

Epidemiología y manifestaciones reumáticas en población pediátrica cubana. VIH/SIDA.

* Dr. Gil A. Reyes Llerena, ** Dra. Ida González Nañez, *** Dra. M. Guibert Toledano, **** Dr. M. Díaz Yidy, **** Dr. Juan C. Millán Marcelo, **** Dr. Jorge Pérez Avila, ***** Dr. A. Hernández Martínez

- * Especialista de 1er Grado en Medicina Interna, 2do Grado en Reumatología, Profesor e Investigador Auxiliar. CIMEQ
- ** Especialista de 2do Grado en Pediatría, Investigadora Agregada IPK
- *** Especialista de 2do Grado en Reumatología, Profesor Asistente en Reumatología. Servicio Nacional Reumatológica.
- **** Especialista de 2do Grado Medicina . Profesor Asistente e Investigador Agregado
- ***** Especialista de 2do Grado en Farmacología, Investigador Auxiliar del IPK,
- ***** Especialista de 1er Grado en Medicina Interna, 2do Grado en Reumatología, Profesor Auxiliar Investigador Auxiliar.CIMEQ

INTRODUCCION

El Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida, irrumpió en el horizonte clínico en 1981, año en que se diagnosticaron jóvenes homosexuales en los E.U. mostrando un patrón clínico cuyo denominador común inicial orientaba hacia una enfermedad infecciosa mortal transmitida por contacto sexual (1). En años subsiguientes se demostró que este procedimiento podía ser transmitido por vía sanguínea en hemofílicos, politransfundidos y drogadictos que compartían las agujas.

Los primeros reportes en personas en edades pediátricas aparecieron en 1983 en hijos de mujeres promiscuas, drogadictas y niños que recibieron transfusiones de sangre de donantes infectados con el Virus del SIDA. (2) (3).

La progresión mostrada por la infección VIH/ SIDA a nivel mundial ha adquirido características

geométricas y hoy se considera como una Pandemia Global que ocupa el interés de toda la Comunidad Científica Internacional.

En el mundo se estima que más de 750 personas se infectan a diario con el VIH siendo casi la mitad de esta cifra mujeres. Según datos de la coalición global de políticas del SIDA se estima que en el siglo XXI, habrá más de 40 millones de personas infectadas con este Virus con una alza entre los enfermos de SIDA y fallecidos por esta causa. Los países subdesarrollados soportan la mayor carga en este sentido fundamentalmente los de Africa Subsahariana Asia y Latinoamérica (4) (5) al margen de contar con un indicador poblacional menor en estas regiones.

El incremento de mujeres en edad reproductiva infectadas condiciona un incremento proporcional en el número de casos pediátricos reportados como portadores del VIH/SIDA. A principio de los años

90 se reportaban alrededor de 2 786 casos de SIDA sintomáticos en niños por debajo de 13 años, cifra que ha ido en aumento y para 1994 solamente en E.U. se reportaban 20 000 niños infectados con el Virus de Inmunodeficiencia humana. (6)

La transmisión materno infantil es la principal fuente de infección por el VIH en los niños menores de 15 años. Toda embarazada seropositiva al VIH es capaz de tener un hijo infectado al nacer con el VIH. Este riesgo alcanza hasta el 30% de acuerdo con estudios realizados. La Lactancia Materna de igual modo, puede ser una forma de transmisión al niño, de la infección.

En Cuba el número de niños, hijos de madres seropositivas de VIH/SIDA, es bajo dada la aplicación estricta del programa de prevención de la Transmisión materno infantil del virus de Inmunodeficiencia humana. Por otra parte la prevalencia general de la infección

también es pequeña. Al cierre de 1999 contábamos con un acumulado 2 686 seropositivos de los cuales 637 eran del sexo femenino. Mil cuatro enfermos de SIDA y 695 fallecidos por causa de la enfermedad. En el orden clínico, resultan diversas y proteiformes las expresiones de los pacientes infectados y enfermos de SIDA.

