

Artículo Original

Infeción respiratoria aguda baja en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Dres. ADRIANA SCRIGNI*, M. SUSANA RODRIGUEZ*, PATRICIA GARCIA ARRIGONI*,
MARIANA NASTRI* y LUIS GAMBA*

RESUMEN

Introducción. La infección respiratoria aguda baja (IRAB) es la causa más frecuente de internación de niños VIH positivos en el Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan". No se han realizado hasta la fecha estudios locales, donde se evalúe esta complicación en un número significativo de pacientes.

Objetivos. a) Analizar las características clínicas, radiológicas, de laboratorio, etiología y evolución en pacientes VIH positivos internados por IRAB; b) Establecer factores de riesgo para requerimiento de asistencia respiratoria mecánica y factores de riesgo de muerte.

Material y métodos. Estudio retrospectivo basado en el análisis de historias clínicas de los niños VIH positivos, internados en el Hospital J. P. Garrahan por IRAB en el período comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 1996. Los datos examinados fueron: edad, sexo, clasificación de la enfermedad por VIH, síntomas clínicos, radiografía de tórax, laboratorio (gases en sangre, hemoglobina, recuento de linfocitos CD4), exámenes bacteriológicos y virológicos. Se evaluó el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y la mortalidad en el episodio de IRAB. Se estudiaron como factores de riesgo: edad, número de episodio de IRAB, cianosis, hipoxemia, hipercapnia, anemia, número de linfocitos CD4.

Resultados. 134 niños VIH positivos requirieron 224 internaciones por IRAB. La mediana de edad fue de 18 meses, el rango 1 mes a 187 meses. El 88% de los pacientes se hallaba en estadio C (grave) de su enfermedad de base y el 41% presentaba compromiso inmunológico severo. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos y taquipnea. En las radiografías de tórax predominó el patrón intersticial (73,5%). Se halló hipoxemia en 179 episodios (79,9%).

Se identificó el agente causal en 69 episodios (en 13 de éstos se aisló más de un agente). Se diagnosticaron infecciones por bacterias, micobacterias, virus y hongos.

En 24 episodios se requirió ARM. Fallecieron en ARM 12 niños. Del total de 134 evaluados, 16 fallecieron durante el episodio de IRAB (11,9%).

Son factores de riesgo para ARM la presencia de cianosis (OR: 12,3; LC 95% 3,59-42,4; $p < 0,0001$) e hipercapnia (OR: 9,96; LC 95% 2,94-33,8; $p < 0,0003$). Son factores de riesgo de muerte, el antecedente de ARM (OR: 46,7; LC 95% 6,98-312; $p < 0,00012$), la hipercapnia (OR 7,07; LC 95% 1,02-1,07; $p < 0,021$) y la edad (OR 7,07; LC 95% 1,37-36,4; $p < 0,0031$).

Conclusiones. La mayoría de los niños VIH+ internados por IRAB, se encuentran en un avanzado estadio de la enfermedad de base. Se llegó al diagnóstico etiológico en el 30% de los episodios. Los agentes más frecuentes fueron bacterias y micobacterias. No se observó correlación clinicoradiológica con la etiología. Cianosis e hipercapnia al ingreso son factores de riesgo para ARM. En el análisis multivariado, el riesgo de morir durante el episodio de IRAB es mayor para los niños de mayor edad con hipercapnia al ingreso.

Palabras clave: SIDA, infección respiratoria aguda baja, asistencia respiratoria mecánica, mortalidad.

SUMMARY

Background. Acute lower respiratory infection (ALRI) is the most common cause of admission in HIV-positive children. However, available data are scarce and to our knowledge, no large series focusing on local ALRI in pediatric AIDS has been published up to date.

Objective. a) to analyze etiology, clinical characteristics, outcomes, laboratory tests, and chest X rays in HIV-positive children admitted with ALRI; b) to determine risk factors for mechanical ventilation (MV) and mortality in this population.

Methods. A retrospective review was done on clinical records of HIV-positive children admitted to the Hospital J. P. Garrahan with an ALRI diagnosis between January 1994 and December 1996. Items evaluated were age, gender, HIV disease classification, clinical symptoms, chest X ray, laboratory (arterial gases, hemoglobin, CD4-lymphocytes count), bacteriologic and virologic examinations.

Risk factors considered for MV and mortality were age, number of ALRI episodes, cyanosis, hypoxemia, hypercapnia, anemia and CD4-lymphocytes count.

Results. 134 HIV+ children with ALRI had 224 admissions. The median age of admission was 18 months (range: 1 to 187 months). Most patients (88%) had an advanced stage of HIV infection (stage C). Low CD4 count (< 500 lymphocytes/mm³) was found in 41% of the children. Presenting features of ALRI were fever, cough and tachypnea. An interstitial pattern was the predominant finding on chest X ray (73.5%). A causative agent was isolated in 69 episodes. In 13 of these, more than one agent was found (bacteriae, mycobacteriae, viruses, *Pneumocystis carinii* and *Candida*).

