

Hospitalizaciones en niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana

Dr. Jorge Quian¹

Dra. Virginia González²

Dra. Cecilia Galíndez³

Dra. Stella Gutiérrez⁴

¹ Profesor Agregado de Pediatría. Director del Centro Nacional de Referencia Obstétrico-Pediátrico VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

² Pediatra del Centro Obstétrico Nacional de Referencia VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

³ Pediatra. Exresidente del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

⁴ Profesora agregada de pediatría. Pediatra del Centro Nacional de Referencia Obstétrico-Pediátrico VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

Resumen

Antecedentes: en los casi 30 años de la pandemia de VIH han habido cambios sustanciales en el diagnóstico y tratamiento de los niños infectados. Desde 1997, en Uruguay se comenzó con el tratamiento de alta eficacia.

Objetivo: analizar en forma prospectiva las hospitalizaciones de niños infectados con VIH durante dos años, y comparar con un estudio anterior realizado por el mismo equipo.

Material y métodos: en el período comprendido entre el 1 de mayo de 2006 y el 30 de abril de 2008, se analizaron las hospitalizaciones de los niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. Se recogieron datos: edad, sexo, peso, talla, causa de la hospitalización, nivel de CD4, tratamiento instituido, inmunizaciones, días de hospitalización, necesidad de cuidados intensivos y alta o fallecimiento.

Resultados: se incluyeron 42 niños que tuvieron en total 72 hospitalizaciones. La mediana de días de hospitalización fue de seis y la mediana de edad al ingreso fue de cinco años. Asimismo, 58% estaban bien nutridos y la causa principal de egreso fueron las infecciones del aparato respiratorio; 68% eran inmunocompetentes; 53% recibían Tratamiento de Alta Eficacia. Por otro lado, siete niños necesitaron terapia intensiva. Con respecto al estudio anterior de los autores, aumentó la mediana de edad al ingreso, disminuyó el porcentaje con desnutrición crónica, incrementó el número de niños con CD4 mayores de 25% y no falleció ningún paciente.

Conclusiones: en la comparación de la vigilancia realizada por los autores, se ha notado una disminución de las hospitalizaciones en los menores de un año, con un cambio en la edad media de hospitalización de 14 meses a cinco años. Disminuyeron los pacientes con inmunosupresión, y también los que presentaban desnutrición crónica. Se debe insistir en completar adecuadamente el esquema de vacunación.

Palabras clave: niños, infección por VIH, hospitalizaciones.

Abstract

Background: in almost 30 years of HIV's pandemic there have been substantial changes in the diagnosis and treatment of the infected children. From 1997 in Uruguay it was begun by the HAART.

Objective: to analyze in prospective form the children's infected with HIV hospitalizations and to compare with previous study

Material and methods: in the period included between May 01, 2006 and April 30, 2008 there was analyzed the hospitalization of the children infected with HIV in the CHPR. Information was gathered: age, sex, weight, height, reason of the hospitalization, level of CD4, treatment, immunizations, days of hospitalization, need of intensive care, discharge or death.

Results: there were included 42 children, who had in whole 72 hospitalizations. The median of days of hospitalization was of 6 and the median of age to the admission was 5 years. 58% was well nourished and the most important cause of hospitalization was

*Correspondencia:

Dr. Jorge Quian

Dirección: Pilcomayo 5163, Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: jorgeq@internet.com.uy

Teléfono: 598-2-6197885

respiratory infections; 68% was immunocompetent, 53% was receiving HAART; 7 children needed intensive care. With regard to the previous study it increased the median age at admission, diminished the percentage with chronic malnutrition, increased the number of children with normal CD4 and no patient died.

Conclusion: in the comparison of both studies a decrease of the hospitalization has been obvious in children with one year old or less, having changed the middle ages of hospitalization from 14 months to 5 years. The patients diminished with immunosuppression and also those who were presenting chronic malnutrition. The levels of immunization must be improved

Keywords: children, HIV infection, hospitalization.

