



Transmisión Vertical del VIH- SIDA

José Antonio Suárez¹.

Laura Naranjo Lara².

¹Pediatra-Infectólogo jasuarez@telcel.net.ve

²Pediatra-Infectólogo lauranar@telcel.net.ve

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia
Biomédica Digital.

RESUMEN

La transmisión vertical (madre-hijo) se conoce como una de las formas más comunes de transmisión de VIH en niños. Por ello es necesario tener en cuenta que el diagnóstico precoz en la madre embarazada, el abordaje terapéutico temprano y el proceso de parto han logrado disminuir la tasa de transmisión de un 30% a un 2%.

INTRODUCCIÓN

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en niños ha aumentado significativamente desde 1986 en Venezuela y en el resto del mundo. Esto se debe, en gran parte, a que la epidemia del VIH/SIDA dejó de ser una enfermedad exclusivamente de homosexuales para convertirse en una enfermedad que ataca al ser humano sin distinción de raza, sexo o edad. Durante el año 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la ONUSIDA han estimado que cinco millones de personas nuevas se infectaron y la población femenina perjudicada es de 17.6 millones. Con esto se demuestra que la mujer está cada vez más expuesta a la infección y que es capaz de transmitir el VIH a su hijo si no hay una intervención terapéutica adecuada en el período de gestación.

Se han descrito tres tiempos en los cuales la transmisión vertical puede ocurrir (1,2,3):

Transmisión Intraútero el virus se ha detectado en el tejido fetal y en el tejido placentario desde temprano como el primer trimestre de gestación, lo cual sugiere rol patogénico en la transmisión *in utero*. El test virológico es positivo en las 48 horas de vida.

Transmisión Intraparto este tipo de transmisión ocurre ante la exposición a sangre materna o secreciones genitales infectadas. El niño tiene un test virológico negativo durante la primera semana de vida y luego se hace positivo (infección tardía).

Transmisión post parto vía lactancia materna el virus ha sido detectado en leche materna por cultivo. Hay reportes bien documentados de transmisión de VIH de madres, quienes adquirieron el virus después del parto y lactaron a sus niños.

Hay estudios que sugieren que el 50-70% de la transmisión vertical del VIH puede ocurrir intraparto y el riesgo de transmisión de madres infectadas después del parto es de alrededor de un 29%. Si la madre se ha infectado alrededor del parto, el riesgo estimado para el niño a través de la lactancia materna es de aproximadamente un 14% (1,3,4,5). Se ha estimado que aproximadamente 20-30% de los niños nacidos de madres infectadas por VIH adquieren la infección, este porcentaje desciende notablemente con el uso de terapia antiretroviral como protocolo de tratamiento en la embarazada.

FACTORES DE RIESGO PARA LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH

Factores Maternos

Madres con enfermedad avanzada de VIH, con conteo de CD4 bajo y presencia de antigenemia p24, parecieran ser más propensas a transmitir el virus a sus hijos. Igualmente, las madres con alta carga viral se asocian a alto riesgo de transmisión. Dos estudios recientes reportan que cargas virales por encima de 100.000 copias/ml tienen un riesgo de transmisión hasta un 40.6%, descendiendo hasta un 0% con carga viral menor de 1000 copias/ml (6,7,8,)

La drogadicción endovenosa durante el embarazo en mujeres con conteo de CD4 bajo y el hábito del tabaquismo materno, han sido asociados con el aumento del riesgo de transmisión perinatal. (9)

Algunos estudios sugieren que la edad maternal (por cada 5 años por encima de los 25 años) pudiera estar relacionado con un aumento del riesgo de transmisión. (10)

Factores Obstétricos

Se han realizado estudios valorando la relación entre transmisión vertical y modo de parto. Con esto se demuestra que la cesárea electiva es capaz de disminuir la transmisión en un 50% en comparación con otros métodos de parto, el cual unido a la utilización de la terapia antiretroviral con ZDV en la etapa perinatal, intraparto y neonatal como está descrito en el protocolo ACTG 076, puede disminuirse hasta un 87%. (11)

Otros factores de riesgo que están involucrados son la ruptura prematura de membranas, la presencia de corioamnionitis y de úlceras genitales. Asimismo, también están asociadas las enfermedades de transmisión sexual que pueden estar en estado de coinfección con el virus de VIH, observándose que si la ruptura de membranas es mayor de 4 horas hay mayor posibilidad de aumentar esta tasa (12).

