

OPORTUNIDADES PERDIDAS PARA LA PREVENCIÓN Y EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA INFECCIÓN POR HIV EN NIÑOS

Dres. R. Bologna*, S. Ruvinsky*, D. Mecikovsky*, M. Desai**, A. Osinaga**, L. Sen*

RESUMEN

La transmisión vertical es el modo de adquisición más frecuente de la infección HIV en los niños. Desde el año 1997 se encuentra en vigencia en nuestro país el programa de prevención de la transmisión perinatal. Con el objetivo de analizar las características de los niños con diagnóstico reciente de infección HIV y evaluar factores relacionados con el fallo de la prevención realizamos el presente estudio. Estudio retrospectivo. Población: niños expuestos al virus HIV en forma vertical que concurren al hospital para descartar el diagnóstico. Período enero 2002- julio 2003. Se analizaron los datos demográficos, estadio clínico - inmunológico, lugar de procedencia y antecedentes maternos. Se incluyeron 222 niños, en 64 de ellos se confirmó la infección. La edad en el momento del diagnóstico fue de 38 meses (mediana) en los niños con infección HIV versus 2 meses en aquéllos no infectados. El 64% de los niños infectados nació en el período 1998-2003, luego de la incorporación de las recomendaciones para la prevención de la transmisión vertical y tuvieron en promedio 1.6 internaciones previas con diagnósticos relacionados con la infección HIV. El 78 % de las madres infectadas recibió atención prenatal. Sin embargo, sólo el 18% de las madres de niños infectados conocía el diagnóstico de HIV en el embarazo. Se observó que 27/64 (42%) de los niños infectados se encontraban en un estadio clínico o inmunológico avanzado en el momento del diagnóstico. El diagnóstico en los niños fue tardío aunque tenían internaciones previas por enfermedades relacionadas al HIV. Es fundamental: implementar acciones para optimizar el programa de prevención de transmisión vertical y mejorar la sospecha diagnóstica de infección HIV en pediatría.

Palabras clave: infección HIV, transmisión vertical.

Medicina Infantil 2004; XI: 268 - 272.

INTRODUCCION

La vía vertical es el modo de transmisión más frecuente en los niños infectados por el virus HIV¹. Se estima que cada día alrededor de 1900 niños

ABSTRACT

Vertical transmission is the most common way of transmission in children infected with HIV- 1. Since 1997, the Program for Perinatal HIV Prevention has been introduced in Argentina. The aim of this study was to analyze characteristics of children perinatally exposed to HIV - 1 and evaluate factors associated with the failure of prevention. This was a retrospective study. The population included were children perinatally exposed to HIV - 1 followed at the Garrahan Hospital to rule out the diagnosis. Two hundred and twenty two children were included, in 64 of them HIV - 1 infection was confirmed. The age at diagnosis was 38 months in infected children compared to 2 months in those non- infected. Sixty-four percent of newly diagnosed HIV-infected children was born after 1997, when recommendations for the prevention of vertical transmission were introduced in Argentina. They had the antecedent of 1.6 admissions (average) with HIV-related diagnosis. Seventy eight percent of mothers received prenatal control, but only 18% of those of HIV - 1 infected children received the diagnosis during the pregnancy. Forty two percent of children presented an advanced clinical or immunologic stage at the time of diagnosis. In conclusion, the vertical transmission prevention program must be optimized and HIV - 1 infection suspicion in children should be improved.

Key words: HIV-1 infection, perinatal transmission children

Medicina Infantil 2004; XI: 268 - 272.

adquieren la infección durante el embarazo, el parto o a través de lactancia. Lastas de prevalencia de la infección HIV en embarazadas varían de 0 a 0.5% en Estados Unidos y Europa, 1 a 5% en Latinoamérica y del 35 a 40% en África Subsahariana². En Argentina se calcula una mediana de 0.9% con un rango de 0.3 a 1.2%, relacionado con la región que se considere. En Latinoamérica y el Caribe se calcula que viven alrededor de 65.000 niños infectados. La administración de an-

* Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan Buenos Aires.

** Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA.

Recibido: 22/10/04 - Aceptado: 11/11/04

Correspondencia: Dra. R. Bologna.

Combate de Los Pozos 1881 (1245) Buenos Aires.

epidinfo@garrahan.gov.ar

tirretrovirales en el embarazo, durante el parto y en el recién nacido ha demostrado una reducción significativa en la transmisión del virus HIV de la madre al niño³. En nuestro país se introdujo en el año 1997 la "Norma Nacional de SIDA en Perinatología" que incluye la obligatoriedad de ofrecer a todas las embarazadas la serología para HIV previo asesoramiento y consentimiento informado y la administración de tratamientos antirretrovirales a las mujeres infectadas⁴. A partir de ese año se registra un descenso en la curva de casos de SIDA en menores de 13 años que probablemente responda a la aplicación de esta norma y al tratamiento antirretroviral temprano de los niños infectados. No obstante los progresos realizados, aún se detecta un número importante de nuevos casos de infección HIV en niños. Trabajos recientes muestran que los obstáculos hallados para la prevención incluyen la falta de control adecuado del embarazo, la ausencia del ofrecimiento de la serología para HIV en forma sistemática, la devolución inadecuada de los resultados y las dificultades en la administración de los tratamientos antirretrovirales^{5,6}.

Con el objetivo de analizar las características de los niños con diagnóstico reciente de infección HIV y compararlos con niños expuestos durante el embarazo pero que resultaron negativos, se evaluaron en forma retrospectiva los antecedentes de los niños que concurren al hospital para descartar la infección HIV.

MATERIALES Y METODOS

Se trata de un estudio retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes evaluando los datos demográficos, el estadio clínico e inmunológico según la clasificación del CDC⁷ en el momento de la evaluación inicial, lugar de procedencia, año de nacimiento y antecedentes maternos de atención prenatal, tiempo de diagnóstico de HIV, uso de antirretrovirales previo al parto y tipo de parto.

Población en estudio: todos los niños nacidos de madres con infección HIV que concurren al hospital para descartar el diagnóstico de infección HIV desde Enero de 2002 a Julio de 2003 más aquellos que se presentaron con signos o síntomas que llevaron a la sospecha diagnóstica de infección HIV durante el mismo período.

Se consideró "infectado" a aquel niño que presentaba dos o más pruebas virológicas en los menores de 18 meses o una prueba confirmatoria de Westem blot en los mayores de 18 meses, acorde a la definición del CDC.

Lugar: Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Análisis de los datos: se realizó un análisis comparativo de los niños con documentación de infección HIV versus los no-infectados.

Se utilizó el Software STATISTIX versión 8 y se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de p fue menor de 0.05.

RESULTADOS

Se incluyeron 222 niños, en 64 de ellos se confirmó la infección y en 158 se descartó la misma. Como se observa en la Tabla 1 el promedio de edad en el momento del diagnóstico fue de 45 meses (mediana: 38 meses) en el grupo de niños infectados, mientras que en el grupo sin infección fue de 6 meses (mediana: 2 meses). Con respecto al año de nacimiento en el grupo de pacientes con infección HIV se documentó que 36% (23 pacientes) nació entre los años 1990-1997, mientras que el 64% (41 pacientes) nació entre los años 1998-2003, luego de la introducción de la "Norma Nacional de SIDA en Perinatología" en la Argentina.

TABLA 1: CARACTERISTICAS DE LOS NIÑOS.

	HIV +(N:64)	HIV - (N:158)	p
- Edad al diagnóstico (x,m) mediana (m)	42 38	6 2	
- Sexo			N.S.
Femenino	29	78	
Masculino	35	80	
- Procedencia			N.S.
Conurbano	50 (76%)	92 (58%)	
Ciudad de Bs. As	11 (16%)	54 (34%)	
Otros	3 (8%)	12 (8%)	
- Año de nacimiento			
1990-1997	23 (36%)	4 (3%)	
1998-2003	41 (64%)	154 (97%)	
- Internaciones previas (x)	1.6	0.2	

El análisis de la procedencia muestra que aproximadamente el 80% de los niños infectados procede del conurbano bonaerense versus 58 % de los niños no infectados.

