



Evaluación de la quimioprofilaxis con zidovudine a la mujer embarazada VIH (+) y su hijo

DRES. JORGE QUIAN¹, TERESA PICÓN², IRENE RODRÍGUEZ³, STELLA GUTIÉRREZ⁴, ALICIA GONZÁLEZ⁵, MARGARITA NIN⁶, JEANETTE GALAZKA⁷, JACQUELINE MARTÍN⁸, AS VIRGINIA GALEANO⁹, DRA. MARÍA LUISA CAFFERATA¹⁰
 LABORATORIO: JOSÉ RUSSI, MA. TERESA PÉREZ, DORA RUCHANSKY

Resumen

En 1994 se publicaron los resultados del protocolo ACTG 076 sobre quimioprofilaxis (QP) con zidovudine (AZT) para reducir la transmisión vertical del VIH. El grupo de madres que recibió QP con AZT tuvo un porcentaje de transmisión de 8,4%, comparado con el 24,2% de los que recibían placebo.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la QP con AZT y los resultados obtenidos.

Material y método. Se analizaron en forma retrospectiva los datos de 304 binomios madre - hijo captados en la Policlínica materno - infantil del CHPR desde junio de 1990 al 31 de diciembre de 1998. Se definió QP completa cuando la mujer VIH (+) embarazada recibió AZT vía oral durante un mes o más antes del nacimiento, endovenoso durante el trabajo de parto, y el recién nacido vía oral las primeras 6 semanas. Se definió QP incompleta, cuando faltaron una o dos fases del tratamiento.

Los niños fueron clasificados como serorrevertidos (S), infectados (I), o perinatalmente expuestos (E), según criterios del CDC.

Resultados. Hasta el 31 de diciembre de 1994 se estudiaron 116 binomios madre - hijo, y el porcentaje de transmisión vertical fue de 28,4%. En 1995, en 31 binomios, el porcentaje de transmisión fue 29,03%, ningún binomio recibió QP completa, y 5 (15,6%) la

recibieron en forma incompleta. En 1996, en 60 binomios, el porcentaje de transmisión fue 31,6%, 7 (11,66%) recibieron QP completa y 22 (36%) incompleta. En 1997, en 50 binomios, el porcentaje de transmisión fue de 12%, 26 (52,9%) recibieron QP completa y 16 (31,3%) incompleta. En 1998, en 47 binomios, el porcentaje de transmisión fue de 8,5%, recibieron QP completa 31 (65%) e incompleta 14 (29,78%).

Analizados desde el 1 de enero de 1995, recibieron QP completa 64 binomios, el porcentaje de transmisión fue de 6,25 %. Recibieron QP incompleta 57 binomios, el porcentaje de transmisión fue 8,7%. El porcentaje de transmisión en los binomios que no recibieron QP fue de 43,2%.

Conclusiones. A partir de 1995, el número de binomios madre - hijo que recibieron QP con AZT ha ido en aumento progresivo, con un impacto favorable al disminuir el número de niños infectados.

La campaña de prevención de la transmisión vertical del VIH en Uruguay demostró resultados importantes. Una adecuada relación costo - beneficio y la disminución del número de niños infectados, debe ser la meta para el 100% de los binomios madre - hijo.

Palabras clave: Virus de inmunodeficiencia humana
Embarazo
Zidovudine

1. Prof. Agr. de Pediatría.

2. Ex Asistente de Pediatría.

3. Ex Asistente de Neonatología.

4. Prof. Adj. de Pediatría.

5. Ex Jefa de Residentes de Pediatría.

6. Ex Residente de Pediatría

7. Ex Asistente de Pediatría.

8. Residente de Pediatría.

9. Asistente Social del Programa Nacional de SIDA.

10. Peditra colaboradora.

Policlínica de seguimiento de niños VIH-SIDA . Centro Hospitalario Pereira Rossell

Summary

ACTG 076 protocol results about zidovudine (AZT) quimioprofilaxis (QP) in order to reduce VIH vertical transmission, were published in 1994, pregnant women who received AZT, had a 8,4% transmission, compared with 24% of the ones who received placebo. Objective: Evaluate AZT QP results.

