

Transmisión Perinatal del V.I.H-1: factores de riesgo, mecanismos.

Boris Renjifo. MD, MS. PhD., Universidad de Harvard, EE.UU.

La transmisión materno-infantil (MTI) es la fuente de infección por VIH-1 más común en la población infantil alrededor del mundo. De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas (ONUSIDA), 800.000 niños fueron infectados por VIH-1 en el año 2001 y 700.000 de estas infecciones ocurrieron en la región del Sub-Sahara Africano mientras que 40.000 ocurrieron en América Central y del Sur. Las tasas de transmisión en ausencia de terapia antirretroviral han fluctuado entre un 15 a un 50 % con tendencia a encontrarse las tasas más altas en el continente africano.

En vista que la infección puede ocurrir durante todo el tiempo de exposición del niño a líquidos corporales maternos, la TMI se ha clasificado en tres periodos: in-útero por transmisión transplacentaria, durante el parto por exposición a secreciones vaginales y sangre materna y en el post-parto por la ingestión de leche materna. El diagnóstico temprano de la infección en el neonato se hace por medio de la Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) al detectarse DNA proviral y en niños mayores 18 meses por serología para la detección de anticuerpos. Para determinar en qué período ocurrió la transmisión se hacen análisis de muestras tomadas al nacimiento, a las seis semanas y luego cada tres meses hasta la interrupción de la lactancia materna. El diagnóstico de la infección in-útero se hace al detectar VIH-1 en una muestra tomada durante las primeras 72 horas de vida del neonato mientras que el diagnóstico de la infección durante el parto se establece cuando la muestra tomada al nacimiento es negativa pero la muestra tomada las seis semanas es positiva para VIH-1. La infección por lactancia materna se diagnostica cuando la muestra a las seis semanas es negativa pero muestras posteriores a edades más avanzadas son positivas para VIH-1. El aislamiento del VIH-1 en cultivos celulares o la detección de proteínas virales en sangre son técnicas poco usadas hoy en día para el diagnóstico de la infección por VIH-1.

Como ha sido demostrado en cohortes de poblaciones que practican o no la lactancia materna, la TMI es un fenómeno multifactorial (Tabla 1). Aunque el grado de asociación entre los diferentes factores de riesgo y la transmisión varía de un estudio a otro, la carga viral en plasma ha mostrado ser un factor con alto poder de predicción mientras que otros factores como la presencia de anticuerpos maternos contra la región variable V3 han mostrado resultados contradictorios.

Se ha descrito que las secuencias genómicas virales en recién nacidos son homogéneas y que se diversifican a medida que avanza la edad del niño. La baja diversidad genómica sugiere que una o pocas unidades virales que escaparon a la respuesta inmune de la madre y con cierto tropismo fueron transmitidas al niño. La comparación de secuencias del VIH-1 obtenidas de madres durante el embarazo y el parto y del neonato al nacimiento y avanzadas edades, han mostrado que los virus transmitidos corresponden a una población poco representativa de la gama de quasispecies virales en la sangre periférica de la madre.

De igual forma que en adultos con infección primaria por VIH-1, los virus transmitidos perinatalmente tienen un fenotipo trópico de macrófagos y no formador de sincicio (NFS). Varias moléculas en la superficie de la célula, además del receptor CD4, son necesarias para la entrada del VIH-1 en los linfocitos T y macrófagos. Estas moléculas o correceptores pertenecen a las familias CC y los CXC de los receptores de las quimiocinas. Se encontró que los aislados de VIH-1 trópicos de macrófagos y NFS utilizan preferentemente el correceptor CCR5 y en ocasiones el CCR3. En contraste, los aislados de VIH-1 con tropismo de células T y formador de sincicio (FS) utilizan preferentemente el correceptor CXCR4 y en menos grado el CCR2b y CCR3. En vista que el cambio de tan solo un aminoácido en la región V3 puede inducir que un virus con un fenotipo trópico de macrófagos y NFS se vuelva trópico de células T y FS, se ha postulado que la variación génica del VIH-1 puede tener un impacto importante en la biología del VIH-1. Cuando VIH-1 pertenecientes a subtipos diferentes fueron comparados en su habilidad de usar correceptores, se encontraron diferencias significantes entre los subtipos A, C, D. La mayoría de aislados del subtipo C usan siempre el correceptor CCR5 en forma independiente del estado clínico del paciente, del número de células CD4 o del tratamiento Antirretroviral. En contraste, aislados del subtipo A tenían tropismo doble al utilizar CXCR4 y/o CCR5 mientras que los VIH-1 del subtipo D utilizan en forma independiente CXCR4 o CCR5.

