

Transmisión vertical de la infección VIH. Aspectos generales y nuestra experiencia en Gipuzkoa (1984-1999)

GIBaren transmisio bertikala. Ezaugarri orokorrak eta gure esperientzia Gipuzkoan (1984-1999)

J. Landa Maya¹, J. Echeverría¹, J.A. Iribarren²

¹Servicio de Pediatría. ²Servicio de Infecciones, Hospital Aránzazu, Donostia.

Correspondencia: Dr. J. Landa Maya, Servicio de Pediatría, Hospital Aránzazu, Apdo. Correos 477, 20080 Donostia.

INTRODUCCIÓN

No es habitual durante el ejercicio de la medicina, poder asistir en tiempo real a la identificación de una nueva enfermedad: desde el año 1981 es lo que está ocurriendo con la actualmente denominada infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Esta circunstancia ha supuesto un reto para la sociedad en general, y para la sanidad en especial, derivándose de ello importantes trabajos de investigación que han hecho ir variando los conocimientos, y consecuentemente producirse frecuentes cambios de actitud ante la infección VIH.

Desde que se diagnosticó la infección VIH en la mujer, las implicaciones del virus en el grupo madre infectada-hijo han adquirido gran relevancia, siendo uno de los campos prioritarios en la lucha contra el VIH y en el que muchos investigadores han centrado su interés.

La transmisión vertical (TV) del virus de la inmunodeficiencia humana de la madre al niño, es la principal y en la actualidad prácticamente la única forma de adquisición de la infección en el niño⁽¹⁾.

La infección del recién nacido por su madre seropositiva para el VIH, fue descrita por primera vez por Cowan y cols. en 1984⁽²⁾; posteriormente Jovaisas y cols.⁽³⁾ y Sprecher y cols.⁽⁴⁾, describían las observaciones de fetos contaminados, el primero de 20 semanas gestacionales, el segundo de 15 semanas, estableciéndose, así, la existencia de una contaminación intraútero. En el año 1985, Ziegler y cols.⁽⁵⁾ demostraban la transmisión a través de la lactancia materna.

Hoy en día, se conoce que la transmisión vertical puede establecerse antes, durante o postparto –a través de la leche materna–. Hay que señalar que de la misma manera que es indiscutible la transmisión vertical, bien sea intraútero, periparto o a través de la lactancia, no existe hasta la actualidad ninguna observación que de-

muestre que un recién nacido sano corra riesgo de ser contaminado por los cuidados de su madre seropositiva, es decir, no hay riesgo de transmisión horizontal⁽⁶⁾.

La transmisión vertical es multifactorial y, por tanto, todos los potenciales factores de riesgo, tanto maternos, como obstétricos, deben ser evaluados en el estudio de la misma. Los principales factores maternos que se han asociado con un aumento de la transmisión incluyen una elevada carga viral materna y estadio avanzado de la enfermedad materna^(7,8), la disminución de las cifras maternas de CD4, y niveles bajos de anticuerpos neutralizantes maternos^(9,10). Así, Fang y cols.⁽¹¹⁾ demostraron una clara correlación entre la carga viral de la madre en el momento del parto y la transmisión al recién nacido; los niños nacidos de madres con más de 10⁵ copias de RNA/mL tendrían un riesgo > 75% de adquisición de la infección, frente a sólo un 3% de los niños nacidos de madres con < 10⁵ copias de RNA/mL. Entre los factores obstétricos estudiados, la corioamnionitis, la rotura prolongada de bolsa de líquido amniótico, los procedimientos invasivos durante el expulsivo, la modalidad del parto y la transmisión en gemelos se consideran de riesgo.

La determinación del momento de la transmisión “*timing*” durante el embarazo, es otro de los desafíos actuales, con el objeto de establecer el período de mayor riesgo de transmisión para el niño, y así poder establecer las medidas necesarias en la prevención de la enfermedad. En la actualidad se estima que la mayor parte de los casos de transmisión vertical de la infección se establece en fases avanzadas de la gestación, o en el parto^(9,12).

La transmisión durante el parto puede ocurrir por exposición directa de las mucosas del niño a la sangre materna y secreciones vaginales, por contaminación vía as-

cedente de las membranas fetales y líquido amniótico, o por las microtransfusiones materno-fetales producidas tras las contracciones uterinas durante el período expulsivo.

