Profilaxis de la transmisión vertical del VIH

Alfonso Delgado Rubio

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye un gravísimo problema de salud pública, como lo prueba el hecho de que se estima en 40 millones, en todo el mundo, el número de personas infectadas en el año 2000. De éstas la inmensa mayoría se localizan en el África subsahariana y el sudeste asiático. En estas áreas geográficas la infección VIH se transmite preferentemente por vía heterosexual, lo que explica que el número de mujeres infectadas sea muy elevado. De hecho 4 de cada 5 mujeres infectadas por VIH y el 80% de los casos de infección VIH en el niño se localizan en África. Esto se explica por las siguientes razones:

1. En África un elevado porcentaje de mujeres en edad de procrear están infectadas por el VIH.
2. Las mujeres africana tienen una elevada tasa de natalidad.
3. En África la lactancia materna está muy extendida y es muy prolongada, siendo esta vía una forma de transmisión vertical del VIH.
4. Las condiciones socioeconómicas son deficientes y favorecen los mecanismos de transmisión vertical.
5. Las posibilidades de poner en marcha medidas para disminuir las tasas de transmisión vertical (tratamiento con antirretrovirales, cesárea electiva, etc.) son muy difíciles de aplicar por problemas logísticos y económicos.

En los países desarrollados el problema es menos grave y en la actualidad existen medidas muy eficaces para reducir la transmisión materno-infantil (TMI), las cuales serán analizadas en este capítulo.

Mecanismos de transmisión

Desde antes de que se aislase el VIH se conocen los mecanismos de transmisión de esta infección. Como podemos ver en la tabla I existen vías reconocidas de la infección y otras que han sido investigadas y no confirmadas.

En los niños, los principales mecanismos de transmisión se recogen en la figura 1. De los tres, el más importante, con mucho, es el *materno-fetal o vertical*. De hecho en la actualidad, en los países desarrollados, prácticamente el 100% de los niños infectados son

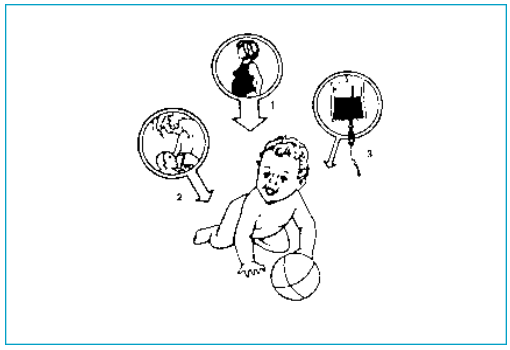


Figura 1. Infección por VIH en el niño. Principales mecanismos de transmisión en la edad infantil (tomada de Burgio R.).

TABLA I. Infección por el VIH. Mecanismos de transmisión

Vías reconocidas de transmisión

1. Inoculación de sangre
   - Transfusiones de sangre y productos sanguíneos.
   - Agujas-jeringuillas-instrumentos compartidos entre ADVP
   - Pinchazos con agujas, heridas abiertas y exposición de mucosas con sangre
   - Inyección con aguja no esterilizada
2. Sexual
   - Homosexual: entre varones
   - Heterosexual: hombre-mujer, mujer-hombre
   - Abuso sexual: posible en niños
3. Perinatal
   - Intrauterino
   - Intraparto
4. Otras
   - Trasplante de órganos
   - Inseminación artificial
   - Leche materna

Vías investigadas y no confirmadas

1. Contacto personal
   - Intrafamiliar, laboral
   - Cuidados médicos, sin exposición a sangre
2. Insectos

hijos de madres VIH(+) o enfermos de SIDA, que transmiten la infección a sus hijos por vía vertical.

Existen tres posibles rutas en la transmisión materno-fetal del VIH (tabla II):

— *transmisión intraútero*, durante el embarazo, siguiendo el modelo de la rubéola;

— *transmisión intraparto*, durante el período perinatal y especialmente durante el trabajo de parto, siguiendo el modelo de la hepatitis B;

— *transmisión posparto*, a través de la lactancia materna.

En la actualidad, en la TMI se deben plantear cuatro cuestiones fundamentales:

1. ¿En qué momento se produce la transmisión materno-fetal del VIH?
2. ¿Qué factores pueden influir en esa transmisión?
3. ¿Por qué las tasas de transmisión varían en los distintos países?
4. ¿Qué medidas se pueden adoptar para disminuir las tasas de transmisión vertical del VIH?