Respecto de los antecedentes maternos, según se observa en la Tabla 2, el 69% de las madres de niños infectados tuvo atención prenatal versus el 88% de las madres de niños no infectados (p = 0.001). El diagnóstico de infección HIV materno se conoció en el período prenatal sólo en el 18% de las madres de niños infectados en comparación con 87% de aquéllas de los niños no infectados. A su vez, en el primer grupo se realizó diagnóstico de la infección en el período postnatal en 40 (62%) y en 13 (20%) permanecía desconocido en el momento que el niño fue evaluado para descartar la infección.

Con relación al tipo de parto, en coincidencia con la ausencia de diagnóstico prenatal de infección HIV, sólo 17% de las madres de niños infectados fue sometida a operación cesárea versus 72% de las madres de niños no infectados (p<0.001).

El 55% (N: 36) de los niños infectados fue amantado en comparación con el 9% (N: 15) de los niños no infectados (p< 0.0001).

TABLA 2: ANTECEDENTES MATERNOS.

	Infección HIV del hijo				P
	HIV+		HIV-		
- Tipo de antecedente	N	%	N	%	
- Atención prenatal	44	(69)	139	(88)	0.001
Sin atención	10	(16)	15	(9)	
Desconocida	10	(15)	4	(3)	
- Diagnóstico de Inf. HIV					0.001
Prenatal	11	(18)	138	(87)	
Postnatal	40	(62)	15	(9)	
Desconocido	13	(20)	5	(4)	
- Tipo de parto					0.001
Vaginal	51	(80)	36	(23)	
Cesárea	11	(17)	114	(72)	
Desconocido	2	(3)	8	(5)	
- Lactancia	36	(55)	5	(9)	0.001

El análisis de los motivos de consulta más frecuentes en el grupo de niños con infección HIV (Figura 1) muestra la presencia de poliadenopatías generalizadas, infecciones respiratorias recurrentes, hepato y/o esplenomegalia, dermatitis y diarrea crónica. A su vez se documentó que este grupo de niños tuvo una media de 1.6 internaciones previas al diagnóstico de infección HIV por complicaciones relacionadas con la misma.

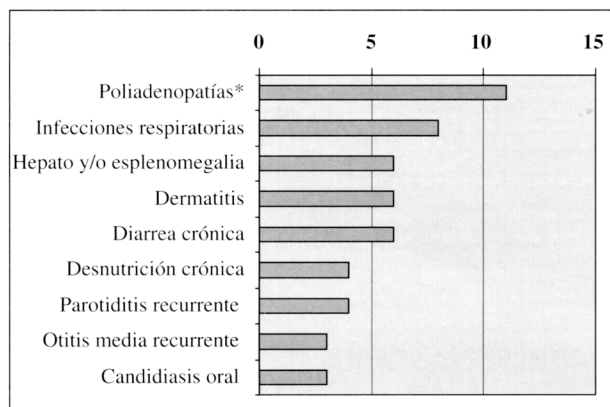


Figura 1: Motivos de consulta en niños con infección HIV que condicionaron el pedido de estudios diagnósticos de HIV.

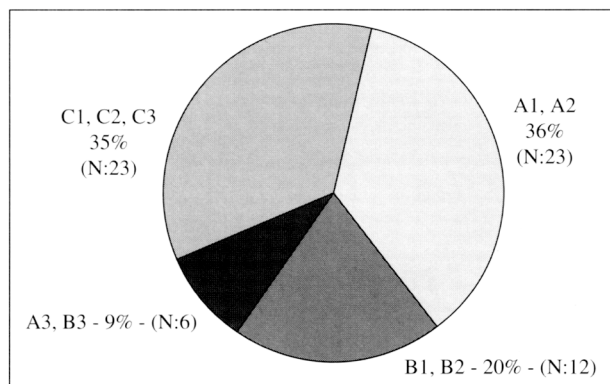


Figura 2: Estadío clínico inmunológico en niños con infección HIV (N: 64).

En la Figura 2 se detallan los estadios clínicos e inmunológicos de los niños con infección HIV según la clasificación del CDC. En ella se observa que 27 de los 64 niños (42%) infectados se encontraban en un estadio clínico o inmunológico avanzado en el momento del diagnóstico.