Otros factores obstétricos han sido relacionados con la transmisión vertical de la infección. En la actualidad se considera que la duración del expulsivo y la rotura de membranas superior a 4 horas parecen incrementar el riesgo de transmisión. La influencia de la modalidad del parto en la transmisión es un tema que sigue actualmente en controversia; estudios recientes demuestran^(13,14) que la realización de cesárea electiva, junto con la aplicación de terapia antirretroviral en monoterapia a la mujer gestante reduce la TV hasta cifras cercanas al 2%. Queda por definir la necesidad de realizar cesárea en aquellas madres que en la actualidad reciben triple terapia y presentan cargas virales bajas o indetectables en el momento del parto.

Uno de los avances más importantes en la reducción de la TV se produjo el año 1994 con la aplicación del protocolo ACTG 076, que administra AZT en monoterapia a la madre durante el embarazo, intraparto y al recién nacido durante las primeras seis semanas postnatales⁽¹⁵⁾. Este ensayo terapéutico lograba reducir la TV del 25 al 8%. Ya desde el año 1997 y dentro de las recomendaciones internacionales⁽¹⁶⁾, se vienen aplicando terapias combinadas a las madres gestantes, similares a las que ya tomaban previas al embarazo.

La aplicación del protocolo ACTG 076 que protege de la TV de la infección VIH, y que incluye el tratamiento a recién nacidos de los que se desconoce si resultarían infectados o no, hizo que surgieran algunas controversias en cuanto a la seguridad e inocuidad de la aplicación del tratamiento, tanto para la madre, como para el niño^(17,18). Diversas revisiones han demostrado la ausencia de efectos indeseables atribuibles a

la aplicación del tratamiento con AZT al recién nacido^(19,20).

La detección de la infección VIH en la mujer gestante, en fases iniciales del embarazo e incluso antes del mismo, es considerada hoy en día por muchos autores uno de los pilares básicos en la prevención. Este capítulo del despistaje universal de la infección VIH a toda mujer embarazada no ha estado exento de discrepancias, y hoy en día todavía no se aplica en todos los países de manera general. En nuestro medio y desde hace algo más de dos años ya se está realizando de manera sistemática el despistaje de infección VIH a toda mujer embarazada.

No cabe duda que la mejor prevención sería la de evitar el embarazo de las madres seropositivas, pero la realidad es que cada día asistimos a un mayor deseo de procrear en este grupo de mujeres, influido por su propio bienestar, debido a la aplicación de terapias antirretrovirales y quizás también esperanzadas en la eficacia de las actuales medidas para disminuir la TV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración del presente trabajo se revisan de manera retrospectiva los datos clínicos y analíticos de los pacientes incluidos en estos dos grupos:

- a. Grupo de niños: constituido por los hijos de madre VIH (+) controlados en la Consulta de Infecciosos de Pediatría
- b. Grupo de madres: madres con infección VIH de los niños controlados en la mencionada Consulta.

Se ha efectuado una revisión desde el año 1984 hasta final de 1999.

A lo largo del período estudiado se han producido una serie de actuaciones que han influido en los resultados de la transmisión vertical (TV) y por ello dividimos la muestra en tres grupos:

Grupo 1: recoge los partos de madres seropositivas hasta marzo de 1994. Este período abarca los primeros años de la infección caracterizándose por la ausencia de medidas terapéuticas y/o preventivas, tanto en la madre, como en el niño. De alguna manera representaría la historia natural de la infección VIH en las mujeres seropositivas.

Grupo 2: comprende los nacimientos ocurridos desde abril de 1994 hasta mayo 1997. En este período y tras conocer la eficacia del ensayo ACTG 076, citado anteriormente, se inició la aplicación de dicho protocolo a las mujeres seropositivas gestantes de nuestra Área Sanitaria de actuación. Hay que señalar que la aplicación del protocolo se inició varios meses antes de su publicación, ya que se conocían los resultados que se habían presentado en un congreso internacional en marzo de 1994. La fecha final de este grupo se corresponde con el inicio de la aplicación del despistaje universal del VIH en la mujer gestante.

Grupo 3: en este grupo se agrupan las madres cuyo parto se establece entre junio 1997 y final del año 1999. A la vista de la experiencia adquirida en los años previos, en que se constataba que una parte de las madres seropositivas desconocían su infección hasta el momento del parto, y tras una reunión conjunta entre los Servicios de Infecciosas, Ginecología y Pediatría, se estableció el despistaje universal para el VIH en todas las mujeres gestantes del área sanitaria de Gipuzkoa a partir de junio 1997. Esta medida se adaptaba además a las recomendaciones ya efectuadas previamente por la Academia Americana de Pediatría (AAP)⁽²¹⁾, que proponían el despistaje universal de la infección VIH en todas las mujeres gestantes como medida para disminuir la transmisión vertical de la misma. Además, en este período se administran terapias antirretrovirales combinadas durante embarazo e intraparto, y también se realizan estudios de carga viral de manera sistemática.