1. Conocer en qué momento se produce la transmisión materno-fetal del VIH es un dato que no sólo tiene interés científico sino también práctico ya que nos permitirá establecer y diseñar una serie de estrategias a fin de evitar dicha transmisión. Como hemos visto, aunque ésta puede ser durante el embarazo y después del parto, a través de la leche materna, la mayor parte de las veces la TMI se produce *durante el trabajo de parto*.

2. No sabemos por qué unos hijos de madres infectadas por el VIH reciben el virus (se infectan) y otros no se infectan. Sin duda existen una serie de *factores condicionantes de la transmisión vertical del VIH* que influyen positiva o negativamente en la TMI. En la tabla III se recogen distintos factores que en mayor o menor medida pueden influir en esta transmisión y que como podemos ver, aparte de los desconocidos, pueden ser de muy dis-

TABLA II. MOMENTOS DE LA TRANSMISION PERINATAL		
Transmisión intraúterina	Transmisión intraparto	Transmisión posparto (lactancia materna)
Identificación del VIH en el tejido placentario	Aislamiento del VIH en secreciones vaginales	Aislamiento del VIH en las células y fracción no celular de la leche materna
Infección *in vitro* procedente de células placentarias	Exposición a la sangre infectada materna durante el parto	Casos reportados de niños infectados hijos de madres sanas que fueron amamantados por mujeres infectadas por el VIH
Identificación del VIH en tejidos, sangre fetal y líquido amniótico	Mayores tasas de transmisión vertical en el 1er. gemelo	
Retraso de crecimiento intrauterino en algunos recién nacidos infectados (?)	Asociación con mayor riesgo de transmisión en caso de rotura de membranas prolongadas y en presencia de AGp24 en secreciones cervicovaginales	Casos reportados de niños infectados hijos de mujeres no infectadas durante el embarazo y que se infectaron por transmisión posparto con sangre VIH (+)
Estudio viral positivo en un pequeño porcentaje de recién nacidos infectados	Estudio viral negativo al nacimiento y positivo posteriormente	Mayor frecuencia de transmisión vertical en zonas donde la madre VIH(+) amamanta a su hijo
Comienzo bimodal de los síntomas: precoces < 12 meses (15%) (patrón A)	Comienzo bimodal de los síntomas: tardios >12 meses (70-85%) (patrón B). Efecto protector de la cesárea	

tinta naturaleza (maternos, placentarios, fetales, obstétricos, etc.)

3. Hoy sabemos que las tasas de transmisión materno-fetal son variable. Sin ejercer ningún tipo de acción profiláctica, oscilan entre el 15-40%, según distintos estudios. En la tabla IV se recogen las tasas aportadas por diferentes autores en distintos países. Como vemos son muy altas en los países en desarrollo, más bajas en Europa e intermedias en EE.UU. No hay una clara explicación de por qué las TMI son más elevadas en África y en general en los países en desarrollo, aunque esto puede estar relacionado con una serie de circunstancias frecuentes en las embarazadas de los países en desarrollo tales como: peor situación nutricional, frecuentes partos pretérmino, deficiente situación inmunológica, presencia concominante de otras enfermedades infecciosas (lúes, hepatitis B, hepatitis C, etc.), elevada frecuencia y prolongada lactancia materna, etc.

4. En la actualidad es de gran interés conocer si una mujer que programa tener descendencia está o no infectada por el VIH, ya que en el caso de que una mujer VIH (+) opte por quedar embarazada, podemos poner en marcha una serie de *medidas encaminadas a disminuir la tasa de transmisión materno-fetal*.

La profilaxis de la infección VIH en el niño se basa fundamentalmente en evitar la infección

VIH en las mujeres en edad de procrear, ya que como hemos referido la inmensa mayoría de los casos infantiles de infección VIH es por TMI. Con esta finalidad se recogen en la figura 2 las medidas profilácticas.

En principio hay que evitar que las mujeres se infecten, por lo que se deben desaconsejar los comportamientos de riesgo[1,2,3].

En caso de que la mujer esté infectada por el VIH, se le debe informar que tiene riesgo de transmitir la infección a su hijo a través de los mecanismos conocidos (embarazo, parto, posparto)[4], pero también se le debe informar que en la actualidad contamos con estrategias que reducen significativamente el riesgo de transmisión vertical[5,6,7].