El Virus de Inmunodeficiencia humana se caracterizó por generar una profunda depleción de los linfocitos "T" CD4 auxiliares con caída de la Inmunidad celular; alteraciones sensibles de la Inmunidad Humoral que conducen a la irrupción de infecciones oportunistas y el desarrollo de procesos neoplásicos insospechados. En estos pacientes participan en el proceso infeccioso o tumoral cualquier órgano o sistema que incluye el osteomioarticular y la expresión de fenómenos autoinmunes. (7) (8)

Se le atribuye a Winchester en 1987 y colaboradores el haber realizado los primeros reportes acerca de la existencia de manifestaciones reumáticas en el curso de la Infección VIH (9) Otros Investigadores han reportado asociaciones con psoriasis (10) oligo y poliartritis (11) miopatías inflamatorias (12) piomiositis (13) espondiloartropatías (14) síndrome de Sjogren (15) y de Infiltración linfocitaria difusa (16) entre otras afecciones. La literatura recoge reportes de casos y pequeñas series no controladas sin em-

bargo la asociación entre VIH y manifestaciones reumáticas parece estar claramente establecidas.

En el campo de la pediatría en el marco de la infección VIH, no hemos hallado muchos artículos sustentando que exista una fuerte asociación similar a lo reportado entre adultos. Como objetivo nosotros pretendemos mostrar la prevalencia de pacientes cubanos en edades pediátricas hijos de madre seropositivas al VIH, describir los elementos epidemiológicos relacionados con los productos seropositivos y enfermos de SIDA, las características clínicas que han presentado y la presencia de manifestaciones reumáticas en el curso de la infección VIH/SIDA en esta serie cubana comparándolos con lo reportado en la Literatura Internacional. Que conozcamos este es el primer trabajo que aborda este aspecto dentro del espectro clínico epidemiológico de la Infección VIH/SIDA en la epidemia cubana.

MATERIAL Y METODO

Realizamos un estudio longitudinal de corte con revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los niños, hijos de madres seropositivas al VIH/SIDA, atendidas en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), desde el inicio de la epidemia a la fecha. Evaluamos asimismo a los niños seropositivos y enfermos de SIDA de la Consulta Externa de Pediatría Especializada, a los cuales se les efectúa sistemáticamente un riguroso control y seguimiento. En todos los casos el diagnóstico fue realizado por Elisa y Western Blott para VIH-1, Antígeno para la proteína P24 del VIH (ag P24) y Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) a los 3,9 y 12 meses de edad y su confirmación diagnóstica con dichas pruebas repetidas a los 18, 24 y 36 meses.

Dos pruebas negativas de Western Blott y PCR, determinarán la clasificación como niño no infectado y seguimiento como niño sano en su Area de Salud.

A todos los seropositivos y enfermos de SIDA, nuestro grupo conformado por una Pediatra, Infectólogos y Reumatólogos les llenó un Instrumento que recogía múltiples variables que incluyen datos epidemiológicos y pesquijaje clínico relacionado con infecciones intercurrentes y la presencia de manifestaciones de índole reumática.

RESULTADOS

Desde el comienzo de la epidemia hasta el cierre del 99 contamos con una prevalencia reportada de 2 686 casos seropositivos al VIH, de los cuales 2 049 son del sexo masculino y 637 femenino. Desarrollaron el SIDA 1 004 y de estos son fallecidos 695. (Tabla N° 1)

Entre nuestros pacientes prevalece el contacto homosexual como elemento epidemiológico implicado en el mecanismo de adquisición de la infección VIH, le sigue el contagio heterosexual y en menor proporción por sangre y otros mecanismos en estudio.

En este periodo nacieron 64 niños, hijos de 62 madres seropositivas al VIH entre 637 mujeres infectadas, lo cual arroja una frecuencia promedio del 10.06% . De estos productos maternos 39 niños 60.93% han sido negativos para la infección VIH considerándose por ende niños sanos y 16/25% se hallaron en fase de estudio. En suma 9 niños resultaron positivos para el VIH 14% . En este grupo 7 desarrollaron SIDA, de los cuales 3 han fallecido por esta causa y los dos restantes son seropositivos asintomáticos. Los paciente llevan tratamiento con

antivirales e inhibidores de la proteasa. (Tabla N° 2)

