infection; Intrauter transmission.

Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH₁) está adquiriendo cada vez mayor importancia en nuestro medio. En el niño la vía adquisición más frecuente es la transmisión vertical. Trabajos recientes indican que la infección VIH₁ prenatal se produce en la mayoría de los casos dentro de las últimas 6 semanas del embarazo con mayor riesgo de transmisión del virus en aquellas gestantes que presentan un estadio avanzado de su enfermedad. Se sugiere que entre el 30 y 50% de los niños con infección VIH₁ adquieren la infección intraútero⁽¹⁾. Estos niños expresan una enfermedad de mayor agresividad y mortalidad dentro del primer año de vida que el resto de niños infectados en el momento del parto.

A continuación se analizan las manifestaciones clínicas dentro del período neonatal, que presentaron siete recién nacidos (RN) hijos de madres seropositivas para el VIH₁.

Resultados

Los siete RN forman parte de un estudio prospectivo, iniciado en 1987 hasta junio de 1994, que incluye 290 neonatos hijos de madres con infección VIH₁, nacidos en nuestro hospital.

El diagnóstico de infección por VIH neonatal se realizó mediante el aislamiento del virus en nuestros RN a través de las siguientes técnicas: detección de antígeno p24 en suero (Ag p24), cocultivo viral (CV) o detección de ADNc mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Sección de Neonatología. Unidad Integrada de Pediatría Hospital Clínic-Hospital Casa Maternitat-Hospital de Sant Joan de Déu. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona.

Correspondencia: E. Moliner Calderón. Departamento de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Ctra. de Esplugas, s/n. 08034 Barcelona.

Recibido: Mayo 1995

Aceptado: Mayo 1996

Tabla I Patología perinatal

	Nº casos	(%)
Prematuridad	5/7	71,4
< 31 semanas	3/5	60
31-36 semanas	2/5	40
Sufrimiento fetal agudo	2/7	28,5
Cesárea	2/7	28,5
Hemorragia ventricular	2/7	28,5
Poliglobulia	1/7	14,3
Membrana hialina	1/7	14,3
Anemia hemolítica	1/7	14,3
Cardiopatía congénita*	3/7	42,8

* Ventrículo único, defecto septal, miocardiopatía hipertrofica.

De los siete RN diagnosticados de infección VIH₁ neonatal, cinco (71,4%) eran prematuros, y de éstos, tres (60%) eran prematuros, de edad gestacional inferior a 31 semanas. El parto por cesárea fue practicado en dos de los 7 recién nacidos. La patología perinatal presentada en este grupo no difiere de la del resto de neonatos no infectados, si bien el 42,8% eran portadores de cardiopatía congénita (ventrículo único, defectos septales, miocardiopatía hipertrofica) (Tabla I).

Entre las manifestaciones clínicas sugestivas de infección por VIH₁, destacan hepatomegalia y estancamiento ponderal en seis RN (85,7%), seguidas de esplenomegalia y linfadenopatías en cinco (71,4%) (Tabla II). Las alteraciones analíticas más constantes son trombopenia (67/33) e inmunodepresión celular (cifras de linfocitos CD₄ inferiores a 1.500 cel/mm³), presentes en cinco RN (71,4%) (Tabla III).

Como antecedentes manernos se evaluaron el grado de inmunodepresión, la antigenemia p24, la coinfección por virus de la hepatitis C (VHC) y el estadio de infección VIH₁. Cuatro (57,2%) de las madres tenían cifras de CD₄ entre 400 y 200 células y sólo una (14,3%) tenía cifras inferiores a 200. En cinco (71,4%) madres se detectó antigenemia p24 en suero, y seis de éstas (85,7%) presentaban coinfección por VHC. Cuatro de las madres (57,2%) se encontraban en un estadio III y una (14,3%) en estadio IV de su enfermedad (Tabla IV).

