

ACTUALIZACIÓN EN LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH/SIDA.

PERINATAL TRANSMISSION OF HIV/AIDS, AN UPDATE.

Tatiana Carles, Ricardo Correa M., José Isaac Latorraca

Estudiantes de XI Semestre. Facultad de Medicina. Universidad de Panamá.

Asesor: Dr. Blas Armien

Investigador Principal. Instituto Conmemorativo Gorgas.

RESUMEN

El virus de inmunodeficiencia humana es el agente etiológico transmisor de la pandemia actual más desastrosa y preocupante del mundo. La epidemia del SIDA está afectando a un número creciente de mujeres en edad reproductiva. A nivel mundial, poco menos de la mitad de las personas son positivas para el virus de inmunodeficiencia humana son mujeres. Aproximadamente 600 000 niños son infectados anualmente a nivel mundial; la mayoría de estos infantes adquieren esta terrible enfermedad de sus madres durante el embarazo, labor, parto o a través de la leche materna. En el 2004, 510 000 menores de 15 años fallecieron como consecuencia de esta pandemia.

En Panamá, de 1984 a 2004, se han reportado 1 657 mujeres infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana de las cuales el 71,4% se encontraban entre 20 y 49 años. De todas las defunciones ocurridas por el VIH en esos años (4 951), el 3,5% (162) fueron de menores de 15 años. La principal forma de transmisión de este virus a los infantes es a través del paso madre-hijo que en nuestro país para el periodo de 1984 a 2004 fue de 126 casos (3,7%).

Dentro de la transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana factores inmunológicos, virológicos, obstétricos y maternos influyen; por ahora es muy difícil identificar cada contribución de forma individual.

Palabras claves: VIH, SIDA, epidemiología, transmisión vertical.

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus is the agent responsible for the actual catastrophic and concerned pandemic disease of the world. AIDS is affecting an increase number of women in reproductive age. All around the world, less than a half of the human immunodeficiency virus positive persons are women. Approximately, 600 000 children are infected each year in the world; most of them are infants who have received this terrible illness from their mothers during pregnancy, labor, childbirth or by breastfeeding. In 2004, 510 000 children under 15 years died as a consequence of this problem.

From 1984 to 2004, it has been reported in Panama, 1 657 infected women with human immunodeficiency virus, being 71,4% of them between the ages of 20 and 49 years. Of all the deaths due to human immunodeficiency virus in those years (4 951), 3,5% (162) were children under 15 years old. The most important means of HIV infection to infants is through the mother, in a mother-to-child transmission, which in our country were of 126 cases (3,7%) during the years of 1984 through 2004.

Within the vertical transmission (mother-to-child transmission) of the human immunodeficiency virus, immunologic, virologic, obstetric and maternal factors exert their influence for the time being; however, it is very difficult to identify their individual contribution.

Key words: VIH, AIDS, epidemiology, vertical transmission.

INTRODUCCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus descubierto a principios de la década de los 80.¹ La infección ocurre cuando el virus es incorporado en el genoma del huésped. Las células con antígeno CD4, particularmente los linfocitos cooperadores (LTh, CD4+), son principalmente las más afectadas.² Sin embargo, el virus puede infectar, también, a macrófagos, células del sistema nervioso central y posiblemente células de la placenta.³

La infección lleva a un debilitamiento progresivo del sistema inmune, haciendo al paciente susceptible a infecciones oportunistas y al desarrollo de neoplasias que raramente afectan a pacientes inmunocompetentes. Las principales formas de transmisión del VIH son la

sexual, la exposición parenteral a sangre y derivados y la transmisión vertical.⁴ Esta última puede ocurrir en varios momentos: en el embarazo, durante el parto o en la lactancia. La infección puede ocurrir tan temprano como a las ocho semanas de gestación, aunque tal vez más del 70% de la infección ocurre durante la labor de parto.^{5,6}

Los linfocitos T citotóxicos (LTc, CD8+) son importantes en el control de la infección por el VIH y su presencia en fluidos corporales como la secreción cervical y la leche materna son un factor relevante en la transmisión vertical (madre-hijo).⁷

En el estudio ARIEL, para la prevención de la transmisión vertical del VIH, niveles altos en los precursores de LTc sugería que la intensidad y la actividad de respuesta

específica de los LTc contra el VIH pueden correlacionarse con la protección de la transmisión vertical.^{8,9}