Factores relacionados al feto

Niños prematuros y con muy bajo peso al nacer pueden ser de alto riesgo para adquirir la infección. Esta asociación pudiera ser la consecuencia de la infección por VIH *in utero*, lo que resulta en anomalías en el desarrollo fetal y parto prematuro. Es posible que el prematuro tenga cierta inmadurez en el desarrollo del sistema inmune, lo cual lo hace más susceptible a infección durante el parto.

El orden de nacimiento de gemelos se ha relacionado con riesgo de infección. Cuando el modo de parto es vaginal el primer feto tiene un riesgo de infección de 35% a diferencia del segundo que es de un 15%. Si el modo de parto es cesárea el riesgo baja a un 16% y 8% respectivamente.⁽¹³⁾

Lactancia Materna

El VIH-1 ha sido aislado en la leche materna y el VIH DNA en la mayoría de las muestras de leche provenientes de madres infectadas por VIH. Hay una clara asociación entre la duración de la lactancia materna y transmisión del VIH. Durante los meses 2 a 6, después del parto, la incidencia de transmisión a través de la lactancia es de 0.7% por mes con un riesgo acumulativo de 3.5%, de 6 a 11 meses es de 0.6% por mes y de 0.3% desde los 12 a 18 meses con un riesgo acumulativo de 7.0% y 8.9% respectivamente⁽¹⁴⁾. En un metanálisis de cinco estudios diferentes de transmisión postnatal, el riesgo de transmisión a través de la lactancia fue de 14 % en mujeres con infección por VIH ya establecida y de un 29% en aquellas mujeres que desarrollaron la infección primaria durante el período de postparto.^(5,15)

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO PARA DISMINUIR LA TASA DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Protocolo ACTG 076

Este protocolo llevado por Connor, demuestra la disminución de la tasa de transmisión vertical de un 25.8% a un 8% utilizando ZDV antes del parto, intraparto y en el recién nacido independientemente de los niveles de CD4 o carga viral materna.

Incluye la administración de ZDV en dosis de 100 mg 5 veces al día vía oral, desde la semana 14 - 34 de gestación hasta el inicio del trabajo de parto o 4 horas antes de la cesárea electiva. Cuando se inicia el tratamiento a la madre con ZDV endovenosa a dosis de 2 mg/Kg de peso y pasado el lapso de una hora, se vuelve a suministrar a dosis de 1 mg/Kg cada hora hasta el momento del parto. Al recién nacido se le administra a 2 mg/Kg de ZDV vía oral cada 6 horas hasta las seis semanas de vida⁽¹⁶⁾.

Protocolo Thailandés

Es un protocolo de curso corto con ZDV realizado en Thailandia, el cual usa ZDV vs placebo por 2 - 4 semanas a partir de la semana 36 de gestación. La dosis de ZDV es de 300 mg dos veces al día hasta el momento del parto. El recién nacido no usa tratamiento y plantea una reducción de la transmisión en un 50%⁽¹⁷⁾.

Protocolo Petra

Es un protocolo de tratamientos cortos y utiliza la combinación de dos drogas como son la ZDV y la Lamivudina (3TC) en diferentes regímenes. Se realizó en cinco sitios de Uganda, Tanzania y Sudáfrica y los dividieron en 4 brazos o grupos. La dosis de tratamiento que se usó en la etapa de

gestación fue de 300 mg de ZDV + 150 mg de 3TC dos veces al día. En el momento del parto 300 mg de ZDV cada 3 horas utilizando una dosis de carga de 600mg y luego 150mg de 3TC cada 12 horas en el intraparto. A los neonatos, ZDV 4 mg/Kg cada 12 horas + 3TC 2 mg/Kg cada 12 horas (18).

Brazo A ZDV + 3TC desde las 36 semanas de gestación, intraparto y al recién nacido por una semana.

Brazo B no incluye la administración de antiretrovirales antes del parto. Se administra ZDV + 3TC en el intraparto y en el recién nacido.

Brazo C ZDV + 3TC en el intraparto y no al recién nacido

Brazo D Placebo. No se administró tratamiento en ningún período de tiempo, ni al neonato.