Mechanical ventilation was needed in 24 events. The survival rate was 50%. Mortality in this series was 11.9%. 16 children died, 12 of them on MV. Risk factors for MV were cyanosis on admission (OR 12.3; CI 95% 3.59-42.4; $p < 0.0001$) and hypercapnia (OR 9.96; CI 95% 2.94-33.8; $p < 0.0003$). Risk factors for mortality were MV (OR 46.7; CI 95% 6.98-312; $p < 0.00012$), hypercapnia (OR 7.07; CI 95% 1.02-1.07; $p < 0.021$) and age (OR 7.07; CI 95% 1.37-36.4; $p < 0.0031$).

Conclusions. A great majority of HIV patients admitted with ALRI are in an advanced stage of the HIV disease. An etiologic diagnosis of the ALRI could be done in 30% of episodes; the agents more frequently isolated were bacteria and mycobacteriae, but there is no correlation between etiology and the clinical picture or radiologic findings. Cyanosis and hypercapnia on admission are risk factors for MV. The risk of mortality, in multivariate analysis is higher in older children admitted to the hospital with hypercapnia.

Key words: AIDS, acute lower respiratory infection, mechanical ventilation, mortality.

* Servicio de Clínica Médica. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan".

Correspondencia: Adriana Scrigni. Combate de los Pozos 1881. (1245) Ciudad de Buenos Aires.

INTRODUCCION

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) produce una alteración de la capacidad de respuesta inmunológica del organismo, que lleva a la aparición de infecciones por gérmenes comunes y oportunistas con mayor frecuencia que en la población general.¹⁻³

Desde las primeras descripciones de pacientes con SIDA, las enfermedades del aparato respiratorio han sido la mayor causa de morbimortalidad.⁴ En un estudio multicéntrico, el 41% de 1.067 enfermos de SIDA, presentó trastornos pulmonares severos.⁵ La mayor parte de los niños VIH positivos presentan síntomas respiratorios en la primera consulta.^{3,6}

La patología respiratoria de origen infeccioso es la causa más común de internación de niños con SIDA en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan" (registro estadístico del Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan").

La presencia en un paciente VIH positivo de una infección oportunista pulmonar o de dos infecciones bacterianas o más indica su progresión a SIDA y lo incluye en la categoría C o de síntomas severos de la clasificación para niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana del CDC.²

Existen variaciones regionales en la etiología de las infecciones respiratorias en pacientes inmunocomprometidos y no se han realizado en nuestro medio estudios para determinar las causas más frecuentes ni las características clinicoradiológicas de la infección respiratoria aguda baja (IRAB) en niños VIH positivos.

Por otra parte, la detección de signos de riesgo para una mala evolución en el momento del diagnóstico, permitiría implementar medidas terapéuticas más apropiadas.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio han sido:

- a) Analizar las características clínicas, radiológicas, de laboratorio, etiología y evolución en pacientes VIH positivos internados por IRAB.
- b) Establecer factores de riesgo para requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y factores de riesgo de muerte.

Población

La población en estudio constituyó el grupo de niños infectados por el VIH internados en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", en el período comprendido entre el 1º de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 1996. Se incluyeron todos los niños con infección por VIH confirmada según los

criterios del CDC,² internados por un período mayor de 24 horas, con diagnóstico de IRAB. Se definió IRAB como una enfermedad febril de comienzo agudo que produjera dos o más de los siguientes signos y síntomas: tos, taquipnea, rales, sibilancias, tiraje intercostal, hipoxemia.

Se excluyeron los casos cuyas historias clínicas no estuvieron disponibles para el estudio o no presentaron el registro adecuado de los datos requeridos.

MATERIAL Y METODOS

Estudio retrospectivo basado en el análisis de historias clínicas. Se examinaron las historias clínicas de 134 niños que padecieron 224 episodios de infección respiratoria aguda baja durante el período estudiado. Cada uno de los episodios se tomó como una unidad a los efectos de la recolección y evaluación de datos. Para el análisis de los factores de riesgo se tomó como población el número de pacientes.