EPIDEMIOLOGÍA

El VIH es el agente etiológico transmisor de la pandemia actual más desastrosa y preocupante del mundo. Desde su emergencia en 1981, cuando el primer caso de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue diagnosticado en Estados Unidos (EEUU), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido visto por los occidentales como una enfermedad que afecta principalmente al sexo masculino, inicialmente considerada una enfermedad de homosexuales. Sin embargo en el 2004, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que poco menos de la mitad de personas que viven con la infección de VIH son mujeres.⁴ También la OMS informó que la proporción de mujeres infectadas continúa creciendo tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados y que ellas representan el grupo de crecimiento más rápido con VIH/SIDA. En la actualidad, se ha estimado que entre 75 y 80% de las infecciones en adultos se transmiten por una relación sexual no protegida, y más del 70% de éstas son de relación heterosexual. Aproximadamente 600 000 niños son infectados anualmente,⁴ la transmisión del virus ha sido de forma vertical (ya sea durante el embarazo, la labor de parto, parto o puerperio).^{3,10} En el 2004, 510 000 menores de 15 años fallecieron como consecuencia de esta pandemia.⁴

En todo el mundo, el impacto creciente de la epidemia sobre las mujeres se está desarrollando en el contexto de profundas desigualdades de género, clase y otras. Por ejemplo, en Estados Unidos una cuarta parte de los afectados con VIH son mujeres, principalmente marginadas o de minorías. Las mujeres afroamericanas e hispanas representan menos de la cuarta parte de todas las mujeres en EEUU pero en el 2000 acaparaban el 80% de todos los casos notificados con SIDA.¹¹

Las mujeres representan actualmente el 36% de 1,7 millones de adultos que viven con el VIH en latinoamérica, donde la epidemia se ha centrado preferentemente en varones homosexuales y consumidores de drogas intravenosas. En América Central, la epidemia sigue concentrándose en las zonas urbanas. El número de infecciones por VIH ha aumentado en varios países, entre ellos El Salvador, Nicaragua y Panamá, aunque la máxima prevalencia corresponde a Guatemala y Honduras (que tienen una prevalencia nacional de VIH en adultos superior al 1%). Entre las personas que viven con VIH en la mayoría de estos países, los varones superan a las mujeres en una proporción de 3:1.⁴ Aproximadamente, un tercio de las infecciones por VIH

en Panamá puede atribuirse a las relaciones no protegidas entre varones; 11% de los varones que tienen sexo con otros varones que están infectados con VIH.¹² Es importante mencionar que en Panamá los varones que tienen sexo con otros varones tienen esposas.⁴

En nuestro país, desde 1984 a 2004 se han infectado 8 694 personas por el VIH de las cuales 1 657 son mujeres; de éstas, el 71,4% se encontraban entre 20 y 49 años. Del total de personas infectadas han muerto 4 951, el 3,5% (162) fueron de menores de 15 años. La relación hombre: mujer infectada se mantiene 3:1 como en el resto de Centroamérica, a pesar que en 1996 la relación era 5:1.^{4,10} La principal forma de transmisión del VIH es a través de relaciones sexuales no protegidas (4 447 casos). En estos 20 años, la transmisión perinatal del VIH ha ido aumentando. En la actualidad el porcentaje de transmisión de madre a hijo es de 3,7%, cifra elevada comparada con otros países de la región. Se han infectado 283 menores de 15 años en ese tiempo de los cuales 162 han muerto.¹⁰

La prueba del VIH debe formar parte de los exámenes de rutina ordenados a toda embarazada como parte de su control prenatal.^{5,6}

FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL

La tasa de transmisión vertical de madre a hijo es aproximadamente de 15 a 35%, en donde la menor tasa fue reportada en Europa y la mayor en África.¹³ La misma tiene una significativa asociación entre diferentes factores de riesgos tales como: cuenta baja de linfocitos CD4 en sangre (<29% del total de linfocitos), conteo alto de linfocitos CD8 en sangre (>50% del total de linfocitos), prematuridad, bajo peso al nacer, ruptura de membrana prolongada, presencia de corioamnionitis,¹⁴ niveles altos en plasma de RNA- HIV 1 (carga viral) durante el embarazo^{7,15} y el modo de terminación del embarazo.¹⁵