Con el grupo A la tasa de transmisión fue de 8.6%, con el B 10.8%, con el C 17% y con el D (placebo) 17%.

De esto se concluye que administrar ZDV + 3TC en el intraparto es prácticamente lo mismo que no colocar tratamiento, si no se completa en el período neonatal. La tasa de transmisión del brazo A fue muy similar a lo que se observó en el protocolo ACTG 076, con un esquema mucho más corto y con un porcentaje discretamente mayor con el brazo B.

Así, el Estudio Petra pudiera ser una alternativa interesante como protocolo de emergencia para casos de países en vías de desarrollo, donde hay pacientes que llegan cercanas al trabajo de parto sin diagnóstico y tratamiento.

HIVNET 012

Se ha planteado otro protocolo de tratamiento que incluye un análogo no nucleósido como el Nevirapine, el cual se administra a la mujer embarazada durante el trabajo de parto (200 mg vía oral, una sola dosis) y al neonato en dosis única (2 mg/Kg) dentro de las 72 horas después del nacimiento. Esto se debe a que el Nevirapine tiene una vida media prolongada en neonatos. Este protocolo disminuye la tasa de transmisión vertical en un 14% (19,20)

BMS 094

Protocolo que utilizó ddl y d4T en 4 brazos diferentes en el anteparto (34-36 semanas), intraparto y neonato. En el brazo, con la combinación ddl + d4T, la tasa de transmisión fue de un 2%. Este protocolo fue rechazado por la presencia de esteatosis hepática y acidosis láctica (21)

| Protocolo | Antiretrovirales | Tasa de transmisión |
|--------------------------------|---|---------------------|
| No tratamiento | | 33% |
| ACTG 076 | ZDV anteparto- intraparto-neonato | 8% |
| Tailandés | ZDV Anteparto- intraparto | 12% |
| Petra | ZDV+3TC | 10.8% |
| ACTG 076 + Cesárea electiva | ZDV Anteparto- | 2% |

| | | |
|------------|----------------------------------|--------------|
| | intraparto-neonato | |
| HIVNET 012 | Nevirapine Intraparto-neonato | 14% |
| BMS 094 | ddl + d4T | 2% |
| Teórico | ZDV + Nevirapine | No hay datos |

ESCENARIOS CLÍNICOS Y TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Embarazada VIH positivo que no ha recibido terapia antiretroviral previa

Se recomienda tratamiento antiretroviral inicial basado en los mismos parámetros que se usarían si no fuera gestante. Se debe informar sobre los riesgos conocidos y desconocidos de los medicamentos durante la gestación. Ofrecer Zidovudina (ZDV) como parte del tratamiento. Las gestantes en el primer trimestre deben iniciar tratamiento después de las 12 semanas de gestación (22).

Mujer embarazada que viene recibiendo tratamiento antiretroviral

Si el diagnóstico del embarazo es después del primer trimestre de gestación, se debe continuar con la terapia. Si el diagnóstico de embarazo es durante el primer trimestre, se debe considerar si se continúa el tratamiento. Si se decide parar la terapia, todas las drogas deben ser suspendidas a la vez para evitar el desarrollo de resistencia y reiniciar las mismas posteriormente. Si el esquema que viene utilizando la gestante, después de las 14 semanas de embarazo, no incluye ZDV, debe colocarse ésta en el tratamiento a recibir (22).

Cuando la gestante infectada no ha recibido terapia previa y se encuentra en trabajo de parto Se le administra ZDV endovenosa en el intraparto y seguir con ZDV en el recién nacido hasta las seis semanas de vida. Se debe realizar un control adecuado de la madre y el niño para el diagnóstico y seguimiento (22).

Niño Recién Nacido de madre VIH positivo sin tratamiento

Comenzar con ZDV entre las 12-24 horas de vida hasta las seis semanas de edad. Control adecuado de la madre y el niño para el diagnóstico y tratamiento (22).