Methods: 304 mother-child couple histories, from Pereira Rossell Hospital, were retrospectively analyzed since June, 1990 to December, 1998. Complete QP was defined when HIV (+) pregnant women received oral AZT during one month or more before delivery, i/v AZT while delivery labor and when the new born received during the first six weeks. Incomplete QP was defined when one or two parts of the complete treatment has failed. Children were classified as: seroreverted (S), infected (I), perinatal exposes (E) following CDC criteria.

Results. Until December 1994, 116 mother - child couple were studied and vertical transmission were found in 28,4%. In 1995, in 39 couples transmission was 29,03%. No couple received complete QP and 5 (15,6%) received incomplete QP. In 1996, in 60 couples, transmission was 31,6%, 7 of then (11,66%) received complete QP, and 22 (36 %) received incomplete QP. In 117, in 50 couples, transmission was 12%, 26 of then (52,9%) received complete QP, and 16 (31,3%) incomplete QP. In 1998 in 47 couples, transmission was 8,5%, 31 of then (65%) received complete QP, a 14 (29,78%) incomplete QP. Since January, 1995, 64 couples received complete QP, transmission was 6,25%, 57 couples received incomplete QP and transmission was 8,7%. In couples without QP, transmission was 43,2%.

Conclusions. Since 1995, the number of couples that received AZT QP had a progressive increase, with a favorable impact in non infected newborns. VIH vertical transmission prevention obtained important results in Uruguay.

To diminish infected children, and an adequate cost-benefit relationship must be the objective for 100% mother-child couples.

Key words: Human immunodeficiency virus
Pregnancy
Zidovudine

Introducción

En 1981 se describieron en EE.UU. los primeros casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos ^(1,2) y pocos años después en pacientes pediátricos ^(3,4). Se comprobó que la transmisión vertical madre infectada - hijo es la causa principal de adquisición de la infección infantil.

“Se estima que en todo el mundo hay tres millones de niños menores de 15 años que han sido infectados por el VIH. La transmisión madre-hijo durante el embarazo, parto o con la alimentación a pecho es responsable de más del 90% de estas infecciones.” “Se cree que dos tercios de los niños infectados por el VIH lo adquieren durante el embarazo y parto, y alrededor de un tercio a través de la leche materna.”

“Las tasas de transmisión materno-infantil varían considerablemente”. “En el mundo industrializado, el riesgo de que un niño adquiera el VIH de su madre oscila entre 15 a 25%, comparado con 25 a 45% en los países en desarrollo y la alimentación con pecho materno podría explicar esas diferencias” ⁽⁵⁾. En nuestro medio las cifras de transmisión materno-infantil llegaron al 28% ⁽⁶⁾ y otros autores mostraron cifras similares ⁽⁷⁻⁹⁾.

En 1994 se publicaron los resultados del protocolo ACTG 076 que logró la reducción de la transmisión vertical del VIH a 8,2% en un grupo seleccionado de mujeres embarazadas infectadas y sus hijos ⁽¹⁰⁾.

El protocolo se basó en administrar:

- zidovudine (AZT) vía oral 500 mg al día a partir de las 14 a 34 semanas de gestación y continuando todo el embarazo;
- durante el trabajo de parto 2 mg/kg de AZT endovenoso en la primera hora, continuando con una infusión de 1 mg/kg/hora hasta el nacimiento;
- AZT vía oral al recién nacido, 2 mg/kg cada 6 horas durante las primeras 6 semanas de vida, iniciándolo en las primeras 8 a 12 horas después del nacimiento.

