

## Consecuencias inmunológicas de la infección materna por VIH en el recién nacido no infectado

Rodrigo T. Camacho-Pacheco<sup>1,2</sup>, M. Angel Nájera-Hernández<sup>2</sup>, Elizabeth Arcadia-Paredes<sup>2</sup>, Mextli Y. Bermejo-Haro<sup>1,2</sup>, Jessica Henández-Pineda<sup>2</sup> e Ismael Mancilla-Herrera<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional; <sup>2</sup>Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología. Ciudad de México, México

### Resumen

Con la implementación de estrategias de cuidado perinatal, la tasa de transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido considerablemente en el mundo. A pesar de no mostrar cargas virales, los infantes expuestos al VIH no infectados (ENI) cursan en sus primeros meses de vida con mayores tasas de morbilidad. Esto se relaciona con enfermedades infecciosas por microorganismos oportunistas y menor respuesta a las vacunas en comparación con infantes sin exposición al virus, lo que sugiere alteraciones en su sistema inmunitario. En esta revisión abordamos diferentes evidencias de alteraciones en las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas de infantes ENI que pudieran explicar esta disfuncionalidad inmunitaria. Adicionalmente, este conocimiento ayuda a entender cómo se desarrolla el sistema inmunitario desde los primeros momentos de gestación que servirán para encontrar alternativas de manejo y terapias para el bienestar de los infantes con esta condición.

**Palabras clave:** Inmunidad. Recién nacidos. Infantes. VIH.

### Immunologic consequences of maternal HIV infection in the uninfected newborn

#### Abstract

With the implementation of perinatal care strategies, the rate of vertical transmission of human immunodeficiency virus (HIV) has decreased considerably worldwide. Despite the absence of viral loads, infants exposed to HIV not infected during gestation have higher morbidity and mortality rates. This is found to be related to infectious diseases by opportunistic microorganisms and lower response to vaccines in their first months of life compared to non-HIV exposed infants, suggesting alterations in their immune system. In this review we address different evidence of alterations in the innate and adaptive immune responses of HIV exposed infants that could explain their immune dysfunctionality. Additionally, this knowledge helps to understand how the immune system develops from the early stages of gestation and will serve to find management alternatives and therapies for the welfare of the infants with this condition.

**Keywords:** Immunity. Newborns. Infants. HIV.

#### \*Correspondencia:

Ismael Mancilla-Herrera

E-mail: mahi\_25803@yahoo.com.mx

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-10-2023

Fecha de aceptación: 02-11-2023

DOI: 10.24875/PER.23000025

Disponible en internet: 15-02-2024

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(3):130-134

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

## Introducción

Desde el inicio de la pandemia en 1981, la infección de VIH ha cobrado un total de 40 millones de vidas<sup>1</sup>. En su último reporte (2022), el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), que hace el mayor y extenso seguimiento de los casos en el mundo, estima un total 39.0 millones de personas (0.49% del total de la población mundial) que viven con esta condición. El virus ataca directa e indirectamente al sistema inmunitario del huésped, dejando a los individuos infectados desprotegidos frente a nuevos patógenos. Entre las mujeres que la padecen, una de las más grandes preocupaciones es que el virus tiene la capacidad de infectar al feto cuando se encuentran embarazadas<sup>1</sup>. En la actualidad, la implementación de la terapia antirretroviral, los cuidados perinatales, el nacimiento vía cesárea y la supresión de la lactancia evitan la infección de manera vertical. Sin embargo, aunque la transmisión no ocurra, el propio entorno fisiológico materno causado por el virus puede afectar al desarrollo de la progenie aun sin infectarlo. A estos bebés se les conoce como expuestos al VIH no infectados (ENI)<sup>2</sup>.