Se registraron:

- Antecedentes personales: edad, sexo, clasificación clínica de enfermedad por VIH según criterios del CDC.² Se consideró para la evaluación del estudio el último recuento de linfocitos CD4 (por citometría de flujo) registrado en la historia clínica.
- Síntomas y signos de IRAB.
- Tratamiento antirretroviral recibido.
- Evaluación de los exámenes radiológicos. Clasificación en patrones: normal, alveolar difuso, alveolar localizado, multinodular, intersticial difuso y mixto (la radiología fue analizada y clasificada por los autores del trabajo).
- Exámenes complementarios:
 1. Gases en sangre obtenidos en muestra arterial al comienzo del episodio de IRAB (respirando aire ambiente). Se consideró hipoxemia al valor de $PO_2 < 90$ mm Hg e hipercapnia al valor de $PCO_2 > 45$ mm Hg.
 2. Hemocultivos, tomados en número de dos, separados por no menos de 20 minutos. Se consideró hallazgo bacteriológico positivo al cultivo de un mismo agente en ambas muestras.
 3. Aspirado nasofaríngeo para evaluación y aislamiento de virus respiratorios, realizado por método de inmunofluorescencia indirecta para detección y luego inmunofluorescencia directa para tipificación.
 4. Lavado gástrico para búsqueda de micobacterias por examen directo y cultivo. Se tomaron tres muestras en tres días consecutivos. Fueron procesados por técnica de

BACTEC.

5. Determinación en sangre de antígeno temprano para citomegalovirus (CMV) por método de inmunofluorescencia.
 6. Examen de secreciones traqueales para diagnóstico de *Pneumocystis carinii* (PNC) por visualización con microscopía óptica, mediante tinción de hematoxilina-eosina, PAS, Giemsa, Grocott y Perls. La muestra se obtuvo por aspiración con sonda nasofaríngea o lavado broncoalveolar (LBA).
 7. Examen anatomopatológico de material de autopsia.
- Se registró el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y la mortalidad producida durante ese tratamiento.
 - Se registró la mortalidad durante la internación por el episodio de IRAB.
 - Las variables analizadas como posibles factores de riesgo para ARM y para muerte fueron: edad, número de episodios de IRAB, presencia de cianosis, anemia, número de linfocitos CD4/mm³, presencia de hipoxemia y/o hipercapnia.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico inicial se utilizó el programa Epi Info versión 5.00 con el cual se obtuvo la frecuencia relativa de las variables seleccionadas.

Los datos expresados como variables medidas en escala nominal fueron tratados mediante chi

cuadrado; en los múltiples (número de episodios), mediante la prueba de Kruskal-Wallis (Anova no paramétrico); la edad de los niños por presentar distribución no normal, se evaluó mediante la prueba de Mann-Whitney.

El análisis de los factores de riesgo se logró mediante regresión logística, obteniéndose odds ratios (OR) y sus correspondientes límites de confianza (LC) 95%. Se constató el grado de varianza explicada y el ajuste de los datos por la prueba de Hosmer Lemeshow.^{7,8}

RESULTADOS

Cumplieron con los criterios de inclusión 134 pacientes que presentaron 224 episodios de IRAB en el período estudiado.

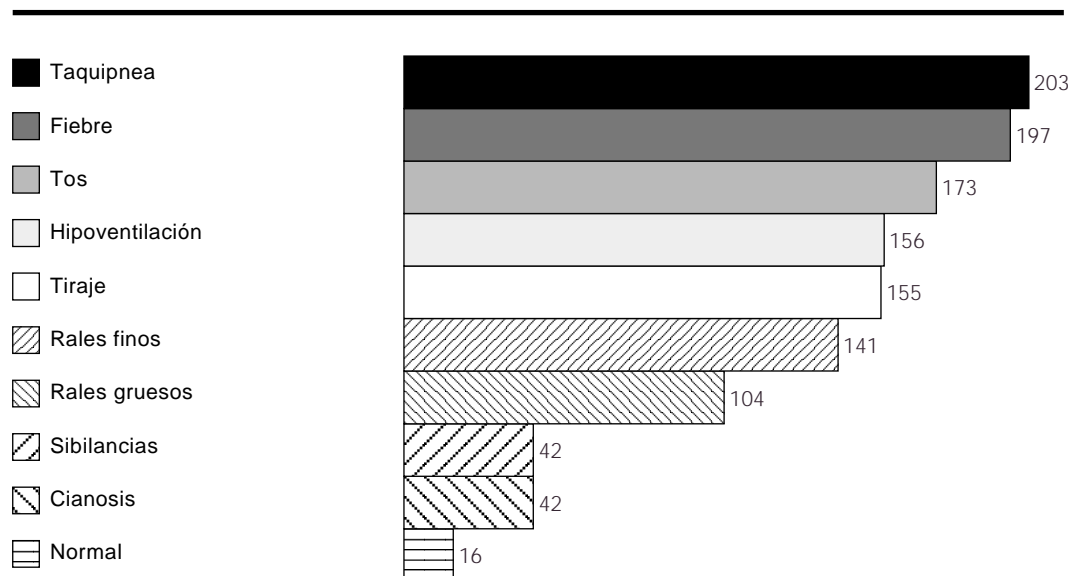
La media para la edad, expresada en meses fue de 26,01; la mediana 18 meses y el rango fue de 1 a 187 meses.

Noventa y siete eran niñas (43%) y 127 varones (57%).