Introducción

La evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en niños ha tenido, en los casi 30 años de la pandemia, muchos cambios en cuanto a morbilidad y mortalidad. En la primera etapa, en los años 80, se observaba a la evolución natural de la enfermedad, tratando solamente los procesos infecciosos intercurrentes y muchas veces acompañando al niño o adolescente a su muerte.¹⁻³ En la década del 90 -con la aparición de los antirretrovirales (ARV)- se comenzó primero con monoterapia, posteriormente biterapia y, desde aproximadamente de 1996 a 1997, de acuerdo con la disponibilidad en los distintos países, con triple terapia en lo que se denomina tratamiento de alta eficacia (TAE).⁴⁻⁷

En Uruguay, la triple terapia ARV estuvo disponible a partir de 1997. El TAE con zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) y nelfinavir fue el primero disponible en el país para utilizar en niños y valorado como adecuado por diferentes autores.^{8,9} Las modificaciones en el tratamiento y en la prevención de enfermedades y cuidados generales del padecimiento, se acompañaron de cambios en la morbilidad de los niños infectados, y como consecuencia, en una disminución del requerimiento de hospitalización y a su vez de la estadía hospitalaria.¹⁰⁻¹² El Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), en Montevideo, es el hospital de referencia para la atención pediátrica del subsector público del país. El Centro Nacional de Referencia Obstétrico Pediátrico VIH SIDA del CHPR asiste a la mujer embarazada infectada con VIH y a su hijo hasta que se establece el diagnóstico. Si el niño no está infectado, se deriva al primer nivel de atención, y si es infectado, entonces se planifica su tratamiento y seguimiento en el mismo centro. Más de 90% de los niños infectados con VIH del país son controlados por el equipo de salud que trabaja en el centro y la mayoría de las hospitalizaciones se realizan en el CHPR. En 2008, se publicó en Uruguay el primer estudio que describió las hospitaliza-

ciones en niños infectados con el VIH desde 1990 al año 2003.¹³ En esos años, se asistió a los múltiples cambios terapéuticos descritos. El estudio mostró la frecuencia elevada con la que se hospitalizaban los pacientes, las alteraciones nutricionales e inmunitarias que presentaban y, finalmente, el gran número de pacientes fallecidos.

El objetivo del presente estudio es describir las hospitalizaciones de los niños infectados en un período sin cambios significativos en la conducta terapéutica y comparar los resultados obtenidos con el estudio previo.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de las hospitalizaciones de niños infectados con el VIH en el CHPR, en el período comprendido entre el 1 de mayo de 2006 y el 30 de abril de 2008. Se consideró infectado con el VIH a los menores de 18 meses que tuvieran dos pruebas positivas de ADN proviral (PCR), y a los mayores de esa edad con ELISA y Western Blot confirmatorios. Se incluyeron pacientes ya conocidos como infectados o diagnosticados en la oportunidad de la hospitalización. Asimismo, se obtuvieron los siguientes datos de los pacientes hospitalizados: sexo, edad, fecha de ingreso, estado nutricional, tratamiento con ARV, profilaxis con antibióticos, inmunizaciones, categoría inmunológica, necesidad de cuidados intensivos, duración de la hospitalización, diagnóstico al egreso y alta o fallecimiento. En cuanto a la evaluación del estado nutricional, se utilizaron las tablas de referencia de peso, talla y peso/talla recomendadas por la OPS/OMS.¹⁴ Se consideró desnutrición aguda a la presencia de los índices peso para edad o peso para talla por debajo del percentil 10 (P10); y desnutrición crónica cuando, además de lo anterior, la talla se encontró por debajo del P10. Se clasificó como obesidad al niño con índice de masa corporal (IMC) mayor al P95 (IMC=peso en Kg/talla²)

en cm). El estado inmunitario se clasificó según criterios del CDC¹⁵ en tres categorías: sin supresión, supresión moderada o supresión severa según el número o porcentaje de los linfocitos CD4 con respecto a la edad. El valor de los CD4 al ingreso al hospital correspondió al último valor obtenido, independientemente del tiempo transcurrido.

