

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Diarrea en niños con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

* K. Kotloff

RESUMEN

La revisión de la literatura indica que la diarrea prolongada es un problema clínico significativo en pacientes que sufren de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La mayoría de las alteraciones intestinales en estos pacientes parecen estar relacionadas a tumores intestinales, infección, o a enteropatía por SIDA. Una información hasta ahora limitada, indica que las infecciones representan el problema más importante. Entre éstas han sido implicados patógenos intestinales como *Salmonella* y *Cryptosporidium*, así como agentes oportunistas como micobacterias atípicas y citomegalovirus. Para explicar la relación entre infección y diarrea prolongada se postulan tres situaciones: 1) los pacientes experimentan infecciones recurrentes con diferentes organismos; 2) la diarrea crónica es causada por una infección persistente por un mismo organismo ó 3) el daño intestinal persistente, secundario a infecciones repetidas o persistentes, o las alteraciones mediadas por mecanismos inmunológicos resultan en diarrea crónica. Estudios futuros ayudarán a explicar la incidencia relativa de cada uno de los agentes patógenos involucrados, así como la importancia de cada uno de los mecanismos patogénicos mencionados.

INTRODUCCION

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se reconoce hoy en día como un problema global de salud. Se han reportado casos en más de 70 países, con 50 000 casos en Estados Unidos, cerca de 3 000 en los restantes países de América, sobre 3 000 casos en Europa y un número que se estima en varios miles en Africa. El número de personas infectadas asintomática o sintomáticamente con el virus VIH (virus inmunodeficiencia humano) se estima en varios millones en el mundo.

Cada vez se diagnostican con mayor frecuencia casos de SIDA en niños. En Estados Unidos se han reportado sobre 800 casos entre 1982 y

1986. Sin duda alguna, un número mucho mayor padecen el cuadro clínico de menor severidad conocido como complejo relacionado con SIDA (CRS) o han sido infectados con VIH asintomáticamente.

La mayoría de las infecciones por VIH en niños es de adquisición perinatal a partir de madres infectadas. La frecuencia de transmisión perinatal del virus es de 0 a 65%, teniendo la mayor tasa de transmisión aquellas madres que han tenido previamente un hijo que desarrolló SIDA o CRS. En Estados Unidos un 61% de los niños con SIDA ha tenido un curso fatal.

Uno de los principales problemas clínicos en niños con SIDA o CRS, son los trastornos gastrointestinales. Un 17 a 64% de ellos presentan diarrea prolongada o recurrente. En la actualidad no se dispone de estudios prospectivos que hayan investigado la incidencia, etiología, factores de riesgo y la historia natural de la enfermedad dia-

* Departamento de Pediatría, División de Enfermedades Infecciosas, Escuela de Medicina, Universidad de Maryland.

reica en niños infectados con VIH. Sin embargo, se ha establecido con certeza que la diarrea prolongada tiene consecuencias severas, incluyendo desnutrición y trastornos de crecimiento, que potencialmente pueden empeorar la condición de inmunosupresión.

La limitada información disponible en relación a diarrea prolongada en pacientes con infección por VIH apunta hacia tres procesos patológicos principales: malignidad, infección y enteropatía idiopática del SIDA. La mayoría de los pacientes son clasificados en las dos últimas categorías.

ETIOLOGIA

Malignidad. En pacientes con SIDA se han observado tumores que comprometen el tracto gastrointestinal como órgano primario o como metástasis. Tanto en niños como en adultos se ha asociado la presencia de sarcoma de Kaposi y linfomas intestinales con diarrea.

Infección. Se podría anticipar que la mayoría de los casos de diarrea en pacientes con SIDA o CRS representan infecciones específicas cuya duración es anormalmente prolongada dada la incapacidad del huésped de erradicar el organismo infeccioso o bien infecciones repetidas del tracto gastrointestinal con diferentes patógenos. Dos estudios recientes, en adultos referidos para evaluación a servicios de gastroenterología, demostraron que es posible identificar un agente infeccioso en 60-80% de los casos.