En un estudio realizado en los Estados Unidos, de mujeres embarazadas con cuenta de linfocitos CD4 <200 cel/ul resultaron 12,8% de niños infectados; en comparación con mujeres embarazadas con CD4 >200 cel/ul que dieron sólo 2,7% de infantes infectados ($p=0,001$).¹⁵ Se ha reportado que a pesar de las evaluaciones en diferentes estudios, la disminución en la cuenta de CD4 está asociada a un aumento de la transmisión madre – hijo (OR = 2,15; IC 1,47-3,14).¹⁴

La cuenta CD8 < 50% durante el embarazo arroja un resultado de 14% de infantes infectados, en contraste con un 26% en cuentas de CD8 >50%, siendo esta cuenta un factor de riesgo (OR = 1,89; IC 1,31-2,74; $p<0,001$).¹⁴

El bajo peso al nacer es un problema de salud pública que afecta a países en desarrollo principalmente en las poblaciones vulnerables. Particularmente, esto es relevante en mujeres embarazadas e infectadas con VIH y que tienen un inadecuado control del embarazo. De hecho algunos estudios revelan que el bajo peso es un factor de riesgo de transmisión perinatal (OR = 1,98; IC 1,37-2,85; $p < 0,001$) independiente de la cuenta de CD4 y de la ruptura de membrana.^{7,14}

En la ruptura prolongada de membrana, el periodo de parto mayor de cuatro horas luego de una ruptura de membranas, aproximadamente se dobla la tasa de transmisión del VIH 1 (OR: 1,82; 95% IC 1,10-3,00; $p = 0,01$), la cual fue independiente del modo de terminación del embarazo.^{6,14}

La corioamnionitis, cuyo diagnóstico ha sido confirmado histológicamente, está asociada a una mayor transmisión vertical de VIH. Se encontró en un estudio un 13,7% de infección, en donde éste era el único factor predictivo independiente de la transmisión, dado en un análisis de multivariantes.⁹

Los altos niveles de ARN-VIH en plasma representan un factor importante⁷ como se puede apreciar en un estudio de 326 pacientes donde a las pacientes a quienes se le realizó el cultivo y salió positivo tuvieron un 24,8% de infantes infectados ($p = 0,004$).¹⁶ Profundizando aún más en la carga viral, se ha observado una tasa de 0% (0/59) de infección en pacientes con carga viral $< 1\ 000$ copias/ml, una carga viral de 1 000 copias/ml a 10 000 copias/ml arroja una tasa 16% (32/193) de infección, 21,3% (39/183) de infección en una cuenta de 10 001 copias/ml a 50 000 copias/ml, 30,9% (17/54) de infección en una cuenta de 50 001 copias/ml a 100 000 copias/ml y 40,6% (26/46) de infección en una cuenta $> 100\ 001$ copias/ml ($p < 0,001$).¹⁶ En el estudio de Lyme,¹⁵ al aplicar el método de regresión logística de todos los factores de riesgo significativos en el análisis univariado, sólo resultó estadísticamente significativa una carga viral de VIH mayor de 500 copias/ml (OR 3,4; IC 1,7-6,8; $p < 0,001$).

Otros factores que se han evaluado son el uso de drogas ilícitas ($p = 0,52$)¹⁵ y la duración de la labor más de seis horas ($p = 0,32$)¹⁴ aunque han sido no significativos.

Según las Normas atención de embarazo de alto riesgo de Panamá Vol II,⁶ en su sección de VIH y embarazo se dice que la cesárea electiva reduce el riesgo de transmisión de VIH, apoyando otros estudios realizados donde el 21% de las pacientes a quienes se les realizó cesárea tuvieron infantes infectados, siendo ésta

inconcluyente por la dificultad de controlar las variables tales como el nivel de CD4, carga viral y el tiempo en el caso de la ruptura prematura de membrana.¹⁴ De igual manera en otro estudio, de 103 pacientes que se realizó cesárea en 21 pacientes se transmitió la infección (20,4%) y de 437 que terminaron por parto vaginal, 87 casos se transmitió la infección (19,9%), siendo nuevamente inconcluso por la dificultad en controlar la carga viral.¹⁷ En un meta-análisis, se encontró un efecto protector en infantes que terminaron por cesárea en comparación a otros quienes terminaron por parto vaginal.¹⁸ En un seguimiento de 1 000 pacientes embarazadas se encontró una reducción significativa en el riesgo de transmisión perinatal en pacientes a quienes se les realizó cesárea y en comparación con aquellas que tuvieron un parto vaginal, (11,7% vs. 17,6% respectivamente).¹⁹