Según la clasificación del CDC, los pacientes se agruparon en: N (sin síntomas): 11 pacientes (5%); A (síntomas leves): 8 pacientes (3,5%); B (síntomas moderados): 8 pacientes (3,5%); C (síntomas severos): 197 pacientes (88%).

En 208 episodios existía registro previo de porcentaje de linfocitos CD4 sobre los linfocitos totales. En 140 (68%), el compromiso inmunológico era moderado a severo (CD4 <20%).

En 205 episodios se pudo evaluar el valor abso-

**GRÁFICO 1**

**IRAB en niños VIH+. Síntomas y signos de representación
n= 224. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan", 1994-1996**

luto de CD4, mostrando compromiso severo (<500 células/mm³ en menores de 6 años) en 92 (0-200/mm³: 63 casos; 201-500/mm³: 29). En 113 episodios el recuento de CD4 fue mayor de 500 células/mm³.

El 80% de los pacientes recibía medicación antirretroviral: zidovudina (AZT) n: 76 (34%), didanosina (ddl) n: 21 (9,8%) y AZT + ddl n: 82 (36,8%).

Los síntomas y signos más frecuentemente hallados se han representado en el *Gráfico 1*.

La anemia fue un hallazgo patológico muy frecuente; se observó en 141 episodios (62,9%).

Se midieron los gases en sangre en todos los episodios, observando hipoxemia en 179 pacientes (79,9%). En 41, la hipoxemia se acompañó de hipercapnia. En 45 episodios el examen de gases en sangre fue normal (20,1%).

Al analizar el patrón radiológico, se observó que en el 73,5% de los episodios el patrón era intersticial (n:164). De éstos, el 33% presentaba patrón combinado intersticial más alveolar e intersticial más multinodular. Se evidenció patrón radiológico alveolar (solo o combinado con patrón intersticial) en 117 oportunidades (52,5% de los episodios). Se analizó por el método de chi cuadrado la correlación entre el patrón radiológico (compromiso alveolar aislado o asociado a intersticial) y el diagnóstico etiológico, sin hallar ninguna correlación.

Diagnóstico etiológico

Se obtuvo el diagnóstico etiológico en 69 episodios (30%). Hubo 13 episodios de infecciones combinadas.

Los agentes hallados en hemocultivos fueron 36 bacterias comunes (43,9%) (neumococo penicilinosensible: 9, neumococo penicilinoresistente: 4, *Haemophilus influenzae*: 6, estafilococo coagulasa negativo meticilinoresistente: 5, estafilococo aureus meticilino sensible: 3, estreptococo viridans: 3 y un hallazgo para cada uno de los siguientes gérmenes: estreptococo, *Escherichia coli*, *Salmonella*, micrococo, enterococo, germen grampositivo no tipificado) y un hongo (*Candida tropicalis*).

Se efectuaron 223 pares de hemocultivos; se rescataron 37 patógenos en pares de hemocultivos; el rendimiento de este estudio fue del 16,6%.

Se diagnosticaron 15 infecciones virales por examen de secreciones de vía aérea superior: adenovirus 8, virus sincicial respiratorio (VSR) 6 y parainfluenza 1 (se tomaron 96 muestras para estudio virológico, con un rendimiento del 15,6%).

En tres oportunidades se asociaron infecciones

bacterianas (estreptococo viridans, estafilococo coagulasa negativo y *Staphylococcus aureus* meticilinosensible) con adenovirus. En el grupo de pacientes con infección por adenovirus predominó la mala entrada de aire (n: 7) sobre la auscultación de sibilancias (n: 1) y en la radiología predominó el patrón alveolar (n: 4).

La única infección por virus parainfluenza se asoció a infección por estafilococo meticilinosensible. Un paciente con infección por VSR presentó asociación con *Escherichia coli*.

Los pacientes con infección por VSR (n: 6) tuvieron menor requerimiento de oxígeno que aquellos infectados por adenovirus y ninguno ingresó a ARM. En este grupo de niños, todos presentaron auscultación de hipoventilación; uno solo tuvo, además, sibilancias. La radiología mostró patrón alveolar en tres oportunidades.

Las micobacterias halladas en 17 episodios correspondieron a: *Mycobacterium tuberculosis* (n: 11); micobacterias atípicas (n: 3) (*Mycobacterium avium intracellulare*) y micobacteria de la vacuna BCG (n: 3). Todos los casos fueron diagnosticados por bacteriología del lavado gástrico. En uno de los pacientes con infección por micobacteria BCG, se obtuvo también cultivo positivo en material de aspirado de médula ósea. En otros seis se efectuó diagnóstico de tuberculosis por PPD positiva, radiografía de tórax patológica y antecedente epidemiológico positivo.