Trabajos posteriores ⁽¹¹⁾ lograron también una reducción significativa de la transmisión vertical del VIH con protocolos más cortos.

En junio de 1990 se crea en Uruguay la policlínica de seguimiento de niños VIH positivos. Desde entonces, se hace el seguimiento de más del 90% de estos niños de todo el país.

A partir de la publicación del ACTG076 ⁽¹⁰⁾ y posteriormente de agosto de 1994, en que, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC) publica las recomendaciones del uso de AZT para reducir la transmisión vertical del VIH ⁽¹²⁾, fue preocupación de la Policlínica difundir y aplicar la misma

pauta para lograr disminuir el número de niños infectados.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar como se cumplió la quimioprofilaxis (QP) con AZT a la madre embarazada VIH positiva y su hijo. La QP se evaluó comparando el porcentaje de niños infectados en los diferentes períodos.

Material y método

Se analizaron 311 historias de niños de la Policlínica de Seguimiento Infantil VIH-SIDA del Centro Hospitalario Pereira Rossell captados desde junio de 1990 hasta el 31 de diciembre de 1998. Se descartaron para el análisis tres pacientes infectados por transmisión horizontal y cuatro en los cuales no se pudo evaluar la QP.

Los niños se clasificaron como serorrevertidos ("S"), infectados ("I") o perinatalmente expuestos ("E") de acuerdo a la clasificación propuesta por los CDC ⁽¹³⁾. Con fines operativos para este trabajo se consideraron también "S" a todos los pacientes que tuvieron más de dos determinaciones de PCR negativas después del primer mes de edad, sin manifestaciones clínicas sugestivas de infección por VIH, aunque persistieran con test de ELISA positivo. Se consideraron "E" aquellos niños sin elementos clínicos, con exámenes de laboratorio no realizados o que no permitieran clasificarlos.

Los binomios madre - hijo se analizaron en varios grupos. Dado que los resultados del protocolo ACTG076 se publicaron en 1994 ⁽¹⁰⁾, el primer grupo de binomios madre - hijo analizado comprendió a los embarazos con nacimientos antes del 31 de diciembre de 1994.

Los binomios madre - hijo con nacimiento a partir del 1 de enero de 1995 fueron analizados por grupos anuales y se evaluó el cumplimiento de la QP y la clasificación de los niños.

Se consideró que la QP fue completa cuando se cumplieron las tres fases (embarazo, intraparto y recién nacido). La madre debió recibir AZT 500 mg/día por vía oral durante más de un mes previo al nacimiento; AZT endovenoso durante el trabajo de parto y el recién nacido por vía oral durante 42 días a la dosis de 2 mg/kg cada 6 horas.

Se consideró QP incompleta cuando faltaron una o dos fases del tratamiento.

Se clasificaron madre - hijo como binomios y cuando hubo nacimientos gemelares, se consideraron como dos binomios.

Análisis estadístico

Se calcularon porcentajes, riesgo relativo (RR) con sus

correspondientes intervalos de confianza, χ^2 para la asociación entre variables a través del programa Epi-Info 6.

Resultados

De los 304 hijos de madre VIH (+) controlados en Policlínica, 116 nacieron hasta el 31/12/1994. De este grupo, 33 se clasificaron como "I" (28.4%, IC 20.6 - 37.7).

Desde el 01/01/1995 al 31/12/1998 se controlaron 188 binomios.

Recibieron QP completa 64 (34%), QP incompleta 57 (30%), y no recibieron 67 (36%). La distribución según los años se muestra en la tabla 1.

De los 188 niños, 38 (20%) se infectaron, 132 (70%) serorrevertieron y 18 (10%) permanecen "E" (falta de controles posteriores).

La distribución según los años fue la siguiente se muestra en la tabla 2.

La clasificación de los niños según los años de acuerdo al tipo de QP se muestra en las tablas 3, 4 y 5.