ANTIRETROVIRALES Y EMBARAZO

Drogas Antiretrovirales en la mujer embarazada

Para la escogencia de las drogas antiretrovirales en la mujer embarazada se deben conocer algunas características de las mismas, como son las alteraciones potenciales en la farmacocinética de las drogas inducidas por los cambios fisiológicos asociados al estado de gravidez. Esto conlleva a dosificarlas apropiadamente durante un período de tiempo por los potenciales efectos adversos producidos a corto o largo plazo de la exposición del feto o recién nacido a las drogas y, también, por la eficacia comprobada de la ZDV en la reducción de la tasa de transmisión vertical (22).

Clasificación de las drogas según las categorías de la Food and Drug Administration (FDA)

Análogos Nucleósidos y Nucleótidos Inhibidores de la Transcriptasa Reversa

| Droga | Categoría FDA | Droga | Categoría FDA |
|-------------|---------------|------------|---------------|
| Zidovudina | C | Lamivudina | C |
| Zalcitabine | C | Abacavir | C |
| Didanosina | B | Tenofovir | B |
| Stavudina | C | | |

Análogos No Nucleósidos Inhibidores de la Transcriptasa Reversa

| Droga | Categoría FDA |
|-------------|---------------|
| Nevirapine | C |
| Delavirdine | C |
| Efavirenz | C |

Inhibidores de Proteasa

| Droga | Categoría FDA | Droga | Categoría FDA |
|------------|---------------|---------------------|---------------|
| Indinavir | C | Nelfinavir | B |
| Ritonavir | B | Amprenavir | C |
| Saquinavir | B | Lopinavir/Ritonavir | C |

Categorías FDA

- A** Estudios adecuados y bien controlados en embarazadas que no demuestran riesgo al feto durante el primer trimestre.
- B** Estudios en reproducción animal no demuestran riesgo al feto, pero no se han conducido estudios adecuados y bien controlados en embarazadas.
- C** La seguridad en las embarazadas no ha sido determinada. Los estudios animales son positivos para riesgo fetal o no han sido conducidos y la droga no debe ser usada a menos que el beneficio potencial sobreponga el riesgo al feto.
- D** Evidencias positivas de riesgo fetal humano basados en los eventos adversos reportados por estudios de investigación o experiencias del mercado, pero el potencial beneficio del uso de la droga en la embarazada puede ser aceptable a pesar de sus riesgos potenciales.
- X** Estudios en animales o los reportes de efectos adversos han indicado que el riesgo asociado con el uso de la droga para la mujer embarazada claramente sobreponga cualquier posible beneficio

CONCLUSIONES

El Panel de Expertos del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (1-3), sugiere varios aspectos que son fundamentales para disminuir la tasa de transmisión de la infección y realizar un manejo temprano en los pequeños pacientes:

1. Determinar la rutina en la mujer embarazada, la serología para VIH.
2. Realizar el protocolo ACTG 076 (Uso de ZDV en la mujer embarazada VIH positivo y en el hijo durante las primeras seis semanas de vida).
3. Informar el riesgo de transmisión a través de la lactancia materna.
4. Diagnóstico precoz en el recién nacido, en los primeros seis meses de vida y si es posible en el primer mes de vida.
5. El diagnóstico precoz conlleva a colocar tratamiento antirretroviral lo más pronto posible en el período neonatal o en el lactante menor.

El aspecto más importante que hay que tomar en cuenta es el diagnóstico precoz del VIH en la mujer embarazada para poder instaurar tratamiento lo antes posible y evitar la factibilidad de que su hijo sea portador del virus.

Si la mujer embarazada tiene un VIH positivo, no ha sido diagnosticada y está sin tratamiento, la posibilidad de transmitir el virus de madre a hijo es de un 30%. Este escenario cambiaría si la mujer recibe terapia antirretroviral y si se manejan algunas consideraciones obstétricas, puesto que se disminuiría de un 30% a un 8%. Por lo tanto, el obstetra debe:

1. Realizar la prueba de VIH de rutina en la embarazada
2. Descartar enfermedades de transmisión sexual que pueden estar en estado de coinfeción con el virus de VIH (sífilis, clamidia, gonococo, etc), patologías que aumentan la tasa de transmisión del virus.
3. Tratar que el modo de parto sea la cesárea electiva
4. Manejar las infecciones intraútero como la corioamnionitis.

Definitivamente, el manejo del VIH materno y pediátrico debe ser realizado por un equipo multidisciplinario, debido a que el obstetra y el pediatra juegan un papel fundamental en las recomendaciones y en la terapéutica adecuada.