TABLA I. RECUENTO DIFERENCIAL DE LINFOCITOS CD4 MATERNOS EN EL MOMENTO DEL PARTO

CD4/mm ³	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
< 200	14 (24,1%)	3 (12%)	6 (23%)
200-499	21 (36,2%)	14 (56%)	11 (38%)
> 500	23 (39,6%)	8 (33%)	11 (38%)

TABLA II. ESTADIO CLÍNICO MATERNO EN EL MOMENTO DEL PARTO

Estadio	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
A	66 (62%)	18 (56%)	11 (41%)
B	4 (3,7%)	6 (18,7%)	10 (37%)
C	9 (8,4%)	2 (6,2%)	6 (22%)
No catalogados	27 (25,4%)	6 (18,7%)	-

RESULTADOS

Desde el año 1984 hasta la actualidad hemos conocido 167 niños recién nacidos hijos de madres seropositivas. Han resultado infectados un total de 29 niños, lo que representa una transmisión vertical (TV) global del 17,3%.

Los resultados obtenidos en cada uno de los grupos definidos previamente han sido los siguientes:

Grupo 1: desde el año 1984 hasta marzo de 1994 hemos controlado 106 niños hijos de 100 mujeres seropositivas (2 partos gemelares y 4 con dos hijos). La edad media materna fue de 26 años. La forma de adquisición de la infección materna fue principalmente por uso compartido de jeringuillas (UDVP) 83 casos (78%), siendo el contagio heterosexual en 21 casos (19,8%). En 22 casos (20,7%) el diagnóstico de la infección materna se conoció con posterioridad al parto, en 11 (10,3%) se conoció en el momento del parto, en 18 (17%) no se pudo establecer por diversos factores en el momento del diagnóstico de la enfermedad materna. El hecho de establecer el diagnóstico de infección VIH materna con pos-

terioridad al parto, obviamente, se asoció con una mayor TV.

En cuanto a la modalidad de parto hay que señalar que en 11 ocasiones se realizó cesárea siempre por indicación obstétrica urgente. La duración de rotura de bolsa de líquido amniótico superior a 4 horas (28 casos) no se asoció con una mayor tasa de TV de la infección.

En aquellas madres (58) en que se realizó estudio de linfocitos CD4 en el momento del parto, se obtuvieron los siguientes resultados: valor medio de 413 ± 276 CD4 /mm³. En 48 madres no se habían realizado recuentos de linfocitos CD4. En la Tabla I se representa la distribución de los recuentos linfocitarios.

Se estableció el estadio clínico materno en el momento del parto según los criterios de los CDC (1993) con la distribución que refleja la Tabla II.

Han fallecido un total de 42 madres (40%) de este grupo 1, por enfermedades relacionadas con la infección VIH.

En este período resultaron infectados un total de 25 niños, lo que representa una tasa de TV del 23,5%. Se ha producido el fallecimiento de 9 (36%) niños por su infec-

ción VIH, 5 de los cuales no habían recibido tratamiento antirretroviral.

Grupo 2: en abril de 1994 tras tener conocimiento de los resultados aún no publicados del ACTG 076, se protocolizó entre los Servicios de Infecciosas, Pediatría, Ginecología y Farmacia de nuestro Hospital, la oferta sistemática de AZT en los términos utilizados en el ensayo original del ACTG 076. A pesar del trabajo coordinado de los profesionales sanitarios implicados en el tema, únicamente recibieron tratamiento durante el embarazo 14/32 mujeres (43,7%); además en 21 casos (65%) no recibieron tratamiento intraparto por motivos diversos, como falta de medicación en el paritorio, y otras circunstancias. Todos los recién nacidos hijos de madres seropositivas recibieron tratamiento con AZT durante 6 semanas.

Desde abril 1994 hasta junio 1997 han nacido 32 niños hijos de madres seropositivas que correspondían a 30 mujeres (2 con 2 hijos). La edad media materna fue de 27,8 años. Fueron 22 madres (68%) las que habían adquirido la infección por uso compartido de jeringuillas (UDVP), en 8 casos el contagio fue heterosexual (25%) y en 2 casos no se pudo conocer la forma de adquisición de la infección. En este grupo sólo una madre conoció su infección tras el parto y 5 madres se diagnosticaron durante el embarazo.

En cuanto a la modalidad de parto se realizaron 6 (19%) cesáreas todas ellas por indicación obstétrica urgente. Se constató una rotura de bolsa superior a 4 horas en 10 ocasiones (31%) y no se asoció con una mayor TV.