Para determinar el porcentaje de infección existente y la posibilidad de error en cada uno de los tres grupos, se agregaron los "E" al grupo de "I", obteniéndose los resultados que se ven en la tabla 6.

El cálculo de riesgo relativo de infección (RR) para los que recibieron QP completa fue de 0,20 (IC 0,10 - 0,41) y para los que recibieron QP incompleta fue de 0,41 (IC 0,24 - 0,70) con respecto a los que no lo recibieron (tabla 7).

Además de AZT, 13 madres recibieron otra medicación antirretroviral durante el embarazo; 10 la recibieron junto con 3TC; una la recibió con 3TC e indinavir; una la recibió con 3TC y ddI y una la recibió con ddC. Todas las madres recibieron AZT intravenoso durante el parto y los recién nacidos por vía oral según pauta. Los 13 niños son "S".

Discusión

En pediatría, la mayoría de las infecciones por VIH son debidas a la transmisión vertical madre - hijo.

Con el conocimiento de los mecanismos que intervienen en la transmisión del VIH se están evaluando estrategias que permitan disminuir la transmisión materno - infantil: tratamiento profiláctico con antirretrovirales, suplementación con vitamina A de la mujer embarazada, nacimiento por cesárea, limpieza con un virucida del canal del parto previo al nacimiento, y evitar la lactancia materna ⁽¹⁴⁻²¹⁾.

La estrategia que ha demostrado ser más eficaz es actualmente el uso de antirretrovirales por la mujer embarazada. Su implementación requiere de la identificación de la mujer VIH positiva embarazada. Para ello es im-

prescindible el control del embarazo y que el personal de salud esté entrenado para aconsejar la investigación voluntaria del VIH⁽²²⁻²⁴⁾.

En Uruguay, en agosto de 1997 se promulgó un decreto-ley que obliga al equipo de salud a informar, aconsejar y ofrecer el test de VIH a la mujer embarazada.

Desde la aplicación y divulgación de los resultados del protocolo ACTG076⁽¹⁰⁾, fue preocupación del Programa Nacional de SIDA y de la Policlínica de seguimiento de Niños VIH (+) del CHPR, difundir el uso sistemático de AZT en la madre embarazada y su hijo. En 1995 hubo dificultades para conseguir AZT para uso endovenoso. También había gran resistencia al uso de este medicamento por las madres ya que lo asociaban con la muerte⁽²⁵⁾.

El presente trabajo mostró que en el año 1995 81,2% de los binomios no fue tratado y 15,6% recibió QP en forma incompleta.

En los años siguientes el número de binomios que recibió QP aumentó en forma significativa, en 1996 11,6% recibió QP en forma completa, en 1997 52% y en 1998 65,9%. Hechos similares son descritos por otros autores⁽²⁶⁾.

Aumentaron también los que recibieron QP en forma incompleta. En 1998 sólo 4,06% de los binomios no recibió ningún tipo de QP.

Estas cifras traducen que las campañas de información para las madres y los equipos de salud han dado resultados satisfactorios.

El impacto esperado era la disminución del número de niños infectados. Hasta el año 1994, en que no se hacía QP, el porcentaje de transmisión vertical fue de 28,4%. En los años siguientes las cifras se modificaron a medida que aumentó el uso de QP. En 1995 se mantuvo el porcentaje (29,03%), en 1996 se elevó levemente (31,6%) y en 1997 hubo una reducción significativa (12%) que se acentuó en 1998 (8,5%).

Las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas. El análisis de los nacidos hasta el 31 de diciembre de 1994 versus los nacidos posteriormente mostró porcentajes de 28,4 de "I" versus 19,27, con intervalos de confianza que dan validez a la diferencia. Si se compara el primer grupo, solamente con los años 1997 y 1998, en que aumentó notoriamente la QP, el porcentaje se reduce al 9,09%. Estas cifras aún no son definitivas debido al grupo de niños en categoría "E".