La transmisión materno infantil o Vía Perinatal ha sido la causa principal de transmisión (9 de los 10 casos). Uno de causa post-transfusional ocurridos al principio de la epidemia previo al pesquizaje masivo de la sangre y sus derivados que hace un total de solo 10 niños infectados en el país. (Tabla N° 3)

En todos los casos ambos padres eran VIH/ SIDA, cuatro pacientes presentaron Artralgias, dos pacientes del sexo femenino aumento marcado de volumen de la parótidas con infiltración linfocitaria demostrado por Biopsia en uno de ellos, cifras bajas de Hb en 8/80% de los casos, Eritro acelerado en 9 de los 10 casos, Hiperganmaglobulinemia en los dos pacientes a los cuales se le realizó, bajo conteo de CD4 en 8 casos (80%), presencia de infecciones oportunistas por *Pneumocistis Carinii*, Virus, Epstein Barr, Neumonías Bacterianas, y Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) como infecciones más frecuentes constatadas. Retardo en el desarrollo pondo estatural en todos los pacientes.

En el orden Terapéutico en general todos los pacientes llevaron tratamiento con Antianémicos orales, Vitáminas, Profilaxis para PCP, Antiparasitarios, Antivirales VIH y Antiproteasa, seguimiento en Consultas Especializadas.

Tabla N° 1. Estatus estadístico de la Epidemia VIH/SIDA en Cuba.

Iro de Enero de 1995 al 31 Diciembre de 1999

Nº DE SEROPOSITIVOS	2, 686
MASCULINOS	2, 049
FEMENINOS	637
CASOS ENFERMOS DE SIDA TOTAL, VIVOS Y MUERTOS	1, 004
FALLECIDOS TOTAL	746
POR SIDA	695
CAUSAS AJENAS AL SIDA	51
MUJERES PARIDAS	62 (9,73%)

Tabla N° 2. Niños cubanos hijos de madres seropositivas al VIH/SIDA.

Iro de Enero de 1995 al 31 de Diciembre de 1999

EDAD	FEM.	MASC.	TOTAL	%
- 12 meses	2	8	10	15,6
12-23 meses	3	-	3	4,7
2-4 años	11	14	25	39,1
5-14 años	21	5	26	40,6
Total	37	27	64	100

Fuente: Estadísticas Instituto de Medicina Tropical

Tabla N° 3. Niños cubanos seropositivos al VIH/SIDA.
Iro de Enero de 1985 al 3 de Marzo del 2000

EDAD	FEM.	MASC.	TOTAL	%
- 12meses	-	1 (Fall.)	1	10,0
12-23 meses	1 *	-	1	10,0
2-4 años	1*	2	3	30,0
5-14 años	3	2(1)	5	50,0
Total	5	5	10	100

DISCUSION

La Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana a nivel mundial ocurre por tres vías principales de transmisión al margen de que el comportamiento general asume determinados patrones en dependencia de las características de las diferentes regiones del mundo. La OMS ha caracterizado estos diferentes patrones (17).

La transmisión sexual es la más frecuente constatada y puede tratarse de preferencia homosexual, bisexual o heterosexual. La transmisión parenteral que incluye las transfusiones, por agujas infectadas y por último la Vía Perinatal ya sea en útero o a través del canal parto causado por la sangre y/o secreciones vaginales, así como post natales (18) (19).

La tasa de transmisión materno fetal varía de 13 – 40% con 30% promedio (20) (21).

Los hijos de madres infectadas pueden evolucionar al desarrollo de la enfermedad y muerte temprana entre el 5 – 15% de las series (22), 10-15% desarrollan la enfermedad entre los 3 años aunque permanecen un período relativamente bien y el 70% no son infectados (23) (24). No se ha logrado establecer por qué no todos los niños resultan infectados. En la serie cubana del IPK, 64/39 que representa el 60.9% de los hijos de madres seropositivas resultaron nacer sanos. Este resultado es superior a lo reportado por otros autores a nivel mundial. La tendencia es hacia el aumento de adquisición del Virus a través de la vía materna, al menos en algunas regiones en especial la India y el Sudeste Asiático. Resulta alarmante esta tendencia si tenemos en cuenta que

a nivel mundial hay unos 12 millones de mujeres en edad fértil, que son positivas para el VIH.