El valor medio de linfocitos CD4 en el parto fue de 462 ± 242 /mm³. El recuento diferencial de linfocitos está reflejado en la Tabla I. En 7 ocasiones no se pudo conocer el recuento linfocitario materno en el parto. La distribución por estadio clínico materno queda representado en la Tabla II.

Hemos conocido el fallecimiento de 3 madres (9,3%) por su infección VIH.

En el periodo analizado en este grupo, resultaron infectados 2 niños, lo que representa una TV del 6,2%. La madre de uno de ellos no había recibido tratamiento antirretroviral y la otra madre, aunque tenía prescrito el mismo existen dudas de su cumplimiento por su situación psicoafectiva. De los dos niños infectados, no ha fallecido ninguno de ellos y ambos están bajo tratamiento antirretroviral.

Grupo 3: en este período (junio 1997 - finales de 1999) y tras la evaluación de los resultados que se habían obtenido en los años anteriores, se inicia la realización del despistaje universal para el VIH durante la gestación a todas las mujeres embarazadas de nuestra Área Sanitaria; además, se realiza a toda mujer que da a luz en nuestro Hospital y de manera sistemática, una nueva detección de anticuerpos VIH en el momento del parto. La aplicación de este método de trabajo ha posibilitado el diagnóstico de la infección durante el embarazo en 3 mujeres gestantes que desconocían su infección. Además, una madre fue diagnosticada justo en el momento del parto al constatar que no se le había realizado el despistaje en el embarazo. Otra madre ha sido diagnosticada al iniciar con síntomas de infección VIH su hijo recién nacido y quedar ingresado éste en nuestro Hospital -en este caso no se le había realizado el estudio ni durante el embarazo ni en el parto, ocurrido en un Centro Hospitalario de otra Área Sanitaria-.

Desde junio 1997 hasta final del estudio han nacido 29 niños hijos de 28 madres seropositivas (1 parto gemelar). Han resultado infectados 2 niños (TV= 6,8%), la madre de uno de ellos conocía su infección y se le indicó tratamiento antirretroviral durante el embarazo, pero por sus circunstancias sociales no lo tomó; la madre del otro niño es la que pertenecía a otra Área

Sanitaria y no conocía su situación de infectada por el VIH hasta que el niño fue diagnosticado por síntomas en relación con el VIH. Los dos niños están vivos y siguen terapia combinada.

La edad media materna ha sido de 30 años. El 24% de las madres habían adquirido la infección por contagio heterosexual.

En 12 ocasiones se ha realizado cesárea, de las cuales 4 fueron por indicación obstétrica urgente y 8 electivas por la infección VIH materna. La rotura de bolsa tuvo una duración superior a 4 horas en 7 casos, situación que se dio en uno de los niños infectados del grupo.

El valor medio de linfocitos CD4 en el momento del parto fue de 447/mm³, y la distribución de recuentos se refleja en la Tabla I. El estadio materno en el momento del parto se representa en la Tabla II. No se han producido fallecimientos maternos en las madres de este grupo.

Desde el año 1997 se realizan estudios de carga viral y hemos obtenido los siguientes resultados en el grupo de madres de este período: de las 16 madres del grupo en que se ha realizado el estudio de carga viral en el momento del parto, en 11 de ellas (68%) no se detectaban copias; las cinco restantes presentaban recuentos de: 790, 1.100, 1.800, 15.000 y 800.000 copias respectivamente. De los dos niños infectados de este grupo 3, en un caso no se había realizado la carga viral materna y en el otro la carga viral correspondía al valor superior de los obtenidos (800.000).

Al analizar la aplicación de terapia antirretroviral a las madres durante la gestación, observamos que ésta se administró en 25/29 casos (86%), porcentaje claramente superior al obtenido en el grupo 2. Las 4 madres que no recibieron tratamiento fue debido a las siguientes causas: 2 casos (una de ellas transmitió la infección) desconocían su infección y en 2 ocasiones (una de ellas transmitió la infección) por circunstancias

sociales y personales no recibieron tratamiento. Si analizamos de manera aislada el grupo de 25 mujeres que han recibido tratamiento antirretroviral durante el embarazo, observamos que ninguna transmitió la infección VIH a su hijo (TV= 0%) en este período.

Otra circunstancia que queremos señalar es que en 9 casos no se pudo administrar el AZT intraparto por diversos problemas de logística, como falta de medicación, o la realización de cesárea urgente, no dando tiempo a instaurar el tratamiento intraparto adecuado.