La detección de Ag p24 se practicó en los siete recién nacidos. Esta técnica fue positiva en el 42,8% cuando se realizó dentro de las primeras 24 horas de vida aumentando su sensibilidad a un 71,4% a los 30 días de vida. La utilización de las técnicas de CV y la detección de ADNc mediante PCR no fue posible hasta septiembre de 1992, por lo que su aplicación sólo se practicó en 4 de los 7 RN. Dentro de las primeras 24 horas de vida, en el 75% pudo aislarse el virus mediante CV y en el 100% se detectó material vírico mediante PCR. La sensibilidad del CV aumentó hasta el 100% cuando fue repetida al mes de vida.

La evolución clínica seguida por estos lactantes fue tórpida presentando encefalopatía progresiva, hepatitis e infecciones

Tabla II Manifestaciones clínicas

	Nº casos	(%)
Hepatomegalia	6/7	85,7
Esplenomegalia	5/7	71,4
Linfadenopatías	5/7	71,4
Estancamiento ponderal	6/7	85,7
Púrpura cutánea	2/7	28,5

bacterianas graves y recurrentes en seis (85,7%) de los casos. Tres recién nacidos (42,6%) fueron diagnosticados de infección por citomegalovirus mediante detección de antigenemia y cultivos de sangre y orina positivos frente a dicho virus. Uno de los 7 recién nacidos desarrolló toxoplasmosis diseminada diagnosticada dentro del primer mes de vida. La mortalidad global de este grupo fue del 85,7%, siendo del 71,4% a los 12 meses de vida. Las principales causas de muerte fueron neumonía por *Pneumocystis carinii* en el 50% y sepsis por gramnegativos en el 33,3% restante. Uno de los siete lactantes (16,7%) murió a consecuencia de una muerte súbita. La supervivencia de este grupo según el análisis estadístico de Klappan Meier fue de 8 meses.

Comentarios

La incidencia de infección por VIH₁ en niños se está incrementando como resultado del aumento de mujeres infectadas en edad fértil. La tasa de transmisión maternoinfantil oscila entre el 14 y 39% según las series⁽²⁾, en nuestro centro la tasa de transmisión vertical es del 18%. Los recién nacidos de madres seropositivas pueden presentar signos de infección por VIH₁ o desarrollar SIDA dentro de los primeros meses de vida. El 75% de los niños con infección VIH₁ desarrollan manifestaciones clínicas y analíticas sugestivas de infección antes de los 2 años de vida. Se trata de una enfermedad multisistémica, al igual que en el adulto, y cuyas manifestaciones clínicas en pediatría son extremadamente variadas. Clásicamente se describen dos formas clínicas de presentación de la infección por VIH₁ durante la infancia: la forma precoz, en la que las manifestaciones de la enfermedad aparecen en el lactante entre los 4 y 8 meses de vida, con una esperanza de vida menor de 3 años, y la forma tardía con una evolución lentamente progresiva y en la que las manifestaciones clínicas suelen iniciarse sobre los 3 años de edad.

Infección intraútero

Diversos autores sugieren una infección intraútero del feto por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1, fundamentalmente en aquellos casos en los que existe una aparición precoz de la enfermedad. Este hecho ha sido corroborado por Soeiro y cols.⁽¹⁾, demostrando la presencia de ADN viral en el 30% de los fetos estudiados, entre 11 y 24 semanas de gestación, en mujeres seropositivas que decidieron interrumpir su embarazo. La transmisión puede ocurrir intraútero por paso transplacentario

Tabla III Manifestaciones analíticas

	Nº casos	(%)
Aumento enzimas hepáticas	4/7	57,1
Plaquetopenia (67/33)	5/7	71,4
Inmunodepresión celular (CD ₄ <1.500)	5/7	71,4
Hipergammaglobulinemia neonatal		
IgM	2/7	28,5
IgA	3/7	42,8

de virus libre en sangre o a través de células maternas infectadas. El período de transmisión intraútero no sólo ocurre, como describieron otros autores, en las últimas 6 semanas de gestación, sino que la infección del feto puede producirse durante el segundo trimestre del embarazo, como demuestran en su trabajo al aislar antígenos en tres fetos de 11, 17 y 20 semanas de edad gestacional. Se ha demostrado que no todos los órganos son infectados por el virus con similar tropismo y que la infección de éstos no ocurre de forma simultánea; así, los órganos mayormente infectados en estos fetos son el sistema nervioso central, hígado y pulmones. Por otro lado, la infección por VIH₁ en lactantes infectados intraútero presenta un curso clínico más grave y una progresión más acelerada. Este hecho refleja la inmadurez del sistema inmune y la potencial infección precoz de timo y células inmunes progenitoras, siendo éstas más permisivas para permitir una replicación viral mayor que otras células más diferenciadas⁽³⁾.