La lactancia es otra ruta de transmisión vertical de VIH. Sin embargo, la lactancia es un importante pilar para la supervivencia del infante, y la vía ideal de alimentación del neonato, así mismo como el proveedor único de las bases emocionales y biológicas del recién nacido.²⁰ Por definición, cualquier infección de VIH detectada por Reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) después de las cuatro semanas de edad se atribuye a transmisión por lactancia. La probabilidad de transmisión por medio de la lactancia se ha estimado en alrededor del 9,3% a los 18 meses, y un riesgo global de transmisión de 8,9% niños por año de lactancia, lo que se interpreta como un riesgo de 0,78% por mes de lactancia.²¹ Algunos factores de riesgo para la transmisión por lactancia se pueden clasificar en dos grupos: uno que se apoya en fuerte evidencia y otro en el que la evidencia es limitada.²⁰

Factores de riesgo con fuerte evidencia

1. Viremias altas.
2. Enfermedades avanzadas/ conteos bajos de CD4.
3. Patología mamaria (mastitis, abscesos).
4. Infección primaria (Primo-infección).
5. Lactancia prolongada (mayor de seis meses).

Factores de riesgo con evidencia limitada

1. Lactancia no exclusiva durante los primeros seis meses.
2. Altos niveles de carga viral en leche materna.
3. Mastitis subclínica, evidenciada por un aumento de los niveles de sodio en la leche materna.
4. Niveles bajos de vitamina B, C y E en la madre.
5. Candidiasis oral en el infante.

Según David Paltiel, un experto en transmisión vertical, en la actualidad es muy difícil de identificar la contribución de cada factor de riesgo de forma individual.

TRATAMIENTO

La terapia por infección VIH en mujeres embarazadas está dirigida a dos objetivos: maximizar la salud materna y reducir el riesgo de transmisión vertical. Los beneficios de la terapia en proveer salud materna, minimizar la replicación viral como preventivo a la resistencia y disminuir el riesgo de transmisión vertical deben ser balanceadas ante el potencial tóxico, teratogénico y efectos adversos a corto y largo plazo.^{22,23}

La mujer embarazada debe, en general, recibir la terapia como si no estuviera embarazada, tomando en consideración algunas diferencias metabólicas, indicaciones especiales con algunas drogas, interacciones medicamentosas e indicaciones adicionales para prevenir la transmisión vertical.²²

En nuestro tiempo, la llegada de los antiretrovirales ha transformado el SIDA de una enfermedad fatal a una enfermedad crónica. Sin embargo, no en todos los países se tiene acceso a estos medicamentos, cuyo costo es elevado.²³

El estudio CONNOR²⁴ demostró que la administración de zidovudina (AZT) entre la semana 14 y 34 de gestación puede reducir significativamente la tasa de transmisión de VIH de madre a hijo en mujeres con un conteo de CD4 mayor a 200 copias/mm³. Escritos en la literatura nacional también soportan esta moción; en las Normas de atención de embarazo de alto riesgo II⁶ se describe que la administración de AZT a partir de la semana 14 y durante toda la gestación, así como su administración en las primeras seis semanas de vida al infante, reduce la posibilidad de transmisión vertical del 25,5% al 8,3%, con un mínimo de toxicidad de la AZT.

Evafirenz, un inhibidor de la transcriptasa reversa tipo no-nucleósido, no debe ser utilizado durante el embarazo debido a la presencia de anencefalia, anoftalmia y paladar hendido en los estudios en monos; la hidroxiurea que ha mostrado ser teratogénica en múltiples estudios con animales, y cuya eficacia en el tratamiento de la infección VIH no está totalmente claro, su uso tampoco es recomendada durante el embarazo.^{22,23}

Si no se puede realizar una cesárea y la vía de terminación es el parto vaginal, no se realizará la ruptura de membranas (rexis) hasta el momento del expulsivo. Se debe evitar abrasiones fetales al momento del parto. No se recomienda la instrumentación en la atención del parto.^{6,14,15}