Los efectos de la epidemia son graves, pues amenazan con degradar la supervivencia de los niños, puesto que la mortalidad infantil se incrementará en los países más afectados (1).

En Cuba, las estrategias de prevención indiscutiblemente limitan la expansión de la transmisión perinatal.

La expresión musculoesquelética y presencia de manifestaciones reumáticas entre los adultos ha sido previamente establecida, Medina y Colaboradores en su estudio (25) desarrollado acerca de manifestaciones reumáticas en dos poblaciones con similares factores de riesgo, pero con la diferencia de estar uno de ellos infectados con el VIH, demostró de forma significativa la existencia de Artralgias, Mialgias, Síndromes Reumáticos y afecciones sistémicas de la colágena en este último grupo. El laboratorio también mostró presencia de fenómenos autoinmunes no presente en el grupo control. En este estudio excluyeron el posible papel Artrítogénico de algunas bacterias y parásitos demostrando el papel desempeñado por el Retrovirus en la génesis de los síndromes reumáticos. Otros autores sin embargo, no han hallado esta asociación y la ponen en duda (26) (27).

Comporta un gran interés el hecho reportado de que se halló una mayor frecuencia de Artralgias, Artritis, Síndrome de Reiter y Espondiloatropatia entre los sujetos que adquirieron la infección por actividad sexual homosexual, en tanto los paciente que adquirieron la infección VIH por vía EV con sangre contaminada o inyecciones de drogas, desarrollaron con frecuencia Artritis infecciosas y Piomiositis. Estos datos sugieren que la vía de entrada del VIH parece ser determinante para la expresión clínica y tipo de las manifestaciones reumáticas. (28) (29) (30).

La frecuencia de manifestaciones reumáticas en población pediátrica VIH (+) se ha reportado como ya apuntamos en muy pocos estudios y la frecuencia de presentación es mucho menor en relación con adultos, y se incluyen las Artralgias hasta en 15% de los casos mialgias en 8%, presencia de Hiperganmaglobulinemia y Anticuerpos Antinucleares en 3% (31). Medina, en su serie ofrece datos similares e incluye Raynaud, Livedo Reticularis, Vasculitis

Necrosante y Artritis Séptica, por S. enteritidis en un paciente. En el laboratorio el FR fue negativo y 8% de ANA (+) en una serie de 2/26 casos Anticardiolipinas e Hiperganmaglobulinemia presentes.

En nuestros casos (Anexo 4) sólo constatamos Artralgias en 2/20% un paciente con datos documentados de un Síndrome de Infiltración linfocitaria difusa, otra paciente con parótidas aumentadas pero sin estudio confirmatorio biópsico. Hiperganmaglobulinemia en 2 y Factor Reumatoideo Negativo. No tenemos ejecutados estudios de gran valor como ICC, ANA y Anticuerpos Anticardiolipina. No constatamos sepsis articulares u otra alteración de índole Reumática al margen de la presencia de sepsis por diversos patógenos generales y oportunistas desencadenantes.

Probablemente la significativamente menor frecuencia de expresión músculo esquelética en la población Pediátrica pueden estar explicadas por la inmadurez del sistema inmune, falta de estímulos ambientales desencadenantes, ausencia de los factores de riesgos y/o por la vía de adquisición de la infección VIH (31)

López Longo, (32) en su serie de 58 niños constató como una manifestación las Artralgias en 5 casos 8.5% y sí halló alteraciones inmunes en los estudios de laboratorios tales como Anti DNA (20,5%), Anti-RNP, Anti-Ro (SS-A), Anti La (SS-B) entre otros que no correlacionan con clínica de algunas afecciones reumáticas autoinmunes específicas y atribuye a mecanismos de similitud molecular entre proteínas del VIH y autoantígenos, sin excluir la estimulación específica de Células B por autoantígeno. Considera que es desconocido su origen.

Como era de esperar nuestros pacientes a partir del deterioro que le impone la infección VIH/SIDA, presentan bajas cifras de Hemoglobina en líneas generales pese al soporte nutricional, suplemento con vitaminas y antianémicos que se les aporta, así como la fuerte terapia antiretroviral y antiproteasa, además de tratamiento oportuno y temprano de toda infección oportunista o por patógenos comunes.