Factores asociados a aumento de transmisión vertical de la infección por VIH₁

Se han descrito diversos factores asociados a un mayor riesgo de transmisión maternofetal de la infección por VIH₁. Entre ellos la vía de adquisición materna de la infección, describiéndose⁽⁴⁾ que mujeres infectadas por contagio parenteral presentan un riesgo de transmisión del virus a sus fetos 0,7 veces menor que aquellas en las que el contagio se ha producido por vía heterosexual.

El nivel de inmunodepresión, evaluado mediante el recuento de linfocitos CD₄, los niveles de viremia maternos han sido implicados como factores de riesgo de transmisión maternofetal^(2,4-7). Mujeres con niveles de CD₄ menores de 700 células por mm³ presentan un riesgo de transmisión del 22%, respecto a aquellas cuyos recuentos son mayores a esta cifra (6%)^(7,8). Otros autores difieren en estos resultados, no encontrando asociación significativa entre el grado de inmunodepresión materna y el riesgo de transmisión⁽⁸⁾. Lo mismo sucede con aquellas gestantes que presentan niveles elevados de Ag p24 en sangre, doblando el riesgo de transmisión del virus a sus fetos^(2,4).

Se ha demostrado que recién nacidos pretérmino con edad gestacional inferior a 34 semanas presentan un riesgo de infección por VIH₁ 3,8 veces mayor que los recién nacidos a término. Se han formulado diversas teorías para explicar este hecho.

Tabla IV Antecedentes maternos

	Nº casos	(%)
Estadio infección VIH		
Estadio II	2/7	28,5
Estadio III	4/7	57,2
Estadio IV	1/7	14,3
CD ₄ (cel/mm ³)		
> 400	2/7	28,5
200-400	4/7	57,2
< 200	1/7	14,3
Ag p24	5/7	71,4
Coinfección VHC	6/7	85,7

La primera, al igual que ocurre con otras infecciones congénitas, la infección VIH₁ afectaría el desarrollo del feto desencadenándose el parto. En segundo lugar, estas mujeres son más susceptibles de adquirir otras infecciones interfiriendo en la gestación a dos niveles: aumentando el riesgo de transmisión maternofetal de la inyección VIH₁ y favoreciendo la prematuridad. La progresión de la enfermedad materna que se produce durante el embarazo daría lugar a la infección de la placenta con la consecuente corioamnionitis, infectando al feto y desencadenándose el parto. Por otro lado, los recién nacidos pretérmino son más susceptibles de adquirir la infección VIH₁ por ser inmunológicamente inmaduros^(2,9-11).

La pérdida de anticuerpos neutralizantes maternos se asocia también con mayor riesgo de transmisión de la enfermedad, particularmente determinados anticuerpos antipartículas virales como gp120^(12,13).

Otras características maternas descritas, que se asocian a una mayor transmisión del virus son: factores genéticos, virulencia del virus infectante, coinfección por otros virus o parásitos, así como el estadio materno de la enfermedad. Se ha descrito que aquellas mujeres que contraen la enfermedad durante la gestación y aquellas que se encuentran en un estadio avanzado de su enfermedad, presentan mayor infectividad hacia sus hijos, debido a que en ellas los niveles de viremia son elevados^(2,4).