Declaración 27 de Junio de 2001. Naciones Unidas

"Reducir la proporción de infantes infectados con VIH en un 20% para el 2005 y en un 50% para el 2010, asegurando que el 80% de las mujeres embarazadas que acuden a consulta prenatal tengan la información, el consejo y otros servicios de prevención para VIH disponibles para ella, aumentando la disponibilidad y dando el acceso a tratamiento efectivo para la mujer y el niño infectado para reducir la transmisión madre-hijo del VIH, así como también ofrecer intervenciones efectivas que incluya el consentimiento y la prueba de carácter confidencial y voluntaria, acceso a tratamiento, sustitutos de la leche materna y un continuo seguimiento de la madre y el niño".⁽²³⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics, Supplement to Pediatrics. Antiretroviral Therapy and Medical Management of Pediatric HIV Infection and 1997 USPH/IDSA Report on the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. Pediatrics 1998; 107: 1005-1085.
2. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). Organización Mundial de la Salud (OMS). La Epidemia de SIDA, Situación en Diciembre de 2001.

<http://www.unaids.org>

3. Oleske J., Scott G. and Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children convened by the NPHRC, HRSA, NIH. <http://www.hivatis.org> Dec,2001.
4. Bryson Y, Luzuriaga K, Sullivan J, Wara D. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1993; 327: 1246-7.
5. American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric AIDS. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus in the United State. *Pediatrics* 1995; 96: 977-9.
6. Dickover R, Garratty E, Herman S, et. al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission: effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA* 1996; 275: 599-605.
7. Garcia P, Kalish L, Pitt J, et al. Maternal Levels of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA and the Risk of Perinatal Transmission. *N Engl J Med* 1999; 341:394-402.
8. Mofenson L, Lambert J, Stiehm E, et al. Risk Factors for Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Women treated with Zidovudine. *N Engl J Med* 1999; 341:385-393.
9. Burns DN, Landesman S, Muenz LR, et al: Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmisión of HIV-1 among women with low CD4 levels. *J Acquir Imm Defic Syndr* 1994;7:718-726
10. Mayaux MJ, Blanche S, Rouzious C, et al: Maternal Factors associated with perinatal HIV-1 transmission: The French cohort study. Seven years of follow-up observation. *J AIDS* 1995;8:188-194
11. The International Perinatal HIV Group. The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1-A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-87.
12. Van Dyke R, Korber B, et al. The Ariel Project: A prospective Cohort Study of Maternal-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 the Era of Maternal Antiretroviral Theraphy. *J Infect Dis* 1999; 179: 319-328.
13. Duliege AM, Amos CI, Felton S et al: Birth order, delivery route and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. *J Pediatr* 1995; 126:625-632
14. Miotti PG, Taha TET, Kumwenda NI, Broadhead R et al: HIV transmisión through breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA* 1999;282(8):744-749.
15. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al: Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992;340:585-588.
16. Connor E, Sperling R, et al. Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Zidovudine Treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1173-1180.
17. Ramilo O. Pediatrics AIDS. 18th Annual National Pediatrics Infectious Diseases Seminar. April 1998.
18. In:Symposium Interventions in Perinatal Transmission. VI Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 1999, Chicago.Session 8.
19. Mirochnick M, Sullivan J, Gagnier P, et al. Safety and Pharmacokinetics of nevirapine in neonates born to HIV-1 infected women. In Program and abstracts of the IV Conference on

Retroviruses and opportunistic infections; January 22-26, 1997; Washington DC. Abstract 723.

20. Guay L, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, et al. Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. Lancet 1999; 354(9181): 795-802.
21. Gray G, McIntrye J, Jikov B, et al. Preliminary efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of short course regimens of nucleoside analogues for the prevention of mother to child transmission (MTCT) of HIV. Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; July 9-14, 2000; Durban, South Africa. Abstract TuOrB355.
22. Public Health Service Task Force for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United State. Perinatal HIV Guidelines Working Group. <http://www.hivatis.org> Dec, 2001.
23. Período Extraordinario de Sesiones de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Crisis Mundial-Acción Mundial. Proyecto de declaración de compromiso sobre el VIH/SIDA. Nueva York 25-27 de Junio de 2001. <http://www.unaids.org>