Dentro de los reportes consensuados, se ha mostrado que los bebés ENI suelen nacer con bajos índices de peso, estatura y perímetro cefálico, aunque considerados dentro de los valores de referencia<sup>3</sup>. Sin embargo no están condicionados a ser pequeños durante toda su vida y pueden alcanzar los valores de las mediciones de la infancia promedio. Estas observaciones somatométricas no son las únicas alteraciones encontradas. Diversos estudios han reportado que los infantes ENI cursan con una alta incidencia de infecciones, superior a la normal, así como mayor número de hospitalizaciones y mayor riesgo de mortalidad antes de los dos años de vida<sup>4</sup>. Interesantemente, muchas de las infecciones reportadas son causadas por microorganismos oportunistas que comúnmente no son de gran relevancia para niños sanos<sup>3,5,6</sup>. Adicional a la mayor susceptibilidad a las infecciones, estos infantes no desarrollan la misma respuesta a vacunas, siendo estas menos eficientes cualitativa y cuantitativamente, con menor capacidad protectora<sup>7</sup>. Dichas observaciones muestran que las respuestas inmunitarias de los infantes ENI se encuentran comprometidas.

Para su estudio, las respuestas inmunitarias se han dividido en innatas y adaptativas. Las primeras involucran mecanismos de defensa preformados, conformado por leucocitos (células inmunitarias) con capacidades fagocíticas (ingerir y destruir a los patógenos),

de armamentos químicos de destrucción o por moléculas solubles capaces de dañar la membrana de los patógenos y atraer a más leucocitos al sitio de la lesión. Suelen desencadenarse rápidamente debido a que existen leucocitos de este tipo en los tejidos cuidando la integridad de este y favorecen el reclutamiento de nuevos leucocitos. En el caso de las adaptativas, son respuestas que maduran en órganos conocidos como linfoides secundarios en el que células como los linfocitos T y linfocitos B proveen protección especializada y de larga vida. El hecho de que maduren en estos órganos implica diversas interacciones que son iniciadas por células de la respuesta innata, y que suelen tardar varios días para que sean eficientes, por lo que se consideran respuestas tardías. Entre los linfocitos T se incluyen los denominados linfocitos T cooperadores (o también conocidos como CD4) y citotóxicos (o CD8), el primer grupo de células generan mediadores químicos solubles que capacitan y potencian a los mecanismos de defensa de las células innatas, así como la producción de los anticuerpos, mientras que las segundas se encargan de inducir a la muerte (apoptosis) a aquellas células que muestren características de alteración. Por su parte, los linfocitos B son las células que producen los anticuerpos, que son proteínas con diferentes formas llamadas isotipos (inmunoglobulina [Ig] M, IgG, IgE e IgA) y tienen la capacidad de distribuirse preferencialmente a ciertos tejidos, así como ejercer diferentes mecanismos de protección<sup>8</sup>.

## Alteraciones en la respuesta innata

Las respuestas innatas son especialmente importantes en los bebés, en quienes es su principal forma de defensa contra patógenos. Leucocitos involucrados en estas respuestas son polimorfonucleares, monocitos, células asesinas naturales (NK) y células dendríticas (CD).

## Neutrófilos

Estos leucocitos son los principales productores de especies reactivas del oxígeno (ROS), excelentes productoras de citocinas inflamatorias y células fagocíticas<sup>8</sup>. En infantes ENI, hay menores números de neutrófilos en comparación con infantes control, esta disminución se ha propuesto que no se debe a alguna alteración propia del desarrollo hematopoyético<sup>9</sup>, sino al uso de antirretrovirales (ART). Estas alteraciones pueden ser trazadas hacia los 3 años de edad<sup>10</sup>. De

igual forma se ha mostrado una capacidad reducida para producir ROS, que se encargan de la oxidación de biomoléculas de los patógenos<sup>11</sup>.

### Células NK

Este tipo de linfocitos poseen la capacidad única de atacar y destruir directamente otras células, en particular las infectadas por virus<sup>8</sup>. Uno de los mecanismos que utilizan para llevar a las células blanco a muerte es mediante moléculas que realizan poros sobre la membrana como las perforinas. Este tipo de células se encuentra disminuido en los infantes ENI, sin embargo presentan mayor estado de activación, menor cantidad de perforinas y capacidad lítica (destrucción de la membrana de las células) respecto a grupos control<sup>12</sup>.