Basados en un estudio de virus transmitidos perinatalmente en Tanzania, en donde los subtipos A, C, D y sus recombinantes circulan en la población, se evidenció que la región V3 de VIH-1 subtipo D fue siempre excluida en recombinantes con subtipos A/D o C/D. También se encontró que el VIH-1 del subtipo C y los recombinantes se transmitieron más frecuentemente que VIH-1 del subtipo D. Estos resultados sugieren que la región V3 de VIH-1 subtipo A o C confiere mayor habilidad de ser transmitidos de la madre al niño. Igualmente, se pudo establecer que el riesgo de transmisión era mayor cuando la región U3 del LTR pertenecía al subtipo A o C en comparación con subtipo D.

El ACTG 076 fue el primer protocolo que mostró ser efectivo para reducir la TMI en poblaciones infantiles no expuestas a lactancia materna. El ACTG 076 mostró una reducción en la transmisión del 67 % cuando la mujer embarazada recibió ZDV entre las 14-34 semanas de gestación y durante el parto, además ZDV al neonato por seis semanas (Tabla 1). Cuando se combinó la administración de ZDV con la práctica de cesárea electiva se logró reducir la transmisión a menos de 1 %. Aunque el protocolo ACTG 076 fue rápidamente adoptado en países desarrollados, este mostró estar fuera del alcance de países con bajos recursos económicos para la compra de ZDV y con precarias infraestructuras de servicios médicos para la identificación de madres infectadas y la administración de los antirretrovirales. Estas razones motivaron la búsqueda de terapias más cortas con medicamentos con mayor actividad contra el VIH-1. En Tailandia se investigó si tratamientos cortos o largos de ZDV en la madre y/o en el recién nacido tenían la misma eficacia para prevenir la transmisión. El tratamiento con ZDV desde las 35 semanas de gestación y tres días de ZDV al recién nacido (tratamiento corto-corto) mostró un tasa de infección mayor que cuando se administró ZDV desde la semana 28 de gestación y seis semanas de ZDV al recién nacido (tratamiento largo-largo). Aunque los otros dos protocolos, largo-corto y corto-largo, produjeron una tasa de transmisión similar que el

tratamiento largo-largo, se detectaron un mayor número de infecciones in-útero por lo que estos protocolos no han sido recomendados para prevenir la TMI (Tabla 2). El estudio de PETRA realizado en Tanzania, África del Sur y Uganda investigó el efecto de terapias cuando fueron usados en combinación ZDV y 3TC. La administración de ZDV y 3TC durante la gestación, intraparto y al recién nacido produjo una reducción del 50 % de la transmisión mientras que la administración únicamente durante el parto no produjo protección alguna aun cuando se administraron dos antirretrovirales simultáneamente. El protocolo ACTG 012 realizado en Uganda comparó la eficacia de ZDV administrado al neonato durante una semana frente a la administración de Nevirapina durante el parto y al neonato a los tres días de vida. Los resultados de este estudio causaron gran esperanza en países con recursos limitados en vista del bajo costo de la Nevirapina, su estabilidad a temperatura ambiente, su rápida absorción por vía oral y los altos niveles en plasma durante varios días, además de su capacidad de reducir la carga viral con una sola dosis. Se encontró que una dosis única de Nevirapina en la madre y en el recién nacido redujo la TMI en un 50%, en comparación con ZDV por una semana en el neonato. Inclusive se ha propuesto que en lugares con altas tasas de prevalencia de VIH-1 sería más barato y beneficioso el ofrecer este tratamiento a toda mujer embarazada en lugar de ofrecer tratamiento únicamente a las mujeres con diagnóstico de infección por VIH-1.

