ARTICULO ORIGINAL

Transmisión vertical de la infección por virus de inmunodeficiencia humana: Impacto de la aplicación del protocolo ACTG 076 en Chile

ANA CHAVEZ P.¹, ANA M. ALVAREZ P.¹, ELBA WU H.¹, y
COMITE NACIONAL DE SIDA PEDIATRICO, SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRIA*

VERTICAL TRANSMISSION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION: IMPACT OF PROTOCOL ACTG 076 IN CHILE

AIDS epidemic continues spreading in Chile, with infection specially increasing among women in the last years and determining an increase in the number of exposed newborn infants to human immunodeficiency virus (HIV) infection. One of the strategies implemented for diminishing the frequency of infection in infants is zidovudine treatment of mother-child unit according to the protocol ACTG 076 that demonstrated an important reduction in vertical transmission. Since January 1995 this protocol was started in our country including till December 1998, 55.6% of HIV positive pregnant women detected. A reduction of transmission rate to 6.9% was obtained. These results make evident the necessity of introducing the routine screening of HIV infection in all pregnant women in order to offer opportune treatment to mother child unit.

Key words: Pediatric AIDS, Chilean experience; Vertical transmission; Prophylaxis.

La frecuencia de infección por VIH en mujeres chilenas ha aumentado en los últimos años determinando un aumento de niños expuestos al VIH a través de transmisión vertical.

Considerando que más del 90% de las infecciones por VIH en niños se adquiere a tra-

vés de este mecanismo, una de las estrategias más importantes para su prevención en pediatría será la implementación de medidas que disminuyan el riesgo de este tipo de transmisión.

Los primeros casos de transmisión vertical

* Miembros del Comité Nacional de SIDA Pediátrico:

Elba Wu H. (Presidente), Carmen Larrañaga L. (Secretaria).

Región Metropolitana: Ana María Álvarez P, Pamela Barraza C, Lily Contreras M., Ana Chávez P, Tamara Hirsch B., Héctor Olguín A., Kurt Palaneck G., Ana María Peña D., B.Q.Carolina San Martín S., Marcos Skarmeta M., Julia Villarroel B. y Eloísa Vizueta R. *Otras Regiones:* Virginia Contreras O., Carlos Gallo y Oscar González (I); Cristina Pool (II); Roberto Figueroa S. (III); Patricio Vargas R. (IV); Patricia Schuffenegger R. y Claudia Izquierdo Q. (V); Paula Randolph (VI); Loreto Ceroni y Héctor Arias P. (VII); Roxana Aguilar y Medardo Aravena M. (VIII); Guillermo Soza C (IX); Richard Ríos R (X); Amelia Espinoza B. (XI) y Jorge Linz L. (XII).

en nuestro país fueron diagnosticados en 1989.¹ Desde esa fecha hasta 1994 la tasa de transmisión era de 35,4%.

Entre las medidas que han demostrado disminuir la transmisión vertical destaca el protocolo ACTG 076, estudio del *AIDS Clinical Trial Group* de E.U.A. y Francia. En esta experiencia se comparó la transmisión vertical en mujeres embarazadas infectadas por VIH a las que se les administró zidovudina (ZDV) durante el embarazo y parto y al RN, con un grupo control que recibió placebo, obteniendo una muy importante reducción de la transmisión de la infección, 8,3% en el grupo que recibió ZDV *versus* 25,5% en el que recibió placebo.² Este estudio exigió estrictos criterios de inclusión, que fueron tener entre 14 y 34 semanas de gestación al momento de comenzar la terapia, enfermedad en etapa inicial, con recuento de CD4 > 200/mm³, no haber recibido terapia antiretroviral durante el embarazo y no tener indicaciones clínicas para ésta. Se administró ZDV oral a la mujer embarazada, en dosis de 100 mg 5 veces al día, hasta el final de la gestación. Durante el parto se infundió una dosis de carga de 2 mg/kg por vía intravenosa, seguida de infusión continua de 1 mg/kg/h y se continuó con la administración de ZDV oral al recién nacido durante 6 semanas (dosis 2 mg/kg, cada 6 horas), desde las 8 a 12 horas de vida.

Estudios posteriores demostraron que este esquema de tratamiento también era efectivo en mujeres embarazadas con enfermedad más severa, con recuento de CD4 < 200/mm³ y en las que iniciaban tratamiento después de las 34 semanas de gestación.^{3,4}

A raíz de los resultados obtenidos en este protocolo, en E.U.A. se recomendó el uso de ZDV durante el embarazo, parto y en el RN, como profilaxis de la transmisión vertical, en toda mujer gestante infectada por VIH, independientemente de su estado clínico e inmunológico y de la edad gestacional.

En 1995 se inició en Chile el uso de este protocolo incorporándose un número creciente de mujeres embarazadas en los años siguientes.