### Monocitos

Son células cruciales para los vertebrados y desempeñan un papel importante en nuestras respuestas inmunitarias cuando se trata de trasplantes, cáncer, infecciones, el desarrollo y el mantenimiento del equilibrio del cuerpo<sup>13</sup>. En conjunto con macrófagos y las CD constituyen el sistema fagocítico mononuclear, que se encarga de fagocitar patógenos y células muertas, así como de remodelar los tejidos y ser el emisario para iniciar las respuestas adaptativas. Poseen una variedad de «sensores» (receptores) que les permiten detectar y responder a distintos tipos de patógenos, y dependiendo de cuáles sean activados, actuarán de acuerdo con las necesidades para la eliminación de la amenaza. Algunos de estos receptores se conocen como receptor tipo *toll* (TLR) -2 y TLR-4, y son especialmente buenos a la hora de detectar determinados grupos de bacterias<sup>14</sup>. En cuanto a los recién nacidos ENI, en nuestro grupo de trabajo hemos reportado que tienen mayor cantidad de monocitos al nacimiento, y sus proporciones elevadas se mantenían al menos hasta los tres meses de edad. Adicionalmente, a lo largo de esta evaluación encontramos que poseían mayor cantidad de moléculas asociadas a la activación (función), lo que sugiere que este estado se mantiene constante. Interesantemente, aunque los bebés ENI suelen tener mayores niveles de mediadores inflamatorios en la sangre, sus monocitos no responden tan eficientemente a moléculas de los patógenos, probablemente por desensibilización a las señales de los receptores, lo cual podría hacerlos más vulnerables a las infecciones<sup>15</sup>.