Se consideró que tenían el Certificado Esquema de Vacunación vigente (CEV) de acuerdo con las normas del Ministerio de Salud Pública (MSP) salvo las excepciones que se mencionan. En marzo de 2008, la vacuna antineumococo heptavalente y la antihepatitis A se incorporaron al CEV, por lo que éstas no fueron consideradas obligatoriamente. La vacuna antihepatitis A ya estaba autorizada para su uso no obligatorio y en el CHPR se indicaba rutinariamente luego del año de edad. Además, los niños controlados en el CHPR infectados con el VIH debían tener la vacuna antigripal luego de los seis meses en forma anual y la antineumococo 23 valente una vez cumplidos los dos años de edad.

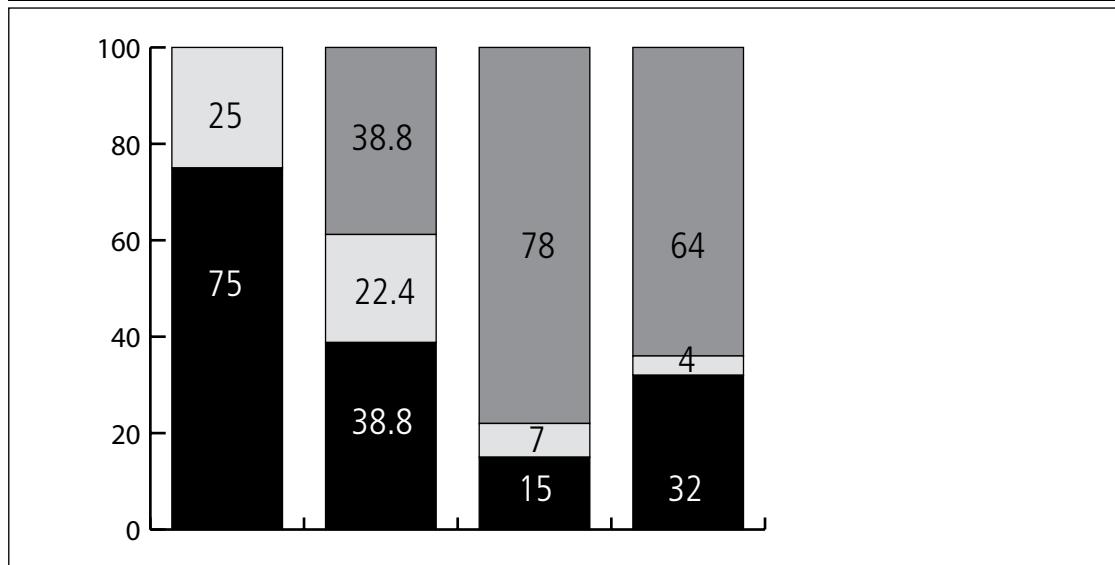
Por otro lado, la adherencia al tratamiento se calificó de acuerdo con la impresión clínica del equipo médico-sicológico de la policlínica de seguimiento. Se consideraron bien controlados a quienes tenían al menos tres controles en el año. Se compararon los resultados con los obtenidos en el estudio previo. Desde el punto de vista estadístico, se obtuvieron porcentaje, rangos y mediana. Se analizaron los datos con el Programa Epi-Info.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 42 niños infectados por transmisión vertical, 21 de ellos de género femenino; constituyeron 25% de los 166 niños infectados controlados en el Centro. Tuvieron en total 72 hospitalizaciones con una mediana de tres hospitalizaciones por paciente (rango de uno a seis). La mediana de días de hospitalización fue de seis (rango de uno a 54). La mediana de edad al ingreso fue de cinco años (rango de dos meses a 16 años); cinco niños fueron menores de un año. Un niño fue diagnosticado durante la hospitalización; los 41 restantes tenían diagnóstico previo. Estaban bien nutridos en 42 de las 72 hospitalizaciones (58%); desnutrición crónica en 26 (36.1%) y desnutrición aguda en 4 (5.6%).