Manifestaciones clínicas y evolución

Los recién nacidos con infección prenatal por el VIH₁ presentan un curso clínico rápidamente progresivo con elevada mortalidad dentro del primer año de vida. En nuestra serie, todos los recién nacidos mostraban manifestaciones clínicas de infección dentro del primer mes de vida y en algunos de ellos estaban presentes en el momento del nacimiento.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente encontradas en niños infectados son linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, pérdida o estancamiento ponderal, parotiditis, infecciones bacterianas recurrentes, candidiasis oral persistente y encefalopatía. Los niños que desarrollan hepatopatía, cardiopatía, diarrea crónica, estancamiento o pérdida ponderal y candi-

diasis oral persistente, presentan mala evolución clínica y elevada mortalidad. Representan factores de mal pronóstico y de progresión de la enfermedad la encefalopatía progresiva, las infecciones bacterianas graves y recurrentes y la diarrea crónica. Más del 80% de lactantes con infección por VIH₁ presentan manifestaciones clínicas antes de los 18 meses de vida⁽³⁾. Las principales causas de muerte dentro del primer año de vida son la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la citomegalovirus diseminada^(14,15). La mortalidad dentro del primer año es del 9% del total de niños infectados, con un incremento anual del 4%, según datos recogidos en el registro italiano⁽¹⁴⁾, y del 17% según los datos publicados por el Colaborativo Europeo⁽¹⁶⁾.

Los parámetros analíticos que predominan en estos niños son hipergammaglobulinemia e inmunodepresión celular. Otras alteraciones analíticas encontradas en estos niños son la elevación de enzimas hepáticas, la anemia, la plaquetopenia y el incremento de reactantes de fase aguda como la neopterina y la β_2 -microglobulina y de algunas citoquinas como el α -TNF. El 77% de los lactantes infectados de menos de 6 meses presentan hipergammaglobulinemia, siendo el parámetro analítico de mayor sensibilidad, con una especificidad del 99%⁽²⁾. Recuentos de linfocitos CD₄ menores del 21% se correlacionan con elevada mortalidad dentro de los dos primeros años de vida y se asocian a infección VIH₁ durante la gestación^(2,3,5). Este riesgo se incrementa si existen niveles elevados de viremia en plasma. Estos parámetros deben ser utilizados como marcadores de progresión de la infección VIH₁ y valorados para evaluar la actitud terapéutica.

La presencia de cultivos virales, la detección de ARN viral mediante PCR y el antígeno p24 positivos aislados dentro de las primeras 24 horas de vida, son definitorios de forma empírica de infección VIH₁ intraútero⁽³⁾.

Intervenciones relacionadas con la disminución de la transmisión maternoinfantil del VIH₁

Diversas intervenciones terapéuticas han sido ensayadas para disminuir la tasa de transmisión vertical de la infección VIH₁. Entre el 50 y el 70% de la infección pediátrica perinatal tiene lugar durante el parto. Goedert y cols. sugieren que el lavado vaginal con antisépticos tipo clorhexidina, reduciría de forma significativa el contagio del recién nacido a su paso por el canal del parto⁽¹⁷⁾. Otros autores, proponen la inmunización pasiva con gammaglobulina, basándose en el papel protector que ejercen los anticuerpos neutralizantes al bloquear los antígenos virales^(14,18). Se ha observado que recién nacidos por cesárea presentan menor riesgo de adquirir la infección, y se recomienda en aquellos recién nacidos pretérminos de menos de 34 semanas de edad gestacional⁽⁴⁾.

Algunos estudios demuestran que el tratamiento antirretroviral con zidovudina, antes y durante el parto, en mujeres embarazadas seropositivas con recuentos de linfocitos CD₄ superiores a 200, y en sus recién nacidos durante las primeras semanas de vida, disminuye la tasa de transmisión maternoinfantil de un 22% hasta el 8,5% respecto a aquellas mujeres que no

recibieron tratamiento. Los posibles efectos teratogénos del tratamiento con zidovudina no han sido demostrados y la incidencia de malformaciones no difiere de la del resto de la población. Los posibles efectos tóxicos sobre el recién nacido son mínimos, siendo el más importante la disminución de los niveles de hemoglobina que se recuperan rápidamente al suprimir el tratamiento⁽²⁰⁾.