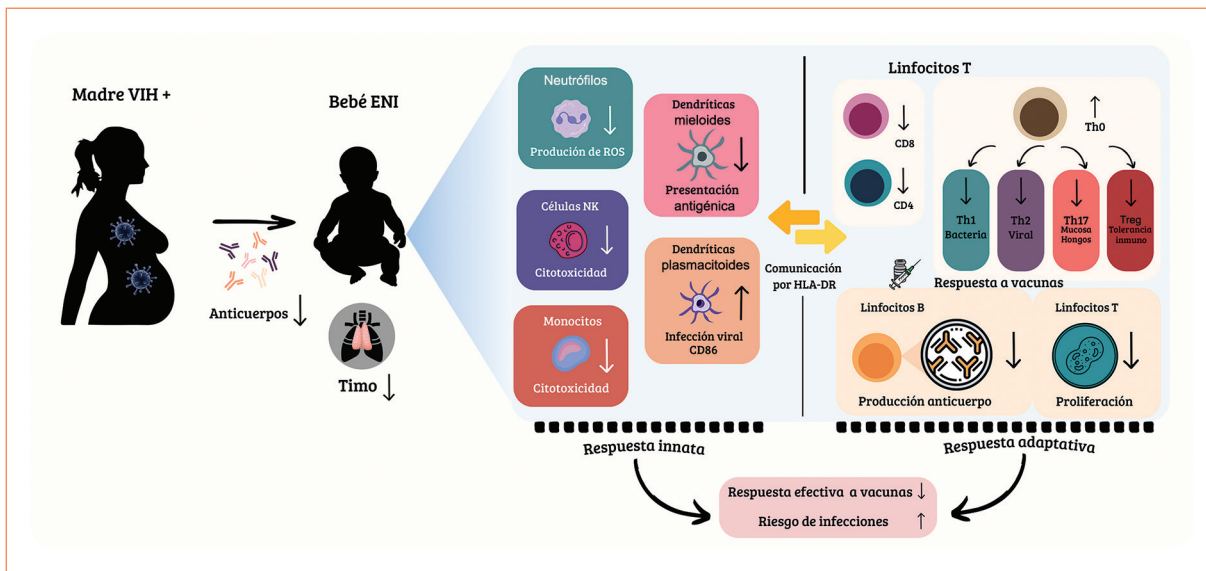
### Células dendríticas

Estos leucocitos se consideran como los principales mensajeros del sistema inmunitario y quienes orquestan las respuestas adaptativas. Se han descrito dos principales tipos de CD, mieloides (mCD) y plasmacitoides (pCD), siendo las últimas las menos frecuentes en sangre. Habitualmente, las mCD se encuentran en lugares clave de nuestro cuerpo, como los tejidos, censando continuamente la presencia de amenazas, y en los órganos linfoides secundarios (como los ganglios linfáticos y el bazo), donde se iniciarán y madurarán las respuestas adaptativas. Cuando encuentran una amenaza, ya sea un patógeno o sustancia extraña, inician un estado de maduración, en el cual lo capturan y procesan (descomponen en fragmentos pequeños) para presentar en pequeños trozos de los invasores (llamados antígenos) en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) a los linfocitos T, ya sean cooperadores o citotóxicos<sup>8</sup>. Para que esta presentación y activación de linfocitos sea exitosa, la CD debe expresar moléculas que incrementen las señales de comunicación llamadas coestimuladoras, como CD80 y CD86, y citocinas que ayuden a la especialización de las respuestas adaptativas de acuerdo con las necesidades de defensa contra el patógeno<sup>16</sup>. Por otro lado, las pCD tienen una especialidad diferente; cuando se activan, secretan grandes cantidades de proteínas llamadas interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y beta (IFN- $\beta$ ), las cuales son sustancias que juegan un papel importante en las respuestas inmunitarias contra infecciones virales<sup>17</sup>. En el caso de los infantes ENI, se ha encontrado un incremento de mCD en circulación con mayores niveles de expresión de moléculas coestimuladoras CD80<sup>18</sup>. En el caso de las pCD solo posee incrementada la molécula coestimuladora CD86. Cabe destacar que CD80 y CD86 no son las únicas moléculas coestimuladoras, las CD tienen una amplia gama de estas, algunas generando señales positivas y otras negativas para diferentes vías de señalización, y el balance entre señales condiciona las respuestas adaptativas, mismo que está pendiente de estudiar.

### Alteraciones en la respuesta adaptativa

#### Linfocitos T

Este tipo de células, a diferencia de los leucocitos de respuesta innata, maduran en el timo, que dependiendo de las señales que recibe puede especializarse para potenciar células innatas específicas, dependiendo en gran medida de la coestimulación y citocinas que le



**Figura 1.** Afectaciones en los componentes inmunológicos del bebé ENI derivadas del ambiente gestacional adverso. Los niños ENI presentan alteraciones en las respuestas inmunológicas innatas y adaptativas disminuyendo la efectividad de las vacunas e incrementando el riesgo de infecciones. Las flechas significan, arriba: incremento de una respuesta; abajo: disminución de una respuesta.

ENI: infantes expuestos al VIH no infectados; HLA-DR: antígeno leucocitario humano-isotipo DR (por sus siglas en inglés); NK: asesinas naturales (células); ROS: especies reactivas de oxígeno; Th: linfocito T cooperador.

proporcione la CD. Esta diferenciación, para el caso de los linfocitos T CD4, lleva a perfiles efectoros (Th1, Th2 o Th17) o supresores (Treg). En el caso de los infantes ENI, se ha observado que durante su desarrollo gestacional suelen tener una proporción disminuida de linfocitos totales comparada con los fetos provenientes de madres no infectadas. Esto directamente se ve reflejado con un menor número de linfocitos T circulantes. En nuestro grupo de investigación hemos caracterizado el tipo de linfocitos T CD4 diferenciados que se encuentran en circulación. Reportamos una disminución en la proporción de células diferenciadas, tanto efectoras como supresoras. Interesantemente, muchos de los linfocitos T hallados se encuentran en estadios indiferenciados (conocidas como Th0), en los que no terminó su activación por parte de las células presentadoras de antígeno<sup>19</sup>. Esto sugiere que a pesar de que las CD están especialmente caracterizadas por madurar las respuestas adaptativas, si bien están incrementadas con niveles mayores de CD80 y CD86, no son eficientes para activar y madurar las respuestas de células T.