El principal diagnóstico al egreso fueron las infecciones del aparato respiratorio (43%); 18 (25%) fueron catalogadas como neumonía; ocho (11%) como infección respiratoria aguda baja (IRAB) y cinco (7%) como neumonía atípica.. De los 18 episodios de hospitalizaciones por neumonía, ocho habían recibido la vacuna antineumocócica 23 valente, siete no y en tres casos no correspondía por la edad (menores de dos años). De las 72 hospitalizaciones, en 23 (32%) el niño contaba con la vacuna antigripal vigente; de las restantes, solamente en tres no correspondía por la edad (**Figura 1**).

Figura 1. Inmunizaciones en los pacientes hospitalizados y su correspondencia según la edad.



Otros diagnósticos de egreso fueron: diarrea aguda, nueve hospitalizaciones (12%); púrpura trombocitopénica autoinmune, cuatro hospitalizaciones (la misma paciente); con enfermedades oportunistas, hospitalizaciones (5.6%): tuberculosis pulmonar (dos niños), herpes zoster, candidiasis esofágica. Otras causas fueron varicela con sobreinfección cutánea (en un niño vacunado), celulitis de diversas localizaciones, otitis externa bilateral, diarrea crónica y anemia hemolítica. En 49 hospitalizaciones (68%), los niños no tenían supresión inmunológica; 13 (18%) tenían supresión moderada y 10 (14%) supresión severa. En 38 oportunidades (53%), los niños recibieron TAE en el momento de la hospitalización y en nueve casos se inició durante la misma.

La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol se realizó en 38 (53%) de los hospitalizados; cinco correspondían a menores de un año. Se inició esta profilaxis durante la hospitalización en ocho casos. Se clasificaron como con buena adherencia al tratamiento 37 (79%). Requirieron ingreso a terapia intensiva siete niños; los motivos fueron insuficiencia respiratoria en tres pacientes (IRAB, neumonía y neumonía atípica), insuficiencia cardiaca en dos casos (un paciente con anemia hemolítica y otro con desnutrición severa tipo kwashiorkor) y un niño con sepsis por estreptococo beta hemolítico grupo A. Ningún niño falleció durante el periodo estudiado. Estaban bien controlados en policlínica 72% de los que fueron hospitalizados.

Comparación con estudio anterior

La mediana de hospitalizaciones por niño se mantuvo en tres días. La mediana de edad se modificó significativamente; en el estudio anterior fue de 14 meses y en el presente cinco años ($p<0.05$). En el estudio previo, 49.5% de los ingresos tenía desnutrición crónica; en el actual 36.1% ($p<0.05$). El principal motivo de hospitalización en ambos estudios fueron las enfermedades infecciosas del aparato respiratorio; en el periodo actual, no se hospitalizaron niños con bronquiolitis. De los hospitalizados en el estudio previo, 37.6% tenían CD4 normales; en el presente estudio 68% ($p<0.05$). Con triple terapia estaba 41.3%; actualmente, 52.7% (la diferencia no fue significativa). Por último, del estudio anterior fallecieron 29 niños; ninguno en el periodo actual (**Tabla 1**).

Discusión

Las diferentes medidas para disminuir la transmisión vertical de la madre infectada con VIH a su hijo, ha hecho que el porcentaje haya llegado a 5% en Uruguay.¹⁶ Existe aún una población que no controla adecuadamente su embarazo, por lo que no pueden alcanzarse tasas de transmisión vertical del VIH similares a los de los países desarrollados. En comunicaciones anteriores,¹⁷ los autores mostraron

Tabla 1. Datos comparativos entre el estudio previo¹² y los del presente.

| Periodo | Estudio previo ¹² 1990-2004 | Estudio actual 01/05/06-30/04/08 | <i>p</i> |
|---------------------------------------|---|-------------------------------------|----------|
| Niños hospitalizados | 135 | 42 | |
| Mediana de hospitalizaciones por niño | 3 (rango 1-18) | 3 (rango 1 a 6) | NS |
| Menores de un año | 43.5% | 7% | <0.05 |
| Mediana de edad al hospitalizarse | 14 meses | 5 años | <0.05 |
| Mediana de días de hospitalización | 8 | 6 | NS |
| Desnutrición crónica | 49.5% | 36.1% | <0.05 |
| Sin inmunsupresión | 37.6% | 68% | <0.05 |
| Inmunsupresión severa | 8% | 14% | NS |
| Triple terapia con ARV | 41.3% | 52.7% | NS |
| Requirieron cuidados intensivos | 9.7% | 8.3% | NS |
| Fallecidos (n) | 29 | 0 | <0.05 |