4.1.Protocolo ACTG 076. Uno de los más importantes avances en la profilaxis de la TMI lo constituye el tratamiento con zidovudina (ZDV) a la gestante VIH (+). El ensayo ACTG 076 consistió en un protocolo randomizado, doble ciego, contra placebo. Las embarazadas fueron randomizadas para recibir ZDV o placebo, según el esquema que se recoge en la tabla V. Como podemos ver, en el grupo que recibió ZDV el medicamento se administró a razón de 100 mg/5 veces al día (500 mg/día), por vía oral, comenzando entre la semana 14ª y 34ª de gestación y se conti-

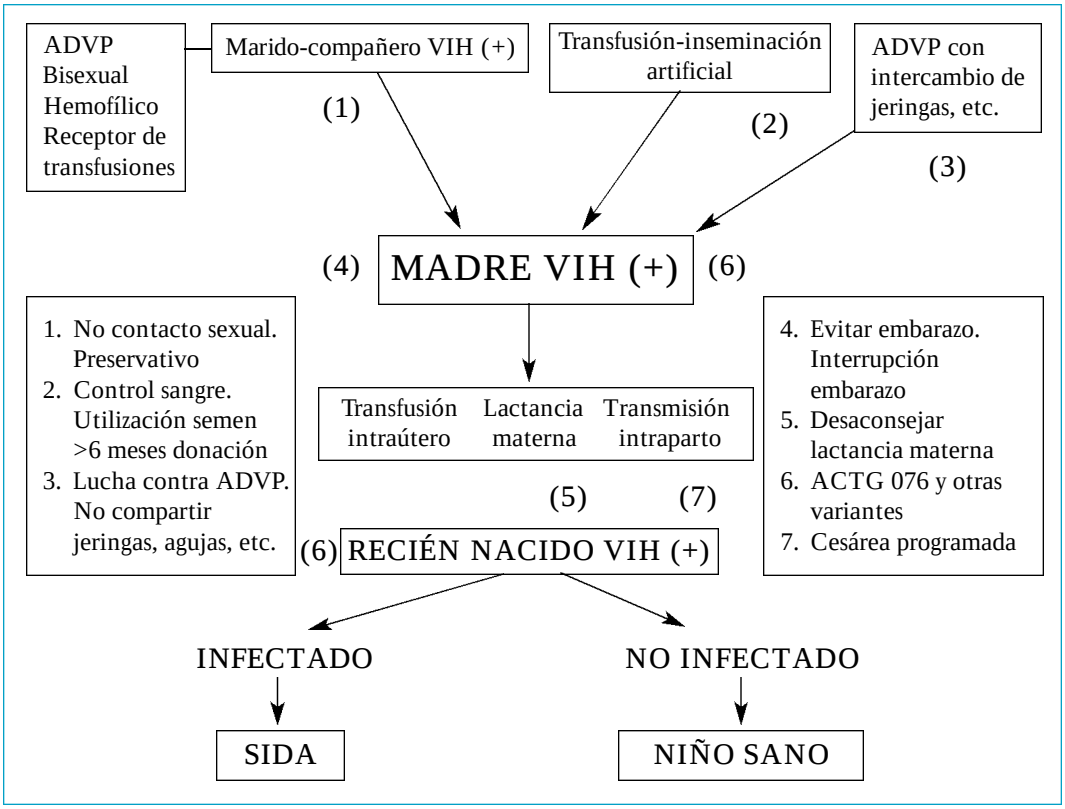


Figura 2. Transmisión de la infección materno-fetal del VIH. Medidas profilácticas (De Martino y cols., modificado por Delgado A.).