DISCUSION

Los primeros casos de SIDA en niños diagnosticados en Argentina ocurrieron en el año 1986. Desde ese momento hasta octubre del año 2003, se han informado, en forma acumulativa, 1729 casos en niños menores de 13 años⁸.

En los últimos años se ha observado un descenso en la curva de casos de SIDA en niños, probablemente secundario al uso de antirretrovirales en forma temprana y el éxito de la prevención de la transmisión vertical en algunas regiones del país, como la Ciudad de Buenos Aires y Rosario.

La prevención de la transmisión vertical de la infección HIV es un objetivo de la salud pública en todo el mundo. En el año 1994, en el estudio PACTG 076 se demostró una reducción del 67% de dicha transmisión con el uso de AZT en el embarazo, en el parto y en el recién nacido. Desde el año siguiente, dicha estrategia se incorporó a las recomendaciones de manejo de la embarazada⁹. En nuestro país dichas recomendaciones se incorporaron en el año 1997 en la "Norma Nacional de SIDA en Perinatología". En el año 2001 se incorporó la obligatoriedad de ofrecer a todas las embarazadas la serología para HIV previo consentimiento informado.

A partir del año 2000 se demostró en diferentes estudios que el tratamiento antirretroviral combinado es más eficaz para la prevención de la transmisión obteniéndose tasas cercanas al 1 % con dicha estrategia, y en la actualidad se recomienda dicho tratamiento en toda embarazada con diagnóstico de infección HIV^{10,11,12,13}. A su vez, en la actualización de las recomendaciones de prevención de la transmisión perinatal del Ministerio de Salud de la Nación del año 2002 se incorporó la indicación de cesárea en aquellas embarazadas con carga viral mayor de 1000 copias/ ml en la semana 36 de embarazo⁴.

No obstante los progresos demostrados, aún detectamos un número importante de niños con nuevo diagnóstico de infección. En los 18 meses analizados, 222 niños expuestos fueron traídos a la consulta para descartar la infección y se confirmó la infección en 64 de ellos. Según la referencia materna, el 78% recibió atención en el embarazo. El análisis de las características de estos niños puede ayudar a determinar las posibles razones del fallo de la prevención.

El elevado porcentaje (64%) de niños nacidos con posterioridad a la incorporación en la normativa perinatal del estudio de la infección HIV durante el embarazo, expresa un déficit en el programa de prevención de la transmisión vertical. Dado que la mayoría de las

mujeres infectadas con HIV no presentan otros factores de riesgo fuera del hecho de ser sexualmente activas³ y con frecuencia, no tienen conocimiento de su estado serológico, el "screening" universal en el embarazo es la única manera a través de la cual pueden identificarse. Hay evidencias que muestran que la mayoría de las mujeres acepta el estudio de HIV en el embarazo^{14,15}.

Para lograr la prevención de la transmisión vertical de la infección HIV, es necesario que se realice la serología de toda mujer embarazada y aquellas que resulten infectadas reciban tratamiento antirretroviral como profilaxis, durante el embarazo y el parto así como el recién nacido durante las primeras seis semanas de vida.

Para que se cumpliera el primer paso, la embarazada debe concurrir a realizar el control prenatal. Según nuestros resultados, aproximadamente el 16% de las madres de los niños expuestos no recibieron atención prenatal y se presentaron en el momento del parto. Estos valores duplican los referidos por el "Pediatric Spectrum of HIV Disease Cohort de Estados Unidos", que refiere que el 92% de las embarazadas con infección HIV concurren a control prenatal. A su vez se diferencian de los datos presentados por los organismos oficiales, que revelan que el 96% de las embarazadas de nuestro país realizó algún control prenatal. Es posible que nuestras cifras reflejen la situación de poblaciones de muy escasos recursos y alto riesgo con dificultades para atravesar las barreras para el acceso a la atención¹⁷.