* NS, no significativo.

que hubo porcentajes de transmisión que llegaron a 50%. Si bien se ha mejorado sustancialmente, existen oportunidades perdidas, de mujeres que no controlan su embarazo y que constituyen el objetivo fundamental del equipo de trabajo.¹⁸ La disminución de la transmisión hace que cada vez sean menos los niños infectados con VIH y, por tanto, el porcentaje de lactantes que son quienes tienen mayor riesgo de progresión rápida hacia estadios avanzados de la enfermedad.¹⁹ Es probable que esto y los mejores métodos diagnósticos que permiten afirmar si el niño está infectado durante el primero o segundo mes de vida y comenzar con el TAE precozmente, sea lo reflejado en la mediana de edad de la hospitalización, que pasó de 14 meses a cinco años y que solamente cinco fueron en menores de 12 meses.^{20,21} En el estudio anterior, casi la mitad de las hospitalizaciones fueron en menores de un año.¹³ Además del TAE, seguramente influye la profilaxis con TMP-SMX tal como ha sido demostrado en estudios previos;²² los menores de un año infectados reciben el antibiótico independientemente del de CD4. La utilización del TAE, al igual que lo ocurrido en otros países, produjo un aumento de la expectativa de vida y una mejora en la calidad con la consecuente disminución de las hospitalizaciones.²³⁻²⁶

Los niños hospitalizados en el periodo actual tuvieron mejor estado nutricional e inmunológico. Seguramente esto contribuye a explicar la tendencia a la disminución de los días de hospitalización, aunque no fue estadísticamente significativa. El hecho de que dos terceras partes de los niños hospitalizados recibía el TAE con cerca de 80% de buena

adherencia, es otro factor que justifica la menor tasa de inmunosuprimidos y de mejor respuesta al tratamiento instituido. El estado nutricional ha mejorado significativamente, pero persiste aún 36% de los hospitalizados que tienen desnutrición crónica. Además de la enfermedad seguramente influyen otros factores, como la pobreza y la escasa educación, ya que la población asistida en su gran mayoría pertenece a los estratos más pobres del país.²⁷ En ambos estudios, la principal causa de hospitalización son las enfermedades infecciosas del aparato respiratorio. Para disminuir su incidencia, es importante lograr una cobertura de inmunizaciones adecuada, donde la vacuna contra influenza estacional y antineumocócica tienen un rol destacado. Sin embargo, no todos los niños del estudio estaban bien vacunados; 64% no tenía la antigripal y 39% la antineumocócica. El lugar donde se aplican las vacunas no está en el mismo centro y en muchas oportunidades se presentan dificultades de horarios para poder inmunizar al niño en el mismo día de la consulta, pero debe ser un objetivo del equipo tratante mejorar estas cifras.

El porcentaje de pacientes que requirieron terapia intensiva fue similar en ambos estudios; sin embargo, la mortalidad descendió en forma significativa. No es posible saber las razones exactas, pero pueden haber influido la edad, el mejor estado nutricional e inmunitario de los pacientes. Es notorio que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes. Pese a ello, se deberá mejorar el control de los niños y, fundamentalmente, reforzar la cobertura de aplicación de inmunizaciones.