Con el objeto de evaluar los resultados de

la aplicación del protocolo ACTG 076 en nuestro país, comparamos la tasa de transmisión vertical en un grupo de mujeres gestantes conocidas incluidas en éste, con la tasa observada en un grupo de madres que no recibió terapia antiretroviral, durante el período de implementación progresiva este programa nacional.

PACIENTES Y METODO

Se efectuó el seguimiento prospectivo de todos los hijos de madre infectada por VIH incorporadas en el protocolo ACTG 076, nacidos durante el período comprendido entre enero de 1995 y diciembre de 1998, hasta confirmar o descartar la infección por VIH. Para esto en todos los niños se realizó, en el ISP, detección de anticuerpos, de antígenos y del ADN proviral, en las primeras 48 horas de vida, al mes y a los 3 meses de edad.¹⁻⁵

La pesquisa de anticuerpos se hizo por un kit comercial llamado Vironostika HIV Uni-Form II Ag/Ab®, inmunoensayo (ELISA) para la determinación cualitativa de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y/o 2 y antígeno VIH-1 en suero o plasma humano. La de antígenos por un kit llamado Vironostika HIV-1 antígeno, microelisa system®, ELISA comercial para la detección cualitativa y cuantitativa del antígeno de la nucleocápside p24 del VIH tipo 1 en suero, plasma o sobrenadante de cultivo celular. La RPC se hizo a partir de una región genética del virus altamente conservada. La extracción del ADN se hace a partir de células mononucleadas de sangre periférica, las que son extraídas de sangre total, por método de extracción simple (chelex, Sigma).

Se consideró infectados a los niños en que dos RPC fueron positivas, y no infectados los con dos RPC negativas.

Se realizó el mismo estudio diagnóstico de infección por VIH en hijos nacidos en el mismo período, de un grupo de madres en las que la infección se pesquisó en forma tardía, por lo que no recibieron tratamiento antirretroviral.

Tabla 1. Mujeres embarazadas infectadas por virus de inmunodeficiencia humana incorporadas en el Protocolo ACTG 076

Año	Madres VIH (+) n	Uso de Protocolo ACTG 076 n	%
1995	39	17	43,6
1996	40	22	55,0
1997	49	24	49,0
1998	55	39	70,9
Total	183	102	55,7

Tabla 2. Tasa de transmisión vertical de virus de inmunodeficiencia humana con la aplicación del Protocolo ACTG 076 (1995-1998)

Año nacimiento	RN	RN infectados	Tasa de transmisión (%)
1995	17	2	
1996	22	2	
1997	24	2	
1998	39	1	
Total	102	7	6,9

RESULTADOS

Durante el período de estudio se pesquisaron 183 hijos de madres infectadas por VIH. La tasa global de transmisión durante el período de estudio, considerando las madres con tratamiento y las que no lo recibieron, fue de 23,0%. El año 1995 se inició el uso del protocolo ACTG 076 con la incorporación de 17 mujeres embarazadas, el año 1996 se incluyó a 22, en 1997 a 24 y en 1998 a 39, con un total de 102 casos que corresponde al 55,7% de las mujeres gestantes infectadas pesquisadas durante ese período (Tabla 1).

En 20 de estos casos (19,6%) el protocolo no se cumplió en forma completa, en ellos se usó ZDV sólo en el parto y en el recién nacido y en 2 casos sólo en el recién nacido.

De los 102 hijos de madres tratadas con ZDV, se comprobó infección en 7, con una tasa de transmisión de 6,9% (Tabla 2).

De los 81 hijos de madres infectadas, que no recibieron tratamiento antiretroviral, se comprobó infección en 35 (Tabla 3).

Tabla 3. Transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana en hijos de madres infectadas y sin tratamiento antiretroviral (1995-1998)

Año	RN	RN infectados
1995	22	8
1996	18	8
1997	25	12
1998	16	7
Total	81*	35

* Se desconoce el n real impidiendo el cálculo de tasas fidedignas de transmisión.

COMENTARIO

La epidemia de SIDA en nuestro país continúa extendiéndose, destacando en los últimos años un mayor incremento de la infección en mujeres, como consecuencia de un aumento de la transmisión heterosexual, lo que se refleja en la variación que ha experimentado la razón hombre: mujer; en el quinquenio 1985-90 era de 15: 1, en el quinquenio 1990-95 de 10:1 y en 1998 se redujo a 7:1.⁵

Este aumento de mujeres infectadas ha determinado un aumento del número de niños expuestos a la adquisición vertical del VIH, lo que se demuestra en esta serie en la que el número de mujeres gestantes infectadas aumentó cada año. Esto adquiere mayor relevancia si consideramos que más del 90% de los casos de infección por VIH en pediatría ocurre a través de este mecanismo de transmisión.⁶

Las estrategias para disminuir la frecuencia de esta infección en niños deben por esto orientarse a la prevención de la infección en la mujer y a la pesquisa precoz de ésta. De tal manera ella podrá decidir, conociendo su situación, un futuro embarazo u optar por la prevención de éstos y, adoptar si se embaraza, medidas terapéuticas que disminuyan el riesgo de transmisión de la infección al hijo.