### Linfocitos B

Este tipo de células maduran en la médula ósea y la mayoría de ellas, así como los linfocitos T, también se

activan en los órganos linfoides secundarios, sin embargo no dependen de las células presentadoras de antígeno para activarse. Una vez que reconocen el antígeno, estas células son capaces de producir anticuerpos, siendo la IgM la primera forma, y dependiendo de los estímulos que haya recibido el linfocito T CD4 para secretar citocinas especializadas, son capaces de cambiar de isotipos (IgG, IgA, o IgE), cada uno con funciones expertas contra patógenos. En el caso de los infantes ENI, no se ha encontrado alguna particularidad en las células B, sin embargo, las Ig que la madre le hereda presentan algunas alteraciones importantes. Por ejemplo, se encuentran en mayor cantidad un subtipo llamadas IgG1, IgG3 e IgG4, pero menor de IgG2; estas últimas son las responsables de la defensa con aquellas bacterias con cápsula de polisacáridos, y esta distribución de anticuerpos se mantiene durante el primer año de vida<sup>20</sup>. Esto sugiere que la respuesta de estas células podría quedarse programada para no responder eficientemente y sumar a las alteraciones que incrementan el riesgo de infección de los infantes ENI.

Un fenómeno que engloba las afectaciones del sistema inmunitario de los bebés ENI es su mala respuesta a vacunas. Ya que esta estrategia médica está pensada para estimular al sistema inmunitario adaptativo,

tanto linfocitos T como B, y que reconozca a un patógeno específico, generando así memoria protectora contra este. De esta forma, cuando se han estudiado niños ENI que recibieron la vacuna BCG, anti-hepatitis B, anti-tetánica y anti-estafilococo se observó que sus linfocitos T tenían una limitada capacidad de proliferar y producir citocinas, mientras que los linfocitos B produjeron menos anticuerpos protectores<sup>21-24</sup>.

## Conclusión

En esta revisión hemos dado un panorama general de cómo una condición tan drástica como es la infección por VIH puede afectar la forma en que la descendencia se protege y es afectada por las condiciones de la gestación (Fig. 1). Aunque faltan muchos experimentos por realizar, tanto básicos como clínicos, mostramos importantes alteraciones en el sistema inmunitario innato y adaptativo de los recién nacidos ENI que en conjunto pudieran relacionarse con los riesgos de padecer enfermedades y baja respuesta a vacunas. Comprenderlo nos orientará a encontrar soluciones para eliminar o reducir las alteraciones que mejoren las condiciones en las que se desarrollan.