Existen evidencias que muestran que la aceptación del estudio para HIV en el embarazo es mayor del 95%¹⁴, por lo cual no parece probable que la causa de la ausencia de estudio serológico fuera la negativa a la realización del estudio por parte de la embarazada. Algunos de los motivos informados en otros estudios⁶ incluyen la necesidad de "percepción" por parte del obstetra de la presencia de factores de alto riesgo de infección HIV en las pacientes para solicitar el estudio. Dichos factores, como presencia de drogadicción, promiscuidad sexual, entre otros, con frecuencia están ausentes en esta población. Otros motivos posibles pueden ser la falta de capacitación necesaria para asesorar a la embarazada acerca del significado del estudio de HIV, la implicancia para su salud y el bebé por nacer y las medidas a implementar para prevenir la transmisión de la infección⁶. Es posible que el estudio de HIV haya sido hecho en algunas madres pero haya pasado desapercibido por el asesoramiento inadecuado en el pedido del mismo.

Los pasos finales de la prevención de la transmisión incluyen la aceptación del tratamiento con antirretrovirales y la adherencia del mismo. La experiencia ha mostrado que la mayoría de las embarazadas aceptan el tratamiento cuando conocen el diagnóstico de la infección. El costo no significa en nuestro país una barrera, ya que dichas drogas son provistas en

forma gratuita.

Aún en la situación de la concurrencia al hospital en el momento del parto, existe posibilidad de implementar acciones de prevención. La existencia de pruebas diagnósticas rápidas permiten la detección de la infección en el momento del parto y la implementación de los componentes de prevención intraparto, en el recién nacido expuesto y la contraindicación de la lactancia^{18,19}.

La pérdida de oportunidad de detección temprana ocurrió no sólo durante el embarazo sino también en el momento del parto, como se observó en 40 (62%) de las madres de niños infectados. Un efecto secundario de la ausencia de diagnóstico de la infección en el embarazo es que el recién nacido reciba alimentación materna, lo cual aumenta el riesgo de infección²⁰.

Otro aspecto que surge del análisis de los datos de los niños infectados es el retraso en el diagnóstico (mediana de edad: 38 meses), considerando el número de consultas previas e incluso, internaciones con síntomas o signos relacionados con la infección HIV.

En el momento del diagnóstico, aproximadamente la mitad de los niños infectados se encontrarla en un estadio clínico (B ó C) o inmunológico (estadio 3) avanzado, lo cual implica un pronóstico más reservado.

Si bien existen variaciones en la presentación y en el tipo de síntomas de los niños con infección HIV, el promedio de edad descripto de aparición de los síntomas es de 17 meses²¹. Aún dentro del grupo infectado por la vía vertical existen diferencias en la aparición de los síntomas, con un grupo que presenta la enfermedad en los primeros meses de vida (mediana: 4 meses) mientras que en el resto es mucho más tardío (mediana 4.8 años)^{22,23}. La causa de estas diferencias no se conocen con exactitud pero es probable que dependan del momento de la infección, infecciones asociadas, el fenotipo viral o respuestas inmunológicas específicas^{24,25}.

Las manifestaciones de la infección pueden ser el resultado de la acción directa del virus o secundarias a la inmunodeficiencia complicada por infecciones oportunistas y neoplasias.

La forma de presentación más frecuente en Pediatría es con infecciones asociadas a microorganismos frecuentes en los primeros años de vida. La incorporación del tratamiento antirretroviral en forma temprana retrasa la aparición de complicaciones y mejora en forma significativa la sobrevida de los niños infectados²⁶. El diagnóstico tardío de la infección HIV en los niños conduce a la pérdida de la oportunidad de la institución temprana del tratamiento y la consecuente mejor evolución.

Sobre la base de nuestros datos, concluimos que es fundamental implementar acciones para optimizar el programa de prevención de la transmisión vertical. A su vez, es necesario mejorar la sospecha diagnóstica en el personal de salud de manera que pueda instituirse en forma temprana el tratamiento antirretro viral.