TABLA III. Factores de riesgo relacionados con la Transmisión Vertical del VIH

Factores maternos

Comportamientos de riesgo durante el embarazo

- Relaciones sexuales promiscuas no protegidas
- Consumo de tabaco
- Consumo de drogas

Micronutrientes/Enfermedad materna

- Niveles bajos de vitamina A
- Estadio de la enfermedad materna

Inmunológicos

- Cifra baja de CD4
- Cociente CD4/CD8 bajo
- Título bajo de AC-VIH o escasa actividad.
- Baja inmunidad celular específica anti-VIH

Virológicos

- Carga viral elevada
- Genotipo viral
- Fenotipo viral

Factores placentarios

- Susceptibilidad de las células placentarias a la infección VIH
- Expresión de los receptores CD4 de las células placentarias
- Disrupción de la barrera placentaria
  - corioamnionitis
  - enfermedades transmisión sexual
  - otras causas (tabaco, cocaína)

Factores fetales

- Inmadurez sistema inmunitario
- Susceptibilidad linfocitos fetales a la infección VIH
- Genéticos

Factores intraparto

Cervicovaginales / Uterinos

- Carga viral cervicovaginal
- Respuesta inmune de la mucosa frente al VIH
- Transfusión macro/micro materno-fetal

Factores obstétricos

- Duración rotura de membranas
- Típo de parto
- Procedimientos invasivos de monitorización

Factores neonatales

- Integridad cutánea
- Hipoacidez gástrica
- Respuesta inmune específica anti-VIH humoral y celular
- Genéticos

Factores asociados a lactancia materna

- Carga viral en las células de la leche
- Carga viral en la fracción no celular de la leche
- Tiempo de exposición (duración)
- Respuesta inmune local VIH-específica
- Protección no específica

Factores desconocidos

Tomada de Mofenson L et al (1998), modificada

nuó el resto del embarazo. Durante el trabajo de parto estas mujeres, recibieron ZDV por vía IV a una dosis de choque de 2 mg/kg seguido de una perfusión continua de 1 mg/kg/hora de ZDV hasta el pinzamiento del cordón umbilical. Además los recién nacidos (RN) de estas mujeres tratadas recibieron ZDV a razón de 2 mg/kg cada 6 horas, durante las 6 primeras semanas de vida. En el otro grupo tanto las gestantes, durante el embarazo y parto, como los RN, recibieron placebo. El análisis de ambos grupos demostró que la

TABLA IV. Tasas de transmisión materno-fetal de la infeción VIH, según distintos estudios

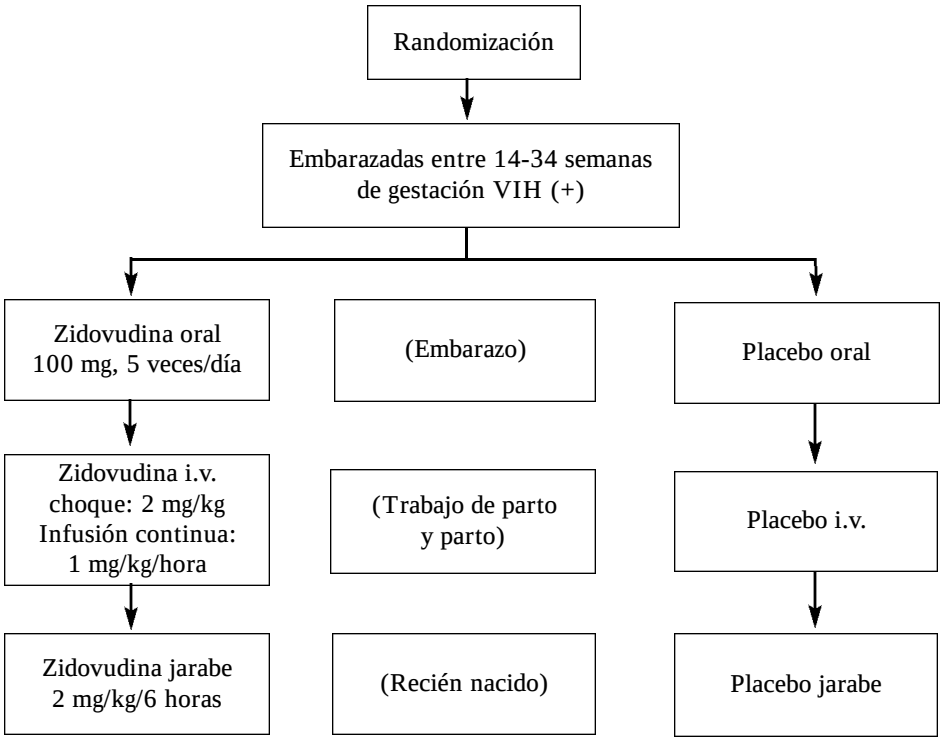
Autor	*Zona-país año*	*Nº niños*	*Tasa (%)*
Estudios americanos			
Willoghby y cols.	EE.UU. (1987)	43	40
Johason y cols.	Baltimore (1989)	35	43
Thomas	New York (1989)	38	29
Méndez y cols.	New York (1989)	39	28
Nesheim y cols.	Atlanta (1989)	21	10
Oleske	Newark (1990)	32	19
Lapointe	Montreal (1991)	42	34
Países en desarrollo			
Halsey	Haití (1989)	230	24
Ryder	Zaire (1989)	90	39
Hira	Zambia (1989)	105	40
L'Allemand	Congo (1989)	65	52
Estudios europeos			
Mok y cols.	Italia (1986)	71	22
Echevarría y cols.	S. Sebastián (1987)	24	37,5
Español y cols.	Barcelona (1988)	293	24,2
Fortuny y cols.	Barcelona (1989)	90	19
Canosa y cols.	España (1989)	1.938	25,6
Delgado y cols.	País Vasco (1990)	274	24,2
Blanche y cols.	Francia (1988)	308	35
European Study (I)	Europa (1988)	271	24
European Study (II)	Europa (1990)	600	12,9
European Study (III)	Europa (1991)	721	14,4