La expresión de infecciones oportunistas determinadas por la incompetencia del aparato inmune de los niños se presenta de acuerdo con los patrones de

frecuencia de irrupción de estos microorganismos observada para la infección VIH en Cuba (32) curiosamente entre esta población Pediátrica también observamos una baja frecuencia de infecciones osteomioarticulares, que no correlacionan con la frecuencia esperada dada la profunda depresión inmune que estos presentan. En adultos cubanos, ya habíamos realizado esta observación clínica (33).

En síntesis consideramos que en este trabajo hemos presentado datos de sumo interés, que recogen aspectos epidemiológicos y del comportamiento clínico de la serie de pacientes cubanos en edad pediátrica infectados con el VIH. Discutimos las características propias de pacientes pediátricos de otros países y la frecuencia con que desarrollan manifestaciones músculo esqueléticas y del laboratorio de inmunología, que aún no están disponibles para el estudio más completo de nuestros pacientes en el área de la autoinmunidad.

Se puso de relieve la eficacia del programa nacional de Prevención de Infección Materno Infantil de la Infección VIH/SIDA y de un esbozo del abordaje diagnóstico terapéutico de estos pacientes y el alcance de los esfuerzos del estado cubano a través de su poderoso sistema de salud para ofrecerle la mayor y mejor cobertura de atención posible a estos niños aquejados por tan terrible mal que constituye hoy día un flagelo de la humanidad.

Anexo 4

MANIFESTACIONES REUMATICAS EN POBLACION VIH / SIDA

1. ARTRALGIAS *
2. MIALGIAS *
3. ARTROMIALGIAS *
4. S. RAYNAUD
5. AUMENTO DE PAROTIDAS *
6. VASCULITIS NECROSANTE
7. FACTOR REUMATOIDEO
8. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES
9. ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINAS
10. S. INFILTRACION LINFOCITARIA DIFUSA (SILD)*
11. HIPERGANMAGLOBULINEMIA *
12. SEROLOGIA FALSO (+)

(Constatadas en cuba*)