RECONOCIMIENTOS

Este estudio ha sido parcialmente financiado a través del Fogarty Internacional Training Program.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention: HIV/AIDS Surveillance Report 1999; 11 (1): 1-24.
- Report on the global HIV/AIDS epidemic. UNAIDS (December 2003).
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R. et al: Reduction of maternal - infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-1180.
- Ministerio de Salud de la Nación. Recomendaciones para la prevención de la transmisión perinatal del VIH. Junio 2002. www.lusida.org.
- Peters V., Lin Kai-Lih, Dominquez K. et al. Missed opportunities for perinatal HIV Prevention Among HIV- exposed infants born 1996-2000, *Pediatrics Spectrum of HIV Disease Cohort*. *Pediatrics* 2003, 111(5): 1186-1191.
- Bitrium A, King S., Armesan C., Read S. Failure to prevent perinatal HIV infection *CMAJ*, April 2, 2002; 166 (7): 904-906.
- Centre for Disease Control and Prevention 1994. Revised Classification System for human Immunodeficiency virus infection in children less than 13 years. *MMWR* 1994; 43(12): 1 -10.
- Boletín sobre el SIDA en Argentina Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS. Octubre 2003
- US Public Health Service Recommendation on the Use of Zidovudine to reduce perinatal transmission of Human Immunodeficiency Virus. *MMWR Recomm Rep* 1994;41(11):1-20.
- Cooper E, Charurat M, Mofenson L, et al. Combination antiretroviral strategies for treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J. Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):484-494.
- Watts H. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med* 2002; 346: 1879-1891.
- CDC and Prevention. US Public Health Service recommendation for HIV counseling and voluntary testing for pregnant women, *MMWR* 2002; 51 (18): 1-38.
- Wang C., Celium C. Prevention of HIV. In: *A Guide to the Clinical Care of Women with HIV*. 2001; 41-75.
- O'Connor KS, Mc Donald SE. Aiming for Zero: preventing mother-to Child transmission of HIV. *CMAJ*. 2002; 166(7): 909-910.
- Gruslin A., Salvator A., Dekker M., Minard - de Varennes D., Eason E. Prenatal HIV Screening in a Tertiary Care Center. *Can J Public Health* 2001; 92: 255-258
- Encuesta de Desarrollo Social, SIEMPRO - INDEC, 1999.
- Unidad Coordinadora Ejecutiva de Programas Materno- infantiles y nutricionales. La salud de las madres, los niños y las niñas: una apuesta por la vida. Ministerio de Salud, 2000.
- Lallemant M., Jourdain G., LeCoeur S. et al, Single dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother to child transmission of HIV., in Thailand, *N. Eng J Med* 2004: 351: 217-228.
- Mc Intyre J., Martison N. Acidition of short course combivir to single dose virmune for prevention of mother to child transmission (MCTT) of HIV, significantly decrease the subsequent development of maternal NNRT resistant virus, XV International AIDS Conference, Bangkok, 2004:11-16.
- Nduati R, John G, Mbori Ngacha D, et al. Effect of breast-feeding and formula feeding on transmission of HIV -1: A randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1167-1174.
- Rogers M., Thomas P, Starcher ET et al. AIDS in children: Reports of the CDC National Surveillance 1982-1985. *Pediatrics* 1987;79: 10081014.
- Anger I., Thomas P., De Gruttola V et al. Incubation periods for pediatric AIDS patient. *Nature* 1988; 336: 575-577.
- Bologna R. La infección por HIV en pediatría. En: "Sida y enfermedades asociadas". Eds Benetucci J. 2001.
- Mangano A. González E., Dhanda R., Ahuia S., Dolan M., Bologna R., Sen L. Concordance between the CC chemokine receptor genetic determinants that altered risks of transmission and disease progression in children exposed perinatally to Human immunodeficiency Virus. *J Infect Dis* 2001; 183: 1574-1585.
- Kopka J., Batalla M., Mangano A., Mecikovsky D., Bologna R., Sen L. Relevance of viral phenotype in the early AIDS outcome of pediatric HIV-1 primary infection. *Pediatr Res*. 2002; 52: 475-480.
- Viani R., Araneta M. R., Deville J., and Spector S. Decrease in hospitalizations and Mortality Rates among Children with Perinatally Acquired HIV Type 1 Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases Journal* 2004; 39: 725-731,