tasa de TMI a los 18 meses fue del 25,5% en el grupo placebo y del 8,3% en el grupo que recibió ZDV. A la vista de estos resultados se recomendó no proseguir el ensayo por razones éticas, proponer la administración de ZDV a todas las embarazadas VIH (+) y a sus hijos según el ACTG 076 y proseguir el control de estas madres y niños a largo plazo. Desde entonces en los países desarrollados se han dado normas para la aplicación sistemática de este protocolo como una de las medidas más eficaces para reducir la TMI del VIH.

4.2. Otras variantes de la profilaxis de la TMI. El ACTG 076 tiene inconvenientes para su aplicación en los países en desarrollo por razones logísticas, organizativas, económicas, etc., por lo que han propuesto tratamientos más cortos y por vía oral, lo cual facilita su cumplimiento, tanto con ZDV como con otros antirretrovirales (tabla VI), consiguiéndose reducir también de forma significativa las tasas de transmisión materno-fetal.

Aunque iniciar la profilaxis de la transmisión vertical de forma programada comenzando la terapia antirretroviral en la gestante VIH(+)

TABLA V. Protocolo ACTG 076 / ANRS 024



Período de tratamiento	Madre:	Desde momento entrada al protocolo hasta el parto.
	Niño:	Desde momento de nacimiento hasta la 6ª semana de vida. Éstos serán evaluados para detectar la presencia del VIH a las 12 semanas y posteriormente, con intervalos, hasta las 78 semanas de vida. Determinación de anticuerpo antiVIH a los 15 y 18 meses.

es la actitud ideal, muchas veces nos encontramos con situaciones tales como:

— *Gestante VIH(+) descubierta en el momento del parto, sin terapia antirretroviral previa:* en este caso se administrará ZDV intraparto i.v. como en el ACTG 076 y al RN durante 1 semana como en el ACTG 076. Se valorará administrar nevirapina (2mg/kg en dosis única) al RN y a la madre.

— *Niño de madre VIH(+) sin terapia antirretroviral preparto ni intraparto:* en esta situación se administrará al RN: ZDV (2 mg/kg/6 h) + 3TC (2 mg/kg/12 h) durante 6 semanas, iniciando en las primeras 12-24 h. Valorar la posibilidad de añadir nevirapina 2 mg/kg, 2 dosis, una en las primeras horas de vida y otra a las 72 horas de vida, o bien nelfinavir (30 mg/kg/8 h) durante 2 semanas.