- **AGENTES BACTERIANOS.** Los pacientes infantiles con SIDA son especialmente susceptibles a infección con bacterias enteropatógenas, la más común de las cuales es *Salmonella*. En estos pacientes esta infección se complica frecuentemente con bacteremia. Se ha observado que, como resultado de su inmunodeficiencia, tienen particular dificultad para erradicar este organismo, resultando en bacteremias recurrentes por *Salmonella no typhi*, aún en presencia de tratamiento adecuado. En pacientes con SIDA también han sido reportadas infecciones con otros agentes como *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia* y *Clostridium difficile*. Sin embargo, no se sabe si estos pacientes tienen mayor riesgo de contraer estas infecciones.

- **MICOBACTERIAS.** *Micobacterias avium* y *Micobacterias intracellulare* son organismos de alta distribución en polvo, agua, carne de ave, bovinos y sus derivados. En pacientes con SIDA se han reportado casos de infección sistémica con estos organismos. La infección se caracteriza clínicamente por fiebre, pérdida de peso, diarrea y frecuentemente se acompaña de linfadenopatías difusas. El organismo se aísla en hemo y coprocultivos y puede ser observado en biopsias intestinales con el uso de tinciones apropiadas. Dada la ausencia de inmunidad celular no se observa la formación de granulomas en estos individuos. Esta infección es generalmente resistente a las drogas antituberculosas. Las drogas clofazimina y ansamicina se encuentran actualmente bajo investigación para su uso en el tratamiento.
- **PARASITOS ENTEROPATOGENOS.** En los últimos años se ha descrito un cuadro clínico de pérdida de peso y diarrea intratable en pacientes inmunosuprimidos, causada por infección por *Cryptosporidium spp* o *Isospora belli*. La infección por *Cryptosporidium* se asocia con diarrea persistente, malabsorción, caquexia, desnutrición, contribuyendo frecuentemente a la muerte del paciente. No se dispone de una terapia efectiva, aunque recientemente investigadores australianos han descrito que la administración oral de anticuerpos bovinos anti-*cryptosporidium* es efectiva en el tratamiento de esta infección. La droga espiromicina, inicialmente descrita como tratamiento de elección, no ha demostrado ser efectivamente consistente y muchos centros han abandonado su uso. Otros parásitos intestinales, en particular *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*, han sido identificados también en pacientes con SIDA.
- **ENTEROPATOGENOS VIRALES.** La infección por el virus de inclusión citomegálica o citomegalovirus (CMV), miembro de la familia Herpes virus, puede comprometer un amplio espectro de órganos: la infección puede ser desde asintomática a infección sistémica, comprometiendo cerebro, retina, pulmones, tracto gastrointestinal, riñones y glándulas adrenales. Mediante biopsias intestinales se han obtenido evidencias histológicas en pa-

cientes con SIDA. Sin embargo, existe controversia sobre si la infección por CMV es solamente una sobreinfección del tejido intestinal desvitalizado por otros agentes o un patógeno real. La infección intestinal por CMV se ha asociado a esteatorrea, ulceración de la mucosa intestinal, perforación y severa inflamación intestinal, que puede llegar a producir obstrucción. No se dispone de una terapia efectiva, aunque el agente dihidroxiropoximetilguanina (DHPG) se encuentra en etapa de evaluación.

El rol de los otros virus intestinales, como rotavirus y adenovirus entéricos, no ha sido sistemáticamente evaluado en pacientes con SIDA. Sin embargo, estos virus han sido implicados como causa de diarrea crónica en niños con inmunodeficiencia no relacionadas con SIDA.

Enteropatía por SIDA. En numerosos adultos con SIDA se han encontrado anormalidades de la mucosa intestinal, malabsorción y diarrea, en los que no ha sido posible identificar un agente infeccioso o malignidad. A este síndrome se le ha llamado enteropatía por SIDA. Los cambios de la mucosa intestinal son inespecíficos e incluyen infiltración con histiocitos (similar a la enfermedad de Whipple) e infiltración con células mononucleares, predominantemente células plasmáticas y linfocitos. En algunos casos se ha observado infiltración de la lámina propia con células cebadas. La causa de esta enteropatía no ha sido aclarada. Aunque hay algunas evidencias de que es causada por agentes infecciosos, tal como bacilos ácido-resistentes intracelulares o virus de inclusión citomegálica, el rol de estos agentes en iniciar o mantener el daño intestinal no ha sido determinado. Se ha incriminado a la desnutrición, especialmente a una deficiencia de zinc, como causa de esta enteropatía. Es bien conocido el que en niños desnutridos los episodios de diarrea son más prolongados. Las anormalidades gastrointestinales e inmunológicas que han sido asociadas a desnutrición podrían aumentar la susceptibilidad a diarrea prolongada de los pacientes con infección por HIV. Algunos autores han sugerido que el daño podría ser mediado por reacciones inmunológicas, las cuales serían precipitadas por infecciones, o por una permeabilidad aumentada del epitelio intestinal a antígenos presentes en el lumen, debido a una deficiencia de IgA secretoria.