De acuerdo a estos resultados, en el 10% de las IRAB se diagnosticó una infección por micobacterias (n: 23). El rendimiento de los lavados gástricos fue del 8,6% (17 positivos sobre 198 estudios efectuados). Se aplicaron 103 PPD, siendo positivas en 8 pacientes (7,8%).

Dos de los pacientes con infección por micobacterias atípicas presentaron coinfecciones con neumococo en un caso y enterococo en el otro. Los tres niños con infección por micobacteria BCG presentaban patrón radiológico intersticial; dos tenían recuentos de CD4 < 200/mm³ y 1 < 500/mm³.

En el grupo, de 11 episodios de IRAB por *Mycobacterium tuberculosis*, se evidenció un alto predominio de patrón intersticial en las radiografías tomadas al inicio del cuadro; un niño presentó imagen de mediastino ensanchado. En tres oportunidades se diagnosticó infección asociada a bacterias comunes: *Haemophilus influenzae*, *Salmonella* y *Sptreptococcus pneumoniae* penicilinoresistente.

El hallazgo de *Pneumocystis carinii* en un paciente se efectuó mediante LBA (se realizaron 13 LBA y sólo uno fue positivo).

Se asumieron como infecciones por citomegalovirus (CMV) 12 episodios de IRAB. El diagnósti-

co se efectuó por antígeno temprano para CMV en sangre en 12 oportunidades; sólo en un caso se confirmó la infección por anatomía patológica posmortem observándose infección diseminada en pulmón, bazo e intestino y hemorragia pulmonar masiva. En este grupo de pacientes se observó radiología con patrón intersticial predominante (n:10). Los valores de CD4 fueron $<200/\text{mm}^3$ en 6 oportunidades y entre $201-500/\text{mm}^3$ en otras dos. Tres episodios requirieron ARM.

Se efectuaron 60 determinaciones de antígeno temprano para CMV, de las cuales 12 fueron positivas (rendimiento del 20%).

Evolución.

Asistencia respiratoria mecánica

Veinticuatro episodios requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM). En 14 se diagnosticó la etiología: adenovirus, 3; CMV, 3; bacterias, 5 (incluye un caso en asociación con *Pneumocystis carinii*); *Candida*, 1; micobacterias, 2. Dos pacientes estuvieron en ARM en dos oportunidades. Doce niños fallecieron (mortalidad en ARM: 50%).

Dieciséis niños fallecieron durante el episodio de infección respiratoria. Esto representa el 7,1% del total de episodios evaluados y el 11,9% del total de pacientes.

Pudo identificarse la etiología en 9 casos de muerte: 2 micobacterias tuberculosas; 2 infecciones por CMV; 1 estreptococo viridans; 1 estafilococo coagulasa negativo; 1 neumococo + micobacteria atípica; 1 neumococo penicilinoresistente + micobacteria tuberculosa resistente a pirazinamida; 1 *Pneumocystis carinii* + *Haemophilus influenzae* + neumococo.

Factores de riesgo para ARM

Se analizaron siete variables como factores de riesgo para ARM: cianosis, anemia, número de linfocitos $\text{CD4}/\text{mm}^3$, hipoxemia + hipercapnia, edad, número de episodios de IRAB padecidos en el período considerado. Se observó que la presencia de cianosis ($p < 0,0001$) y la existencia de hipercapnia ($p < 0,003$) significaba un mayor riesgo de requerir ARM. No resultaron significativas las variables edad, anemia, número de linfocitos CD4 , la hipoxemia aislada y el número de episodios de IRAB (Tabla 1).

Los pacientes con cianosis al ingreso y aquellos con hipoxemia e hipercapnia, tuvieron respectivamente 12 y 10 veces más riesgo de ingresar a ARM que los que no presentaron esos parámetros.

Factores de riesgo de mortalidad

Las mismas variables examinadas para riesgo de ARM fueron analizadas como factores de riesgo de mortalidad.

Se encontró valor de significación (en el análisis univariado) a cianosis, hipercapnia e ingreso a ARM (Tabla 2). En el análisis multivariado se observó que las variables significativas para el riesgo de muerte eran: edad, ARM e hipercapnia (Tabla 3).

Si se excluye la variable ARM en la regresión logística múltiple para el análisis de factores de riesgo de muerte, se observa que adquieren significación otras variables: presencia de hipercapnia, menor número de linfocitos CD4 y la presencia de cianosis (Tabla 4).

DISCUSION

La población de niños HIV+ en seguimiento en el Hospital Garrahan que requirió internación por IRAB en el período comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 1996 es una población ubicada dentro de un amplio rango etario, con una mediana de 18 meses y un predominio de varones (57%), sobre mujeres.