En Panamá se establece que si el conteo de CD4 es menor de 200 copias/mm³ y/o la carga viral es mayor

de 5000 debe iniciarse profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis gyrovesi*. A medida que el conteo de CD4 baja, la profilaxis contra otros organismos oportunistas como *Toxoplasma gondii* y *Mycobacterium avium* puede ser necesaria.^{6,25} La profilaxis primaria contra encefalitis por *Toxoplasma gondii* no se recomienda en las embarazadas debido a la intolerancia del trimetoprim-sulfametoxazol.^{22,25}

Debe aplicarse la vacuna contra la hepatitis B y pneumococo. La vacuna contra el *Haemophilus influenzae* conlleva el riesgo de una viremia del VIH asociada a la vacuna. Se debe evaluar riesgo/beneficio antes de aplicarla.^{22,25}

REFERENCIAS

- Chermann JC., Barre F., Montagnier L. Retroviruses and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Bull Acad Natl Med. 1984;168:288-95.
- Klatzmann D., Champagne E., Charnet S., Gruest J. et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984; 312:767-8.
- Rodriguez A. Mujer y VIH/SIDA. Rev Med Cient 2001; 13:54
- Situación de la Epidemia de SIDA, diciembre 2004. ONUSIDA/OMS: 57-61.
- Center for Disease Control and Prevention. US Public Health Service recommendation for human immunodeficiency virus counseling and voluntary testing for pregnant women. MMWR 1995; 44:1-15.
- MINSa-CSS, 2000. Normas de Atención de Embarazo de Alto Riesgo II. Capítulo VIH/SIDA y Embarazo. Ministerio de Salud y Caja del Seguro Social. Maternidad del Hospital Santo Tomás. Volumen II.
- Pillay T., Phillips R. Adaptive evolution in perinatal HIV-1. Best Pract & Res Clin Obst Gyn 2005; 19(2): 211-229.
- Jinx X., Roberts A. Longitudinal and cross-sectional analysis of cytotoxic T lymphocyte responses and their relationship to vertical human immunodeficiency virus transmission. J Infect Dis 1998;178:1317-1326.
- Van Dyke RB., Korber BT., Popek E., et al. A prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. J Infect Dis. 1999 Feb;179:319-28.
- DEC (Dirección de Estadística y Censo), 2004. Estadísticas Vitales de la Contraloría General de la República de Panamá. Reporte de Diciembre.
- CDC, 2002. Report of the US Center for Disease Control Prevention, AIDS.
- Reporte Epidemiológico sobre SIDA, MINSa 2004.
- Dunn D., Newell ML. Quantifying the risk of HIV-1 transmission via breast-milk. AIDS. 1993;7(1):134-5.
- Sheldon K., Burns T. et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. New Eng J Med 1996;334:1617-1623.
- Lynne L., Lamber C., Stiehm K., et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with Zidovudine. New Eng J Med 1999;341: 385-393
- Pedraza MA., Del Romero J., Roldan F., et al. Heterosexual transmission of HIV-1 is associated with high plasma viral load levels and a positive viral isolation in the infected partner. J Acquir Immune Defic Syndr. 1999 Jun 1;21:120-5.
- Garcia PM., Kalish LA., Pitt J., Minkoff H., 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.

18. Villari P, Spino C., Chalmers TC., et al. Cesarean section to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. A metaanalysis. Online J Curr Clin Trials. 1993; 74.
19. ECS (European Collaborative Study). Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. Lancet 1994 343, 1464-1467.
20. Coutoudis A. Breastfeeding and HIV. Res Clin Obst Gyn 2005;19: 185-196.
21. BHITSG (The Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group). Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. Journal Infectious Disease 2004; 189: 2154-2166.
22. Watts H.D. Maternal therapy for HIV in pregnancy. Clin Obst Gyn 2001; 44(2): 182-197.
23. CDC (Centers for Disease Control and Prevention), 2000. USPHS task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 47(RR-2):1-30.
24. Connor EM., Sperling RS., Gelber 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.
25. CDC(Centers for Disease Control and Prevention), 1999. USPHS/ IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infection in persons infected with human immunodeficiency virus: US Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). MMWR Morb Mort Wkly Rep;48:1-66.



Catedral San Juan Bautista, Chitré: Un año más de celebración. **Cortesía:** universitario Ricardo Correa M.