La competencia inmunológica del huésped es ciertamente un factor crítico en el desarrollo de diarrea prolongada. Estudios realizados en Bangladesh demostraron que niños convalescientes de sarampión tenían episodios de diarrea más severos y con mayor mortalidad, posiblemente debido a anergia post-sarampión. La infección por VIH puede producir un amplio espectro de perturbaciones inmunológicas que van desde la normalidad a la deficiencia inmunológica combinada severa. Se han encontrado alteraciones inmunitarias en pacientes asintomáticos infectados por VIH. La importancia de la inmunidad de la mucosa como defensa contra infecciones entéricas es bien conocida; sin embargo, poco se sabe hasta hoy de la producción de IgA secretoria en pacientes con SIDA. En caso de que se la encontrara disminuída y la disminución se asociara con una mayor frecuencia de infecciones, podría ser de beneficio el utilizar tratamientos de sustitución con inmunoglobulina oral. Si la inmunidad local, por el contrario, no presenta alteraciones, podrían ser utilizadas vacunas orales inactivadas contra los agentes enteropatógenos más comunes.

PROYECCIONES FUTURAS

Hay una evidente necesidad de investigación de los trastornos gastrointestinales presentados en pacientes con SIDA. Un mayor conocimiento de los agentes patógenos responsables y los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el daño intestinal darán la base para el desarrollo de estrategias para la prevención y tratamiento de ellas. Tratamientos tales como inmunoglobulina oral, que ha sido efectiva en la terapia de diarrea crónica de origen viral en pacientes con otros tipos de inmunosupresión, están actualmente en fase de evaluación. La mayor esperanza es el desarrollo de una vacuna contra el virus de inmunodeficiencia humana.

BIBLIOGRAFIA

1. Centers for Disease Control Update: Acquired immunodeficiency syndrome, United States. *M.M.W.R.* 35:757-766, 1986
2. Scott, G.B; Buck, B.E.; Leterman, J.G; et al.: Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *N. Engl. J. Med.* 310:76-81, 1984.
3. Dworkin, B.; Wormser, G.P.; Rosenthal, W.S.; et al.: Gastrointestinal manifestations of the acquired

immunodeficiency syndrome: a review of 22 cases. *Am. J. Gastroent.* 80:774-778, 1985.

4. Kotler, D.P.; Gaetz, H.P.; Lange, M.; et al.: Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 101: 421-428, 1984.

5. Gelb, A.; Miller, S.: AIDS and Gastroenterology. *Am. J. Gastroent.* 81 619-622, 1986.

6. Current, W.L.; Reese, N.C.; Ernest, J.V.; et al.: Human cryptosporidiosis in immunocompetent and

immunodeficient persons. *N.Engl. J. Med.* 308:1257, 1983.

7. Levinson, W.; Bennedetts, R.W.: Cytomegalovirus colitis in acquired immunodeficiency syndrome- A chronic disease with varying manifestations. *Am. J. Gastroent.* 80:445-447, 1985.

8. Bernstein, L.J.; Krieger, B.Z.; Novick, B.; et al.: Bacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome of children. *Ped. Infec. Dis. J.* 4:472-475, 1985.

BIBLIOGRAFIA

1. Current, W.L.; Reese, N.C.; Ernest, J.V.; et al.: Human cryptosporidiosis in immunocompetent and immunodeficient persons. *N.Engl. J. Med.* 308:1257, 1983.

2. Kotler, D.P.; Gaetz, H.P.; Lange, M.; et al.: Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 101: 421-428, 1984.