## Financiamiento

El presente trabajo ha sido financiado por Proyecto INPer No. 2021-1-14.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH [Internet]. ONUSIDA; 2023. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_es.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf)
2. Dauby N, Goetghebuer T, Kollmann TR, Levy J, Marchant A. Uninfected but not unaffected: chronic maternal infections during pregnancy, fetal immunity, and susceptibility to postnatal infections. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(4):330-40.
3. Evans C, Jones CE, Prendergast AJ. HIV-exposed, uninfected infants: new global challenges in the era of paediatric HIV elimination. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):e92-107.
4. Slogrove AL, Goetghebuer T, Cotton MF, Singer J, Bettinger JA. Pattern of infectious morbidity in HIV-exposed uninfected infants and children. *Front Immunol.* 2016;7(MAY):164.
5. Cohen C, Moyes J, Tempia S, Groome M, Walaza S, Pretorius M, et al. Epidemiology of acute lower respiratory tract infection in HIV exposed uninfected infants. *Pediatrics.* 2016;137(4).
6. Pavlinac PB, John-Stewart GC, Naulikha JM, Onchiri FM, Denno DM, Odundo EA, et al. High-risk enteric pathogens associated with HIV infection and HIV exposure in Kenyan children with acute diarrhea. *AIDS.* 2014;28(15):2287-96.
7. Ruck C, Reikie BA, Marchant A, Kollmann TR, Kakkar F. Linking susceptibility to infectious diseases to immune system abnormalities among HIV-exposed uninfected infants. *Front Immunol.* 2016;7(AUG):1-12.
8. Murphy K, Weaver C. *Inmunología de Janeway. El Manual Moderno*; 2019.
9. Bunders M, Bekker V, Scherpbier H, Boer K, Godfried M, Kuijpers T. Haematological parameters of HIV-1-uninfected infants born to HIV-1-infected mothers. *Acta Paediatr.* 2005;94(11):1571-7.
10. Bunders M, Cortina-Borja M, Thorne C, Kuijpers T, Newell ML, Giaquinto C, et al. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1-infected mothers. *AIDS.* 2004;18(15):2009-17.
11. Siawaya ACM, Mveang-Nzoghé A, Ndjindji OM, Ndong AM, Essone PN, Siawaya JFD. Cases of impaired oxidative burst in HIV-exposed uninfected infants' neutrophils-A pilot study. *Front Immunol.* 2017;8:262.
12. Slyker JA, Lohman-Payne B, John-Stewart GC, Dong T, Mbori-Ngacha D, Tapia K, et al. The impact of HIV-1 infection and exposure on natural killer (NK) cell phenotype in Kenyan infants during the first year of life. *Front Immunol.* 2012;3:399.
13. Patel AA, Zhang Y, Fullerton JN, Boelen L, Rongvaux A, Maini AA, et al. The fate and lifespan of human monocyte subsets in steady state and systemic inflammation. *J Exp Med.* 2017;214(7):1913-23.
14. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004;4(7):499-511.
15. Flores Gonzalez JC. Caracterización de subpoblaciones de monocitos de recién nacidos e infantes no infectados de madres VIH+. México: Instituto Politécnico Nacional; 2019.
16. Abu-Raya B, Kollmann TR, Marchant A, MacGillivray DM. The immune system of HIV-exposed uninfected infants. *Front Immunol.* 2016;7(Sep):217805.
17. Veillia PA, Montoya CJ, Hoyos A, Moreno ME, Chougnet C, Rugeles MT. Effect of intrauterine HIV-1 exposure on the frequency and function of uninfected newborns' dendritic cells. *Clin Immunol.* 2008;126(3):243-50.
18. Valeriano Baena RG, Mancilla Herrera I (dir.). Relación entre la respuesta adaptativa celular de linfocitos T cooperadores y el fenotipo de células dendríticas en sangre periférica de recién nacidos expuestos al VIH no infectados [tesis en internet]. [Ciudad de México]: Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México; 2023. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000836081/3/0836081.pdf>
19. Brito-Pérez Y, Camacho-Pacheco RT, Plazola-Camacho N, Soriano-Becerril D, Coronado-Zarco IA, Arreola-Ramírez G, et al. Impaired T helper cell responses in human immunodeficiency virus-exposed uninfected newborns. *Immun Inflamm Dis.* 2021;9(4):1541-53.
20. Tonalli R, Pacheco C. Caracterización del perfil de clases y subclases de anticuerpos en infantes expuestos a VIH no infectados. Instituto Politécnico Nacional; 2019.
21. Kidzeru EB, Hesseling AC, Passmore JAS, Myer L, Gamielidien H, Tchakoute CT, et al. In-utero exposure to maternal HIV infection alters T-cell immune responses to vaccination in HIV-uninfected infants. *AIDS.* 2014;28(10):1421.
22. Abramczuk BM, Mazzola TN, Moreno YMF, Zorzeto TQ, Quintilio W, Wolf PS, et al. Impaired humoral response to vaccines among HIV-exposed uninfected infants. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(9):1406-9.
23. Miles DJC, Gadama L, Gumbi A, Nyalo F, Makanani B, Heyderman RS. Human immunodeficiency virus (HIV) infection during pregnancy induces CD4 T-cell differentiation and modulates responses to Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine in HIV-uninfected infants. *Immunology.* 2010;129(3):446-54.
24. Mazzola TN, Da Silva MTN, Abramczuk BM, Moreno YMF, Lima SCBS, Zorzeto TQ, et al. Impaired bacillus Calmette-Guérin cellular immune response in HIV-exposed, uninfected infants. *AIDS.* 2011;25(17):2079-87.