BIBLIOGRAFIA

1. Center for Disease Control. Pneumocistis Pneumonia. MMWR. 1981, 30: 250 – 52.
2. Oleske J, Minnefor A, Cooper R. jr. Immunodeficiency Syndrome in Children. JAMA 1983, 249: 2345.
3. Am man AJ, Ward DW, Dritz S. AIDS in Infants: Possible Transmission by Means of Blood products. Lancet 1983, 1: 956.
4. The HIV – AIDS Pandemia: 1993 overview document. Global Program on AIDS Geneva 1993
5. Boletín Epidemiológico del Instituto de Medicina Tropical (IPK) de Cuba Feb. 1999
6. Friedland LR, Bell LM, Ruststein R. Utilisation and Clinical manifestation of Human Immunodeficiency Virus Type 1 infected Children, presenting to Paediatric Emergency department. Paediatric Emergency Care 1991. 7: 72.
7. Reyes Terán G. Alcocer Vorela J Patogénesis de la Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Rev. Invest Clin. 1994, 46 (2): 113 – 140.
8. Espinoza LR: Retrovirus – Associated Rheumatic Syndromes in Mc Carthy. Arthritis and allied conditions. A Text Book of Rheumatology. Philadelphia, Lea Febiger, 1994, 1087 – 97.
9. Winchester R. Et al: The Co Occurrence of Reiter's. Syndrome and acquired Immunodeficiency. ANN. Int. Med. 1987: 106: 19 – 26
10. Espinoza LR, Berman A, Vasey FB, Vahalin C, Nelson R, Germain BF: Psoriatic Arthritis and acquired immunodeficiency syndrome. Arthritis Rheum 1988, 31: 1034 – 40.
11. Espinoza LR, Aguilar JL, Berman A, Gutierrez F, Vasey FB, Germain BF: Rheumatic manifestations of human immunodeficiency Virus Infection. Arthritis Rheumatic 1989, 32 : 1615 – 22
12. Gresh JP, Aguilar JL, Espinoza LR: Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection – associated dermatomyositis. J Rheumatic. 1989, 16: 1397 – 98.
13. Walts RA, Hoffbraund BI, Paton DF, Davis JC: Pyomyositis Associated with human immunodeficiency Virus infection. BMJ 1987, 294: 1524.
14. Reyes Llerena Gil A., Guibert Toledano M, Hernández Martínez A, Millan Juan C. Patrón Epidemiológico- Clínico de las Espondiloatropatías Seronegativas en una Cohorte VIH / SIDA. Rev. Colomb de Reumat. Vol. 4, 1997 : 164 – 169.
15. Rowe IF. Forster SM, Seifert MH, et al: Rheumatological lesions in Individual with Human Immunodeficiency Virus infection. QJ Med. 1989. 73: 1167 – 84.
16. Kaye BR: Rheumatologic Manifestations of Infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) An Intern Med. 1989 , 111: 158 – 67.
17. Holmes KK. The Changing Epidemiology of HIV Transmission. Hospital Practice 1991, 26: 153 – 178.
18. Frieland G.H. Klein RS. Transmission of the Human Immunodeficiency Virus. N Engl. J Med. 1987, 317 : 1125 – 35.
19. Caldwell MB, Rogers MF. Epidemiology of Paediatric HIV infection Paediatric Clin North AM, 1991, 38 : 1 – 16.
20. Oxtoby MJ. Perinatally Acquired human immunodeficiency Virus infection. Paediatric Infect. Dis. J. 1990, 9: 609 – 619.
21. Hutto C, Parks WP, Shenghan L. Et ol A Hospital bases Prospective Study of perinatal infection with human immunodeficiency Virus Type 1. J. Pediat 1991, 118: 347 – 53.
22. Rudin C, Meier D, Pavic N. Intrauterine Onset of Symptomatic human immunodeficiency Virus disease. Paediatric Infect Dis. J 1993, 12: 411 – 413.
23. Prober CG, Gershon A. Medical Management of new-borns and infants Born to human Immunodeficiency Virus Seropositive Mothers. Paediatric Infect Disc J. 1991. 10: 684 – 95.
24. Falcón J, Eddy J. Wierner L, Pizzo P. Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. Pediatr. f1989, 114: 1 – 30
25. Medina Rodríguez F, Guzman C, Lara L J et al. Rheumatic manifestations in human Immunodeficiency positive and negative individuals: A Study of 2 populations with similar risk factors. Journal Rheumatol 1993; 20: 11
26. Hochberg Mc, Fox R, Nelson NE, Saah A: HIV infections is not associated with Reiter's

- Syndrome: data From the Johns Hopkins Multicenter AIDS cohort Study. *AIDS* 1990; 1149 – 51.
27. Espinoza LR, Jara LJ, Espinoza C G, Silveira LH, Martínez Ozuma P, Seles Znick M: There is an Association Between Human Immunodeficiency virus infection and spondilo arthropathies *Rheum Dis. Clin North Am* 1992; 18 : 257 –66.
28. Buskila D, Gladman D D, et al . Rheumatological Manifestations of infection with the human Immunodeficiency virus (HIV). *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8 : 567 – 73.
29. Berman A, Reboredo G, Spindler A, et al: Rheumatic Manifestations in populations at risk for HIV Infection: The added effect of HIV. *J Rheum* 1991; 18: 1564 –67.
30. Calabrese LH: Human inmunodeficiency Virus (HIV) infection and Arthritis Rheumat. *Dis Clin North Am* 1993 , 19 : 477 – 88.
31. Shuval SJ, Bonegura VR, Ilowite NT: Rheumatologic manifestations of Paediatric human inmunodeficiency Virus Infection. *J. E* 1993, 20 : 1578 – 82.
32. López Longo JF, Rodriguez Mahow M, Monteagudo I. y Cololaboradores. Manifestaciones Reumaticas en niños infectados por el VIH. *Rev. Esp. de Reumatol.* 1994 , 21: 222 - 26.
33. Reyes Llerena Gil A., Guibert T.M, Hernández MA, Millán Marcelo J C, Pérez Avila J. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Frecuencia de Infecciones oportunistas músculo esqueléticas en una serie poblacional cubana. *Rev. Mex. Reumat.* (En prensa)