TABLA VI. Resultados de los ensayos sobre eficacia de la terapia antirretroviral en la reducción de la transmisión vertical		
Estudio	RÉGIMEN	HALLAZGOS
Zidovudina		
ACTGO76	Prenatal (500 mg/día) desde las 14 a las 34 semanas; intraparto (intravenosa); neonatal: 6 semanas	Reducción del 68% en el riesgo de transmisión vertical a los 18 meses de edad en una población de mujeres que no daban el pecho
Bangkok (Tailandia)	Prenatal (600 mg/día) comenzando en la semana 36; intraparto (oral) cada 3 h	Reducción del 50% en el riesgo de transmisión vertical a los 6 meses de edad en una población de mujeres que no daban el pecho
Costa de Marfil (Estudio RETROCI)	Prenatal (600 mg/día) comenzando en la semana 36; intraparto (oral) cada 3 h	Reducción del 37% en el riesgo de transmisión vertical a los 3 meses de edad en una población de mujeres que daban el pecho
Costa de Marfil y Burkina Faso (Estudio DITRAME)	Prenatal (600 mg/día) desde las 14 a las 36-38 semanas; intraparto (oral) 600 mg en dosis única al inicio del parto, seguido de 300 mg vía oral 2 veces al día durante 1 semana a la madre posparto	Reducción del 38% en el riesgo de transmisión vertical a los 6 meses de edad en una población de mujeres que daban el pecho
Zidovudina y 3TC		
Estudio PETRA (Sudáfrica, Tanzania y Uganda)	Intra y posparto durante una semana (madre lactante). Inicio 36 semanas ZDV: 300 mg 2 veces al día 3TC: 150 mg 2 veces al día. Intraparto ZDV: 300 mg cada 3 h y 3 TC: 150 mg 2 veces al día. Postparto: igual dosis durante 1 semana RN: 4 mg/kg de ZDV+2 mg/kg de 3TC cada 12 horas durante 1 semana	Reducción del 37% en el riesgo de transmisión vertical a las 6 semanas de edad en una población de mujeres que daban el pecho
Nevirapina		
HIVNET 012 (Uganda)	Intraparto (200 mg por vía oral) y dosis oral única (2 mg/kg) al recién nacido al cabo de 72 horas del parto	Reducción del 47% en el riesgo de transmisión vertical a las 14-16 semanas en una población de mujeres que daban el pecho frente a un curso breve de zidovudina

Tomada de Newell ML y cols. (1999).

4.3.*Otras medidas encaminadas a disminuir la transmisión vertical del VIH*. conociendo cuáles son los principales factores que influencia la TMI del VIH existen otra serie de medidas que se pueden poner en práctica con esta finalidad (tabla VII):

— En el futuro próximo se dispondrá de una terapia combinada (triple terapia) con antirretroviales aplicable durante el embarazo, que sin duda será más eficaz, reduciendo la carga viral en la embarazada y permitiendo el paso transplacentario de los antirretrovirales, protegiendo al feto y como consecuencia disminuyendo al máximo la tasa de TMI.

— También será posible mejorar la situación inmunitaria de la gestante VIH (+), mediante inmunización activa o pasiva, aunque estas medidas no están por el momento disponibles.

TABLA VII. Posibles actuaciones encaminadas a disminuir la transmisión vertical del VIH

Factor de riesgo	Posible actuación
Elevada carga viral materna	Aplicación de ACTG 076 completa o parcial Aplicación de otras variantes más cortas Aplicación de otros protocolos de terapia combinada
Situación inmunitaria	Inmunización pasiva (HIVIG) (?) Inmunización activa (?)
Parto	Vaginal: lavados con cloruro de benzalconio Cesárea programada
Electrodos en cuero cabelludo	Otros métodos de monitorización fetal
Lactancia materna	Leches de fórmula

— La suplementación con vitamina A, así como vitamina E, B, cobre, cinc, etc., pueden ser útiles para disminuir la tasa de transmisión vertical en madres que presenten déficit de estos elementos.

— Se tratará de aplicar en los países desarrollados la cesárea electiva, sistemática en todas las gestantes VIH (+), en la semana 37-38 de embarazo antes de que haya rotura de bolsa y de que se ponga en marcha el trabajo de parto.

— En caso de que el parto tenga que ser por vía vaginal se aconseja hacer lavados del canal de parto con una sustancia antiséptica como el cloruro de benzalconio.