CONCLUSIONES

1. La tasa de transmisión vertical de la infección por el VIH en nuestro medio se ha reducido de manera global del 23,5% al 6,8%. En concreto, en nuestra Área Sanitaria, y tras la aplicación en los últimos años de medidas preventivas como son el despistaje universal del VIH en las mujeres gestantes, la administración de tratamiento antirretroviral y la realización de cesárea electiva, la tasa ha disminuido de un 23,5% a un 3,5%.
2. A pesar de los esfuerzos conjuntos realizados entre los servicios de Infecciosas, Ginecología, Farmacia y Pediatría, la aplicación del protocolo ACTG 076 en los primeros años sólo alcanzó al 43,7% de las madres candidatas a recibirlo. Diversos factores, como el rechazo a recibir terapias, la falta de un soporte social adecuado o el desconocimiento de la infección materna, han sido los causantes de la ausencia de tratamiento antirretroviral durante el embarazo.
3. La realización del despistaje universal para la infección VIH en las mujeres gestantes ha facilitado el diagnóstico de

varias madres que no conocían su infección, aunque hemos detectado que esta medida no se aplica todavía en algunos sectores de la medicina privada de nuestra provincia y en otras Áreas Sanitarias vecinas.

4. La continua evaluación de los protocolos utilizados en nuestra Área Sanitaria, ha permitido establecer las correcciones necesarias para poder ofertar una atención óptima al grupo de mujeres gestantes seropositivas, con objeto de disminuir la transmisión vertical madre-hijo de la infección VIH, y como consecuencia de ello en los tres últimos años en sólo 1 de los 28 nacimientos, correspondientes a nuestra Área Sanitaria, se ha producido la transmisión vertical de la infección (TV= 3,5%). Es posible que un adecuado soporte social hubiera permitido que la única madre que transmitió la infección en este período pudiera haber recibido tratamiento antirretroviral, por lo que hay que considerar este caso como «potencialmente evitable».

BIBLIOGRAFÍA

1. Peckham C, Newell M. Human immunodeficiency virus infection and mode of delivery. *Acta Paediatr* 1997; Suppl(421): 104-106.
2. Cowan M, Hellmann D, Chudin D, Wara D, Chang R, Ammann A. Maternal transmission of acquired immune deficiency syndrome. *Pediatrics* 1984; **73**: 382-386.
3. Jovaisas E, Koch M, Schafer A, Stauber M, Lowenthal D. LAV/HTLV III in 20 weeks fetus. *Lancet* 1985; **ii**: 1129.
4. Sprecher S, Soumenkoff G, Puissant F, Degeldre M. Vertical transmission of HIV in 15 weeks fetus. *Lancet* 1985; **ii**: 288.
5. Ziegler J, Johnson R, Cooper D, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet* 1985; **896-897**.
6. Ciraru-Vigneron N. Femme enceinte infecté par le VIH: la décision médicale. *Presse Med* 1996; **25**: 847-852.
7. Sperling R, Shapiro D, Coombs R, Todd J. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Eng J Med* 1996; **335**(22): 1621-1629.
8. Dickover R, Garraty E, Herman S. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. *Jama* 1996; **275**(8): 599-605.
9. Bryson Y. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. *AIDS* 1996; **10**(S3): S33-S42.
10. The European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; **10**: 1675-1681.
11. Fang G, Burger H, Frimson R, et al. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: A determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; **92**: 12100-12104.
12. Newell M, Gray G, Bryson Y. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *AIDS* 1997; **11**(Suppl A): S165-S172.
13. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; **353**: 1035-1039.
14. The International Perinatal VIH Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A metaanalysis of 15 prospective cohort studies. *N Eng J Med* 1999; **340**: 977-987.
15. Connor E, Sperling R, gelber R. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Eng J Med* 1994; **331**: 1173-1180.
16. CDC. Recommendations for use of antiretroviral drugs during pregnancy for maternal health and reduction of perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR* 1998; **47RR-02**: 1-30.
17. CDC. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. Effectiveness in disease and injury prevention. *MMWR* 1994; **43**: 286-287.
18. Editorial. Zidovudine for mother, fetus, and child: hope or poison? *Lancet* 1994; **344**: 207-209.
19. Sperling R, Shapiro D, Mcsherry G, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 study. *AIDS* 1998; **12**: 1805-1813.
20. Mc Intosh K. *Mitochondrial toxicity of perinatally administered zidovudine*. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, Jan 2000. (abstract s14).
21. Provisional Committee on Pediatrics AIDS. Perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing. *Pediatrics* 1995; **95**: 303-307.