El estudio del *AIDS Clinical Trial Group* realizado en E.U.A. y Francia, sobre un grupo seleccionado de mujeres embarazadas, demostró una reducción de la transmisión vertical de 25,5 a 8,3%.²⁻³ En nuestra experiencia com-

probamos los buenos resultados obtenidos con éste, al lograr en las mujeres gestantes con tratamiento, una reducción de la transmisión a 6,9%.

Estos resultados se obtuvieron a pesar de que en 19,6% de los casos no se cumplió con los tres componentes del protocolo, lo que se debió en la mayoría de ellos a una pesquisa tardía de la infección en la madre y en algunos, al no cumplir las indicaciones de tratamiento durante el embarazo. Por otra parte, en nuestra serie, como se recomienda actualmente en E.U.A., se incorporó a todas las mujeres gestantes infectadas que se pesquisó, aunque algunas no cumplían los criterios de inclusión del protocolo original, por lo que en ellas era posible que no se obtuvieran los mismos resultados.

En el grupo de madres sin tratamiento no fue posible establecer una tasa de transmisión fidedigna ya que desconocemos el universo total de este grupo; como no se realiza detección de VIH de rutina en el embarazo es posible que durante el período de estudio no se haya detectado a algunas mujeres gestantes infectadas.⁷

A pesar que durante el período analizado se incorporó al protocolo sólo 55,7% de las mujeres embarazadas infectadas, la disminución de la transmisión que se obtuvo en ellas determinó una reducción de la tasa de transmisión vertical global en nuestro país, de 35,4% como era hasta 1994, a 23,0% entre los años 1995 y 1998 (Tabla 4).

Tabla 4. Evolución de las tasas de transmisión vertical de la infección por virus de inmunodeficiencia humana en Chile

Año nacimiento	Hijos de madre VIH (+) n	Hijos infectados n	Tasa (%)
Hasta 1994	161	57	35,4
1995-1998	183	42	23,0
Total	344	99	28,8

* $p < 0,05$ χ^2 - Mantel Haenzel.

CONCLUSIONES

La importante reducción de la transmisión vertical que se obtuvo con el uso del protocolo ACTG 076 en Chile durante los años 1995 a 1998, resalta la necesidad de ofrecer en forma universal la detección de rutina de la infección por VIH durante el embarazo y perfeccionar una red nacional de manejo obstétrico-pediátrico que permita la detección y el tratamiento oportuno del binomio madre-hijo.

RESUMEN

La epidemia de SIDA continúa extendiéndose en Chile, con un mayor incremento en los últimos años de la infección en mujeres, lo que ha determinado un aumento del número de niños expuestos al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Entre las estrategias para disminuir la frecuencia de infección en niños destaca el tratamiento con zidovudina del binomio madre-hijo de acuerdo al protocolo ACTG 076 que ha demostrado una importante reducción de la transmisión vertical.

Desde enero de 1995 se inició en nuestro país el uso de este protocolo incorporándose hasta diciembre de 1998 el 55,6% de las mujeres gestantes infectadas pesquisadas, obteniéndose en ellas una reducción de la transmisión a 6,9%.

Estos resultados revelan la necesidad de implementar la detección rutinaria de la infección por VIH en toda mujer embarazada, de manera de ofrecer tratamiento oportuno al binomio madre-hijo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Comité Nacional de SIDA Pediátrico. Sociedad Chilena de Pediatría. Infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños. Nueve años de seguimiento. *Rev Chil Infect* 1998; 15: 179-82.
- 2.- CONNOR E M, SPERLING R S, GELBER R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
- 3.- CDC. Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR* 1994; 43 (RR-11): 1-20.
- 4.- CDC. US Public Health Service 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* 1998; 47 (RR-2): 1-29.
- 5.- GARIN A, BULNES P, BENCINI R. Infección por virus de inmunodeficiencia humana en mujeres. Experiencia de un hospital de Enfermedades Infecciosas en Chile. 1988-1994. *Rev Chil Infect* 1998; 15: 170-8.
- 6.- American Academy of Pediatrics. Committee on pediatrics AIDS. Evaluation and medical management of the HIV-exposed infant. *Pediatrics* 1997; 99: 909-17.
- 7.- LIVINGSTON E G. Universal screening for HIV in pregnant women? *Medscape Women's health* 2 (1): 1997.

Correspondencia a:

Ana Chávez Polanco

Hospital Dr. Exequiel González Cortés

Ramón Barros Luco 3301

San Miguel, Santiago, Chile.

Fono : 56 (2) 460 5290

Email : anachavez@terra.cl