El 88% de los pacientes pertenecía a la categoría C (síntomas severos) y el 80% se encontraba medicado con uno o dos inhibidores de la transcriptasa inversa. Se debe tener en consideración que para la fecha en que se realizó este estudio, aún no se administraban a nuestros pacientes inhibidores de la proteasa para tratamiento de la infección por VIH y se utilizaban los criterios del CDC (síntomas clínicos, inmunocompromiso) para iniciar el tratamiento.⁴ Con la introducción de nuevos esquemas de tratamiento y el inicio más temprano se ha reducido la morbimortalidad de los pacientes VIH+.⁹

TABLA 1

Factores de riesgo para ARM en pacientes HIV+ con infección respiratoria aguda baja (n: 134)

Variable	Valor p	Odds ratio ajustado (LC 95%)
Cianosis	$<0,0001$	12,3 (3,59-42,4)
Hipercapnia	$<0,0003$	9,96 (2,94-33,8)
Edad	0,072 (NS*)	0,97 (0,93-1,00)
Anemia	0,085 (NS)	0,30 (0,07-1,18)
CD4	0,137 (NS)	0,55 (0,25-1,21)
Nº episodios	0,654 (NS)	1,13 (0,65-1,96)

* NS: no significativo.

La incidencia de anemia fue llamativamente elevada en esta población. No fue el objeto de este trabajo caracterizarla, pero la deficiencia de hierro (carencia nutricional más frecuente en la Argentina y el mundo) es la causa más común. En un estudio efectuado en áreas urbanas de la provincia de Buenos Aires, en una población de 9 a 24 meses, se observó una prevalencia de anemia por deficiencia de hierro del 48% en los niveles socioeconómicos medio y medio bajo y de 33% en el nivel alto.¹⁰ Deben incluirse como otras causas, el efecto inhibitorio de la hemopoyesis producido por las infecciones crónicas y agudas y el tratamiento con fármacos mielodepresores, como los inhibidores de la transcriptasa inversa.

Se obtuvo diagnóstico etiológico del episodio de infección respiratoria aguda en el 30% de los casos. El mayor porcentaje correspondió a infecciones bacterianas, con diagnósticos basados exclusivamente en los resultados de los hemocultivos. Predominaron los gérmenes de la comunidad, con

un mayor número de infecciones producidas por neumococo, *Haemophilus influenzae* y estafilococo, con incidencia similar a la informada en series de huéspedes inmunocompetentes de nuestro país y otros países subdesarrollados.^{11,12}

Es elevado el número de infecciones por micobacterias diagnosticadas en esta serie. Es conocido que la población VIH+ presenta una alta incidencia de infección y que la gran mayoría de estos niños pertenecen a hogares donde uno o ambos padres están infectados por VIH. A todos los pacientes se les efectuó búsqueda de micobacterias en lavado gástrico. El alto número de infecciones mixtas de bacterias y micobacterias, debe hacer pensar que el cuadro de comienzo agudo fue probablemente desencadenado por las primeras y que se halló a las micobacterias como coinfección o infección previa.^{13,14} En 17 niños hubo confirmación bacteriológica y en 6 pacientes más se diagnosticó la infección por la presencia de PPD+, radiología patológica y antecedentes epidemiológicos. De este modo, el diagnóstico de infección por micobacterias alcanza al 16,4% de los pacientes.

Sólo se diagnosticó infección por *Pneumocystis carinii* (PNC) en un paciente mediante LBA; este niño recibía previamente profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) y falleció a pesar del tratamiento con TMS en primer lugar y luego con pentamidina. No podemos sacar conclusiones de esta baja incidencia, pero podría deberse a una inadecuada metodología en la obtención de las muestras o bien, a la administración de profilaxis temprana para PNC en un importante número de niños, que ha reducido en forma significativa la incidencia de esta infección.¹⁵

Los 12 niños positivos para antígeno temprano de CMV recibieron tratamiento con ganciclovir. No se efectuó ningún procedimiento invasivo para confirmar la infección a nivel pulmonar,

TABLA 2
Infección respiratoria aguda baja en pacientes HIV+
Factores de riesgo de muerte.
Análisis univariado (n:134)

Variables	Muerte				Total	Valor p	
	sí		no				
	n	%	n	%			
	16	11,9	118	88,1			
Cianosis	sí	11	32,3	23	67,7	34	<0,00012
	no	5	5,0	95	95,0		
Anemia	sí	7	8,6	74	91,4	81	0,236 (NS)
	no	9	17,0	44	83,0	53	
ARM	sí	12	54,5	10	45,5	22	<0,000001
	no	4	3,6	108	96,4	112	
CD₄/mm³							0,192 (NS)
	0-200	7	19,4	29	80,6	36	
	201-500	3	14,3	18	85,7	21	
	>500	6	7,8	71	92,2	77	
Gases:	HN*	5	4,7	101	95,3	106	<0,0000033
	HH**	11	39,3	17	60,7	28	
Nº episodios							0,218 (NS)
	1	9	11,2	71	88,8	88	
	2	2	6,5	29	93,5	31	
	3	3	20,0	12	80,0	15	
	4	1	20,0	4	80,0	5	
	5	-	0,0	2	100	2	
	7	1	100	-	0,0	1	
Edad (m)		32,6±32,5		25,1±23,9			0,628 (NS)

* HN: hipoxemia sin hipercapnia.