Conclusiones

La infección por VIH neonatal representa otra forma de presentación clínica de la enfermedad, que se produce en el 12% de los niños infectados en nuestro centro. Se asocia con factores maternos que incrementan la transmisión de la infección por VIH₁ como recuentos de linfocitos CD₄ inferiores a 400 y antigenemia p24. La prematuridad se presenta en dos tercios de los casos, con mayor incidencia de infección cuanto menor es la edad gestacional del recién nacido. La detección de material viral es posible dentro de las primeras 24 horas de vida indicando infección y período de incubación o latencia intraútero.

El curso clínico es grave y rápidamente progresivo con manifestaciones clínicas y analíticas presentes en todos los recién nacidos. Los hallazgos clínicos más constantes son la hepatoesplenomegalia, adenopatías generalizadas y estancamiento ponderal, presentándose dentro de los primeros 15 días de vida. Las principales alteraciones analíticas son la inmunodeficiencia celular y la plaquetopenia, presentes ya desde el nacimiento. La enfermedad presenta una evolución fulminante a pesar del tratamiento antirretroviral. Existe una elevada incidencia de infecciones oportunistas, principalmente las originadas por *Pneumocystis carinii* y citomegalovirus. La encefalopatía progresiva y la hepatitis son comunes. En la mayor parte de los casos la muerte se produce como consecuencia de infecciones oportunistas. La mortalidad dentro del primer año de vida es del 70%, con una supervivencia media de 8 meses.

Bibliografía

- 1 Soeiro R, Rubinstein A, William K y cols. Materno-fetal transmission of AIDS: frequency of human immunodeficiency virus type 1 nucleic acid sequences in human fetal DNA. *J Infect Dis* 1992;**166**:699-703.
- 2 Newell ML, Peckham C. Risk factors for vertical transmission of HIV-1 and early markers of HIV-1 infection in children. *AIDS* 1993;**7**:591-597.
- 3 Pizzo PA, Wilfert CM. Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1995;**8**:30-44.
- 4 European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992;**339**:1007-1012.
- 5 Scarlatti G, Lombardi V, Plebani A y cols. Polymerase chain reaction, virus isolation and antigen assay in HIV-1-antibody-positive mothers and their children. *AIDS* 1991;**5**:1173-1178.
- 6 European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection. *Lancet* 1988;**ii**:1039-1042.
- 7 Blanche S, Rouzioux C, Guihard ML y cols. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1989;**320**:1643-1648.

- 8 Goedert JJ, Méndez H, Drummond JE y cols. Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1: association with prematurity or low anti-gp120. *Lancet* 1989;**ii**:1351-1354.
- 9 Hobbs JR, Davis JA. Serum gamma-globulin levels and gestational age in premature babies. *Lancet* 1967;**i**:757-759.
- 10 Ballou M, Cates KL, Rowe JC y cols. Development of the immune system in very low birthweight premature infants: concentration of plasma immunoglobulins and pattern of infection. *Pediatr Res* 1986;**20**:899-903.
- 11 Fallon J, Pizz P. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. En: Remington JS, Klein JO (dirs). Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 3ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990;306-324.
- 12 Rossi P, Moschese V, Broliden PA y cols. Presence of maternal antibodies to human immunodeficiency virus-1-envelope glycoprotein gp120 epitopes correlates with the uninfected status of children born to seropositive mothers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;**86**:8055-8058.
- 13 Devash Y, Calvelli TA, Wood DG y cols. Vertical transmission of the human immunodeficiency virus is correlated with the absence of high affinity/avidity maternal antibodies to the gp120 principal neutralizing domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;**87**:3445-3449.
- 14 Tovo PA, Martino M, Gabiano C y cols. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet* 1993;**339**:1249-1253.
- 15 Hauger SB. Approach to the pediatric patient with HIV infection and pulmonary symptoms. *J Pediatr* 1991;**119**:25-33.
- 16 European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991;**337**:253-260.
- 17 Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI y cols. High risk of infection with human immunodeficiency virus type 1 for first-born, vaginally delivered twins. *Lancet* 1992;**339**:1471-1475.
- 18 Mofenson LM, Burns DN. Passive immunization to prevent mother-infant transmission of human immunodeficiency virus: current issues and future directions. *Pediatr Infect Dis J* 1991;**10**:456-462.
- 19 Connor EM, Sperling RS, Gelber R y cols. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;**331**:1173-1180.