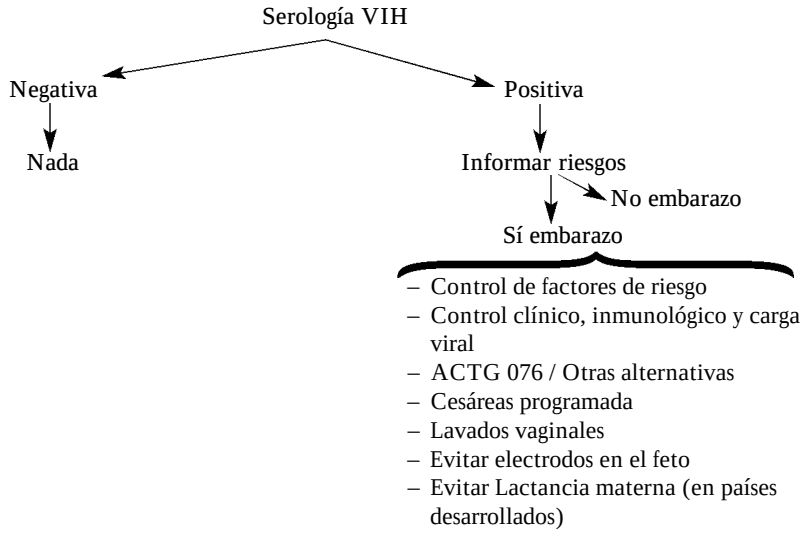
— Se deben evitar los electrodos para monitorizar el bienestar fetal, recurriendo a técnicas no agresivas.

— Se debe desaconsejar en los países desarrollados la lactancia materna, desde la primera toma, y dar leches de fórmula. En los países en desarrollo, en los que administrar al RN lactancia artificial suponga un grave riesgo, es preferible dar el pecho.

En la actualidad es muy importante que toda mujer que programe un embarazo tenga información respecto a su serología VIH, ya que en caso de ser positiva y optar por un embarazo se deben poner en marcha una serie de medidas de seguimiento (control inmunológico, carga viral, etc.), profilácticas (ACTG 076, otras alternativas), obstétricas (cesárea, evitar electrodos, etc.) y posnatales (evitar lactancia materna), que son extraordinariamente eficaces en la reducción de la tasa de TMI, haciendo que ésta baje al 1-2% (tabla VIII). Sin duda alguna el perfeccionamiento y la aplicación sistemática de protocolos cada vez más eficaces dirigidos a la profilaxis de la transmisión vertical del VIH que en la actualidad se están ensayando pueden hacer que las tasas de transmisión vertical se reduzcan a cifras inferiores al 1%. Hasta que se disponga de protocolos suficientemente contrastados y seguros, debemos seguir aplicando las pautas aquí referidas. La situación actual del SIDA infantil en los países donde estos protocolos se están aplicando es una feliz realidad y ha permitido disminuir los casos de SIDA infantil de forma espectacular.

TABLA VIII. Mujer que programa quedar embarazada

Conducta a seguir respecto a profilaxis en la transmisión vertical del VIH



Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics, Human Immunodeficiency virus infections. Red Book 25th edition. 2000.
2. CDC and Prevention. Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmisión. Thailand 1996-1998. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47: 151-154.
3. Delgado A. Profilaxis de la transmisión materno-fetal de la infección VIH. Fomeco 1996; 4: 84-96.
4. Delgado A. Sida Infantil. En "Grandes Síndromes en Pediatría". Volumen 12. Ed. Esmon. Bilbao 2000.
5. European Collaborative Stud., Therapeutic and other intervention to reduce the risk of mother-to-child transmission in Europe. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 704-709.
6. Kind C, Rundin C, Siegrist C-A, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective caesarean section and zidovudine prophylaxis AIDS 1998; 12: 205-210.
7. Monpoux F, Bongain A, Berard E, et al. Antiretroviraux et prophylaxie de la transmission maternofoetale du VIH-1. Strategies actuelles et futures. Arch Pediatr 1999; 6: 556-565.
8. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV infection. AIDS 1998; 12: 831-837.
9. Riley LE, Greene MF. Elective cesarean delivery to reduce the transmission of HIVN Engl J Med 1999; 340: 1032-1033.
10. The European Collaborative Study. Cesárea y riesgo de tansmisión vertical de la infección VIH-1. The Lancet (ed. esp.) 1994; 25: 286-289.
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 prospettive cohort studies. N Engl J Med 1999; 340: 977-987.

12. Tovo PA, Newell M-L, Mandelbrot L, et al. Recommendations for the management of HIV-infected women and their infants. A European consensus Prenat Neonat Med 1999; 4:3-17.

13. Wade N, Birkhead G, Warren B et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophy-laxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1998; 339: 1409-1414.

NOTAS