** HH: hipoxemia con hipercapnia.

como plantea la bibliografía.¹⁶ De esos 12 niños, dos murieron. En uno de ellos la autopsia confirmó el diagnóstico.

Las otras infecciones virales fueron producidas por virus hallados habitualmente en la población inmunocompetente (VSR, adenovirus y parainfluenza). Observamos como elementos distintivos: baja frecuencia de auscultación de sibilancias, la presencia frecuente de patrón radiológico alveolar además del intersticial y el desarrollo común de sobreinfección bacteriana en pacientes con recuentos bajos de CD4. Estos hallazgos coinciden con la bibliografía.^{14,15} Una deficiencia en los linfocitos T citotóxicos en los pacientes HIV+ sería responsable de características particulares en infecciones virales, tales como la ausencia de signos

de hiperreactividad y la mayor frecuencia de neumonía.^{17,18}

Este trabajo se basó en un examen retrospectivo de historias clínicas, utilizando una rutina de estudio diagnóstico previamente establecida. Es posible que la mayor minuciosidad en la obtención y conservación de las muestras en un estudio prospectivo, brindará mejor rescate diagnóstico. No se han pesquisado en forma rutinaria otros patógenos como *Chlamydia trachomatis* o *Mycoplasma pneumoniae*.

A todos los pacientes se les administró tratamiento empírico al ingreso, luego de obtenidas las muestras para hemocultivos, con cefalosporina de tercera generación por vía IM o EV (se reemplazó por vancomicina en 5 pacientes de acuerdo a la sensibilidad bacteriana), trimetoprima sulfametoxazol a 15-20

mg/kg/día por vía oral y eritromicina oral a 50 mg/kg/día y sólo se plantearon procedimientos invasivos (LBA) en caso de mala respuesta. No se efectuó ninguna biopsia pulmonar. En adultos se sugiere que el tratamiento empírico inicial disminuye la posibilidad de rescate bacteriológico por LBA (del 91 al 65%). En nuestros pacientes no se efectuó este estudio antes del tratamiento, por su disponibilidad limitada. Consideramos, junto a Thorpe y col., que el tratamiento temprano de las infecciones bacterianas reduce la mortalidad,¹⁹ de ahí la decisión de iniciar tratamiento empírico en forma inmediata.

La mortalidad fue tres veces mayor que la determinada en un trabajo previo en una población general (no VIH+) con IRAB y similares características etarias y de procedencia geográfica.²⁰

De acuerdo al análisis efectuado pudo establecerse que es mayor el riesgo de requerir ARM en aquellos niños que presentan cianosis en el momento de comienzo del cuadro de IRAB y cuando el examen de los gases arteriales muestra hipoxemia

TABLA 3
Infeción respiratoria aguda baja en pacientes HIV+.
Factores de riesgo de muerte. Análisis multivariado

Variable	Coefficiente de regresión	Riesgo hacia	Código	OR ajustado	LC 95%
ARM	3,843 ± 0,969 p<0,00012	ARM sí	1: sí 0: no	46,7	6,98-312
Edad *	0,043 ± 0,014 p<0,0031	Mayor edad	Continua	1,04	1,02-1,07
Hipercapnia	1,956 ± 0,837 p<0,021		1: sí 0: no	7,07	1,37-36,4

Variables no significativas:

cianosis	0,317 ± 0,989	p 0,749
anemia	-1,510 ± 0,847	p 0,077
Nº CD4	-0,757 ± 0,519	p 0,147
Nº episodios	-0,005 ± 0,326	p 0,986

* Los valores de OR en edad indican el aumento de riesgo por mes de edad.

TABLA 4
Análisis multivariado de factores de riesgo de muerte en pacientes HIV+ con IRAB (excluyendo la variable ARM)

Variable	Valor p	OR ajustado (LC 95%)	Coefficiente $\beta \pm DE^*$
HH**	<0,0004	20,6 (3,98-107,0)	3,028 ± 0,832
Nº CD4	<0,004	3,93 (1,57-9,85)	-1,370 ± 0,468
Anemia	<0,015	6,75 (1,52-29,9)	-1,910 ± 0,762
Cianosis	<0,022	5,24 (1,27-21,6)	1,656 ± 0,716
Edad	0,248 (NS)	1,02 (0,99-1,05)	0,017 ± 0,15
Nº episodios	0,465 (NS)	1,21 (0,72-2,02)	0,190 ± 0,259

* DE: desvío estándar.