La práctica universal de la lactancia materna ha sido otro motivo que ha contribuido a que las terapias para prevenir la TMI no hayan podido reducir el número de niños infectados en la región del Subsahara africano. Aunque el reemplazo de la lactancia materna por leche en polvo sería un método eficaz para prevenir la transmisión a través de leche infectada, las dificultades sociales de la mujer al no amamantar a su hijo además de la pérdida de los beneficios nutricionales e inmunológicos para el neonato, han dificultado el uso de leche en fórmula como una alternativa generalizada para la prevención. El uso de leche en polvo no solamente se ha asociado con una mayor morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas durante el primer año de vida, sino que también se ha descrito que el riesgo de TMI es más alto cuando se practica alimentación mixta que cuando se practica lactancia materna exclusivamente. Actualmente se están realizando varios estudios clínicos controlados para investigar si la administración de antirretrovirales acompañada de reemplazo a diferentes tiempos de la lactancia puede reducir esta forma de TMI.

Es claro que la implementación y apoyo de medidas de prevención como el aumento del poder de decisión de las mujeres frente a sus prácticas sexuales, la educación, el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, el acceso a condones y en un futuro el acceso a microbicidas vaginales y vacunas preventivas son medidas para evitar que la mujer se infecte con VIH-1 y prevenir la TMI. Igualmente, hoy en día se está tratando de establecer coaliciones para poder ofrecer tratamiento permanente a toda mujer embarazada y así asegurar la supervivencia de la madre.

Tabla 1

Factores de riesgo en la transmisión materno-infantil

MATERNOS:

- Sero-conversión durante el embarazo
- Sero-conversión durante la lactancia
- Progresión a SIDA durante el embarazo
- Estadio clínico avanzado
- Inmunológicos
 - Bajo número de células CD4
 - Baja respuesta de células CD8
 - Bajo título de anticuerpos neutralizantes
- Malnutrición
 - Bajos niveles de Vitamina A
- Infecciones
 - Mastitis
 - Inflamación areola
- Enfermedades de transmisión sexual
 - Gonorrea
 - Vaginosis bacteriana

VIRALES:

- Cargas virales altas
 - Plasma
 - Secreciones vaginales
 - Leche
- Fenotipo
 - Virus trópicos de macrófagos
 - Virus que utilizan el correceptor CCR5
- Genotipo
 - Virus del Subtipo C
 - Virus Recombinantes con la región V3 de subtipo C o subtipo A (En Tanzania)
 - Virus con la región U3 del LTR del subtipo A, C o recombinante (En Tanzania)

FETO/PLACENTA:

- Corioamnionitis
 - Ruptura prolongada de membranas
 - Prematurez
 - Bajo peso al nacer
 - Primogénito en parto gemelar
-

Tabla 2.

Protocolo	Terapia	Inicio Tx Madre	Tx Parto	Tiempo Tx Neonato	Tasa de Transmisión	% Reducción Transmisión	p	Referencia
ACTG 076 USA	ZDV	14-34	Si	6 Semanas	8.3	67	.001	Connor
	Placebo	No	No	No	25.5	Ref.		
PHPT Tailandia	ZDV	28	Si	6 Semanas	6.5	Ref.	0.86 0.15 0.004	Lallemant
	ZDV	28	Si	3 días	4.7	28		
	ZDV	35	Si	6 Semanas	8.6	0		
	ZDV	35	Si	3 días	10.5	0		
PETRA Multicentro	ZDV+3TC	36	Si	1Semana	8.6	50	.001 .02 0.82	Saba
	ZDV+3TC	No	Si	1Semana	10.8	38		
	ZDV+3TC	No	Si	No	17.7	0		
	Placebo	No	No	No	17.2	Ref.		
ACTG 012 Uganda	Nevirapine	Intraparto	Si	3 días	11.9	44	.003	Guay
	ZDV		No	1 Semana	21.3	Ref.		