Referencias

1. Blanche S, Rouzioux C, Guihard ML, Veber F, Mayaux MJ, Jacomet C, et al. A prospective study of infants born to women seropositive for HIV type-I. *N Engl J Med* 1989;320:1643-8.
2. Tovo P, de Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'Elia R, Loy A, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet* 1992;339:1:249-53.
3. The European collaborative study. Natural history of vertically acquired HIV-1 infection. *Pediatrics* 1994;94:815-9.
4. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with HIV type I infection. *N Engl J Med* 1997;336:1343-9.
5. Mueller B, Nelson R, Sleasman J, Zuckerman J, Heath-Chizzoli M, Steinber S, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir in children with HIV infection. *Pediatrics* 1998;101:335-43.
6. Kline M, Van Dyke R, Lindsey J, Gwynne M, Culnane M, Diaz C, et al. Combination therapy with stavudine (d4T) plus didanosine (ddl) in children with HIV infection. *Pediatrics* 1999;103(5):e62.
7. Tudor-Williams G. Use of antiretrovirals in children. *J HIV Therapy* 1999;4(3):68-73.
8. De Martino M, Tovo P, Baldacci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000;284:190-7.
9. Gortmaker S, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson G, Seage G, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345:1522-8.
10. Kourtis A, Bansil P, Posner S, Jonson C, Jamieson D. Trends in hospitalizations of HIV-infected children and adolescents in the United States: analysis of data from the 1994-2003 nationwide inpatient sample. *Pediatrics* 2007;120:e236- e243.
11. Viani R, Araneta M, Deville J, Spector S. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:725-31.

12. Berni R, Spagnuolo M, Cirillo P, Guarino A. Decreased needs for hospital care and antibiotics in children with advanced HIV-I disease after protease inhibitor-containing combination therapy. *AIDS* 1999;13(8):1005-6.
13. Quian J, Gutierrez S, Pujadas M, Gonzalez V, Mas M, Parodi A, Schelotto M. Hospitalizaciones de niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Arch Pediatr Urug* 2008;79(2):105-12.
14. Lucas J, Severi C, Aldabe I, Girona A. Evaluación antropométrica del niño. Montevideo: Oficina del Libro. AEM, 2000.
15. CDC. 1994 Revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age MMWR 1994;43(no. RR-12):1-10.
16. Quian J, Visconti A, Gutierrez S, Galli A, Maturo M, Galeano V, et al. Detección de infección por VIH a través de test rápido en mujeres embarazadas; una estrategia exitosa para disminuir la transmisión vertical. *Rev Chil Infect* 2005;22(4):321-6.
17. Quian J, Gutierrez S, Picón T, Visconti A, Gonzalez A, Nin M, Martín J, et al. Transmisión madre-hijo del VIH según quimioprofilaxis recibida, vía de nacimiento y amamantamiento. *Rev Med Urug* 2002;18:265-9.
18. Quian J, Gutierrez S, Zabala C, Gonzalez V, Bernadá E, Guimil S, et al. Oportunidades perdidas para evitar la transmisión materno-infantil del VIH Uruguay, 2005-2007. *Rev Med Urug* 2009;25:27-33.
19. Sullivan J, Luzuriaga K. The changing FACE of pediatric HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2001;345(21):1568-9.
20. Simpson J, Shapiro E, Andiman W. Prospective cohort study of children born to HIV-infected mothers, 1985 through 1997: trends in the risk of vertical transmission, mortality and acquired immunodeficiency syndrome indicator diseases in the era before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:618-24.
21. Kourtis A, Paramsothy P, Posner S, Meikle S, Jamieson D. National estimates of hospital use by children with HIV infection in the United States: analysis of data from the 2000 KIDS inpatient database. *Pediatrics* 2006;118:e167-e173.
22. Mulenga V, Ford D, Walker S, Mwanya D, Mwansa J, Sinyinza F, et al. Effect of cotrimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS* 2007;21:77-84.
23. Judd A, Doerholt K, Tookey P, 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;45:918-24.
24. Puthanakit T, Aupribul L, Oberdorfer P, Akarathum N, Kanjananit S, Wannarat P, et al. Hospitalization and mortality among HIV-infected children after receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2007;44:599-604.
25. Janssens B, Raleigh B, Soeung S, Asao K, Te V, Gupta J, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive children: evaluation at 12 months in a routine program in Cambodia. *Pediatrics* 2007;120(5):e1134-e1140.
26. Patel K, Hernán M, Williams P, Seeger J, McIntosh K, Van Dyke R, et al. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2008;46:507-15.
27. The European Collaborative Study Hospitalization of children born to HIV-infected women in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1151-6.