** HH: hipoxemia-hipercapnia.

e hipercapnia. Los niños sometidos a ARM tienen 47 veces más riesgo de morir que los que no la requieren; también es mayor el riesgo de muerte en los niños de mayor edad (4% por mes de edad) y en los que presentan hipoxemia más hipercapnia.

La evaluación de los factores de riesgo al ingreso de los pacientes debería orientar a la toma de medidas terapéuticas más enérgicas en el más corto plazo con una disminución probable de la mortalidad en IRAB, como ya ha ocurrido en otras poblaciones de adultos y niños VIH+ que ingresan a unidades de cuidados intensivos.^{21,22}

No pudo detectarse en el estudio una correlación entre agente etiológico y mortalidad, aunque en un tercio de los casos con etiología definida se diagnosticó una micobacteria.

Si se tiene en cuenta la elevada tasa de mortalidad en este grupo de pacientes y dado que no existen hasta la fecha estudios de factores de riesgo para ARM y muerte en niños HIV+ en nuestro medio, consideramos que los hallazgos del presente estudio pueden ser orientadores para los médicos que atienden niños con esta enfermedad.

CONCLUSIONES

1. La etiología más frecuente de IRAB en esta cohorte de pacientes HIV+ fue bacteriana, correspondiendo la mayoría a bacterias frecuentes en la comunidad y a micobacterias.
2. La radiología mostró un predominio de patrón intersticial. No permitió inferir etiología.
3. La mortalidad de los pacientes con IRAB y HIV es elevada (11,9%).
4. Los factores de riesgo para requerir ARM fueron: cianosis al comienzo del cuadro de IRAB e hipercapnia.
5. Los factores de riesgo para muerte en el análisis multivariado fueron: edad, requerimiento de ARM e hipercapnia. ■

BIBLIOGRAFIA

1. Chadwick E, Yogev R. SIDA en niños. *Clín Pediatr Nort* 1995; 4: 905-927.
2. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 RR-12:1-10.
3. Pizzo PA, Wilfert CM. *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
4. Rosen M. Overview of pulmonary complications of HIV infection. *Clin Chest Med* 1996; 4: 621.
5. Murray JF, Felton CP, Garay SM et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: Report of a National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. *N Eng J Med* 1988; 310: 1682.
6. Zeichner SL, Read JS. *Handbook of pediatric HIV care*. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins, 1999.
7. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley and sons, 1989: 135-173.
8. Sahi H, Khurshid A. *Statistics in epidemiology. Methods, techniques and applications*. Florida: CrC Press, 1996: 153-163.
9. Melvin AJ, Mohan KM, Manns Arcunio LA, et al. Clinical, immunologic and virologic responses of children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 968-974.
10. Calvo EB, Gnazzo N. Prevalence of iron deficiency in children aged 9-24 months from a large urban area of Argentina. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 534-8.
11. Magnenant JL, Nicad LP, Auckenthaler R et al. Mode of presentation and diagnosis of bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus infected patients. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 917-922.
12. Pio A, Leowski J, Tem Dam HG. The magnitude of the problem of acute respiratory infections. In: Douglas RM, Kerby-Eaton E, eds. *Acute respiratory infections in childhood. Proceeding of an international Workshop*. Adelaide, Australia: University of Adelaide, 1985: 3-16.
13. Derelphin CB. The utility of a single sputum specimen in the diagnosis of tuberculosis. *Chest* 1997; 111: 1174-79.
14. Siu Pun Chan, Birnbaum J et al. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 443-7.
15. Thea D, Lambert G, Weedon J, et al. Benefit of primary prophylaxis before 18 months of age in reducing the incidence of *Pneumocystis carinii* pneumonia and early death in a cohort of 112 human immunodeficiency virus infected infants. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *Pediatrics* 1996; 97: 59-64.
16. Uberti Foppa C, Lillo F, Terreni M et al. Cytomegalovirus pneumonia in AIDS patients. Value of CMV culture from BAL fluid and correlation with lung disease. *Chest* 1998; 113: 919-923.
17. Chandwani S, Barkawsky W, Krasinski K et al. Respiratory syncytial virus infection in human immunodeficiency virus infected children. *J Pediatr* 1990; 117: 251-4.
18. King J, Burke A, Clemens J et al. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 733-9.
19. Thorpe JE, Baughman R, Frame PT et al. Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 1987; 155: 855-61.
20. Weissenbacher M, Carballal G, Avila M, et al. Etiologic and clinical evaluation of acute lower respiratory tract infections in young argentinian children: an overview. *Rev of Infect Dis* 1990; 12: 889-898.
21. Rosen M, Clayton K, Schneider R et al. Intensive care of patients with HIV infection: utilization, critical illnesses, and outcomes. Pulmonary complications of HIV infection study group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 67-71.
22. Wong H, Chundu K. Improved outcome for young children with AIDS *Pneumocystis carinii* pneumonia, and acute respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 1994; 18: 114-8.