REFERENCIAS

Sobre los estudios clínicos descritos en la Tabla 2

-Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. 2000. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med.* 343:982-991.

-Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. 1999. Intrapartum and neonatal single-dose Nevirapina compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet.* 354:795-802.

-Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. 1994. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 331:1173-80.

-Saba J, for the PETRA Trial Study Team. Interim analysis of early efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother to child transmission of HIV-1. Abstract presented at: 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 31-February 4, 1999; Chicago, Ill. Abstract S7.

Sobre el efecto de suplementos vitamínicos, infecciones y otros factores de riesgo en transmisión perinatal

-Fawzi WW F, Msamanga G, Renjifo B, et al. 2001. Predictors of intrauterine and intrapartum transmission of HIV-1 among Tanzanian women. *AIDS* 15:1157-1165

-Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, et al. 2000. A randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Def Syndr* 23:246-254

-Semba RD, Kunwenda N, Hoover DR, et al. 1999. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of Human immunodeficiency virus type 1. *J Infect. Dis.* 180:93-98.

-Ekpini ER, Wiktor SZ, Satten GA, et al. Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet* 349:1054-1059.

Sobre efecto de la lactancia mixta o exclusiva en la transmisión materno-infantil

-Coutsoudis A, Pillay K, Spooner E, et al. 1999. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. South African Vitamin A Study Group. *Lancet* 354:471-476.

-Morrow AL, Guerrero ML, Shults J, et al. 1999. Efficacy of home-based peer counselling to promote exclusive breastfeeding: a randomized controlled trial. *Lancet* 353:1226-1231.

Sobre determinantes virales

Sobre determinantes virales

- Goedert JJ, Duliege AM, Amos Ci, et al. 1991. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-exposed Twins. *Lancet* 338:1471-1475.

- Shioda T, Levy JA, Cheng-Mayer C. 1992. Small amino acid changes in the V3 hypervariable region of gp120 can affect the T-cell-line and macrophage tropism of human immunodeficiency virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:9434-9438.

- De Rossi A, Ometto L, Masiero S, Zanchetta M, Chieco-Bianchi L 1997. Viral phenotype in mother-to-child HIV-1 transmission and disease progression of vertically acquired HIV-1 infection. *Acta Paediatr Suppl* 421:22-28.

- Tscherning C, Alaeus A, Fredriksson R, Bjorndal A, Deng H, Littman DR, Fenyo EM, Albert J. 1998. Differences in chemokine coreceptor usage between genetic subtypes of HIV-1. *Virology* 241:181-188.

-Renjifo B, Gilbert P, Chaplin B, et al. 1999. Emerging recombinant human immunodeficiency viruses: uneven representation of the envelope V3 region. *AIDS* 13:1613-1621.

- Renjifo B, Fawzi W, Mwakagile D, et al. 2001. Differences in perinatal transmission among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *J Hum Virol* 4:16-25.

-Blackard J, Renjifo, Fawzi W, et al. 2001. HIV-1 LTR and perinatal transmission. *Virology* 287:261-265

En el Internet

www.unaids.org/publications/documents/mtct/index.html

Aquí se encuentran varios documentos con información acerca de recomendaciones y protocolos para prevención de la transmisión materno-infantil con el uso de antirretrovirales y guías para la lactancia materna.

http://www.cid.harvard.edu/cidintheneews/pr/consensus_aids_therapy.pdf.

Este documento llamado "Consensus Statement on Antirretroviral Treatment for AIDS in Poor Countries" escrito por el personal docente de la Universidad de Harvard hace un análisis y proyecciones de los costos y beneficios de implementar terapia antirretroviral universal en países de bajos recursos, con énfasis en África.