Cuando se analizaron en forma global, los binomios que recibieron QP en forma completa, el porcentaje de "I" fue de 6,25% (aún permanecían como "E" 4,68%), los que recibieron QP en forma incompleta, el porcentaje de "I" fue 8,7% (aún permanecían como "E" 14%).

El resultado de la QP completa es indiscutible^(27,28).

Pero aún cuando la QP es incompleta, el efecto, aunque menor, es protector.

El análisis estratificado de la profilaxis incompleta no permitió sacar conclusiones debido al número reducido de cada grupo. Aún no está bien comprendido cuáles son los mecanismos de la transmisión del VIH y cuáles los efectos del AZT. Si bien la reducción de la carga viral es evidente que disminuye la transmisión, hay otros factores que también influyen⁽²⁹⁻³¹⁾.

Los resultados confirman que los datos anamnésicos obtenidos son correctos, ya que quienes recibieron en forma más adecuada la QP tuvieron cifras más bajas de niños infectados.

También permiten afirmar que las QP realizadas en forma incompleta reducen la transmisión del VIH y frente a una madre que no recibió QP durante el embarazo o que no se lo puede hacer la fase endovenosa, no se debe renunciar a realizar las otras fases ya que se logra reducir el número de niños infectados.

Los binomios que no recibieron ningún tipo de QP analizados en conjunto, alcanzan un porcentaje de transmisión de 43,2%. No se encontró una explicación razonable para este aumento y deberán analizarse otras variables intervinientes en este grupo (lactancia natural, estadio de infección materna, etcétera).

Debido al estadio de la enfermedad materna o el protocolo elegido, 13 madres recibieron más de un antirretroviral, los 13 niños fueron "S". Si bien es un número pequeño para sacar conclusiones, apoya los resultados de protocolos de investigación internacionales que están demostrando que el uso de más de un antirretroviral reduce aún más las cifras de transmisión vertical⁽³²⁾. Deben tenerse en cuenta los posibles efectos sobre el embarazo, el feto y el niño a largo plazo.

El presente trabajo demuestra que la prevención de la transmisión vertical del VIH en Uruguay a través de la QP con AZT ha sido efectiva.

La próxima meta debe ser llegar a la aplicación de la misma en el 100% de los binomios madre HIV (+) - hijo. La identificación de nuevas mujeres infectadas por el VIH a través del consejo durante el embarazo ha determinado un aumento en el número de mujeres infectadas conocidas.

El compromiso debe ser ofrecerles la prevención de la transmisión, pero además proveerles el acceso y estimularlas a concurrir a servicios que cuiden la salud física y psicológica, así como el apoyo social y lograr una mejor calidad de vida en estas madres.

Bibliografía

1. **Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM et al.** *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously

- healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-31.
2. **Masur H, Michelis MA, Greene JB et al.** An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. Initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-8.
 3. **Rubinstein A, Sicklick M, Gupta A.** Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug addicted mothers. *JAMA* 1983; 249: 2350.
 4. **Oleske J, Minnefor A, Cooper R.** Immune-Deficiency syndrome in children. *JAMA* 1983; 249: 2345.
 5. WHO/FRM/NUT/CHD 98-2. UNAIDS/98-4. HIV and infant feeding, 1998.
 6. **Quián J, Picón T.** Infección por VIH en pediatría. *Tendencias en Medicina* 1996; 9: 7-11.
 7. **Oxtoby MJ.** Vertically acquired HIV in the United States. In: Pizzo PA, Wilfert CM (eds). *Pediatric AIDS*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Williams, 1994: 3-20.
 8. **Feldman D, Ciraru-Vigneron N, Vasmant D, Leverage R.** Bases pharmacologiques et methodologiques de l'étude des traitements préventifs de la transmission du VIH de la mère à l'enfant. *Ann Pediatr (Paris)* 1994; 8: 493-501.
 9. **Duff P.** HIV infection in pregnancy. *Semin Perinatol* 1993; 17(6): 379-83.
 10. **Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al.** Reduction of maternal - Infant transmission of HIV type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
 11. **Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Limpongsanulak S et al.** The potential role of intrapartum and neonatal zidovudine treatment in reduction of perinatal HIV-1 transmission. Conference record, 12th World AIDS Conference, Geneva. Abstracts 12156, p. 42, 1998.
 12. Centers for Disease Control and prevention recommendations of the U.S. Public Health Task Force on the use of Zidovudine to reduce the perinatal transmission of HIV. *MMWR* 1994; 43 N° RR 11: 1-20.
 13. CDC 1994 Revised classification system for HIV infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 N° RR 12: 1-20.
 14. **Fowler M, Mofenson L.** Progress in prevention of perinatal HIV-1. *Acta Pediatr* 1997; 421(Suppl): 97-103.
 15. **Crowen D, Steger K, Jarek C.** HIV infection in Pregnancy: Epidemiology and Prevention of vertical transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 36-47.
 16. **Bobat R, Coovadia H, Coutsooudis A, Moodley D.** Determinants of mother to child transmission of HIV type 1 infection in a cohort from Durban, South-Africa. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 604-10.
 17. **Peckham C, Newell M.** HIV infection and mode of delivery. *Acta Pediatr* 1997; 421 (Suppl): 104-6.
 18. **Karlsson K, Masawe A, Urassa E, et al.** Late postnatal transmission of HIV type 1 infection from mothers to infants in Dar es Salaam, Tanzania. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 963-7.
 19. **Leroy V, Newell ML, Dabis F, et al.** International multicenter rooled analysis of late postnatal mother to child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 352: 597-600.
 20. **Ekpini E, Wiktor S, Satten G, et al.** Late postnatal mother to child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote D'Ivoire. *Lancet* 1997; 349: 1054-9.
 21. **Kreiss J.** Breast feeding and vertical transmission of HIV-1. *Acta Pediatr* 1997; 421(Suppl): 113-7.
 22. **Simonds RJ, Rogers M.** Preventing perinatal HIV infection - How far have we come? *JAMA* 1996; 275(19): 1514-5.
 23. **Wiznia A, Crane M, Lanabert G, et al.** Zidovudine use to reduce perinatal HIV type 1 transmission in an Urban Medical Center. *JAMA* 1996; 275(19): 1504-6.
 24. **Landers D, Sweet R.** Reducing mother to infant transmission of HIV. The door remains open. *N Engl J Med* 1996; 334(25): 1664-5.
 25. **Gutiérrez S, Nin M, Quián J, et al.** Perfil sicosocial de la familia del niño infectado con el VIH. *Arch Pediatr Urug* 1996; 67(2): 13-20.
 26. **Cooper ER, Nugent RP, Díaz C, et al.** After aids clinical trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy and the subsequent reduction in the vertical transmission of HIV in a cohort of infected women and their infants. *J Infect Dis* 1996; 174: 1207-11.
 27. **Mayans MJ, Dussaix E, Isopet J, et al.** Maternal virus load during pregnancy and mother to child transmission of HIV type 1: The french perinatal cohort studies. *J Infect Dis* 1997; 175: 172-5.
 28. **Aleixo LF, Goodenow MM, Slesman JW.** Zidovudine administered to women infected with HIV type 1 and to their neonates reduces pediatric infection independent of an effect on levels of maternal virus. *J Pediatr* 1997; 130: 906-14.
 29. **Lambert G, Thea DM, Pliner V, et al.** Effect of maternal CD4 cell count, aids and viral load on disease progression in infants with perinatally acquired HIV type 1 infection. *J Pediatr* 1997; 130: 890-7.
 30. **Husson RN, Lan Y, Kojima E, et al.** Vertical transmission of HIV type 1: Autologous neutralizing antibody, virus load and virus phenotype. *J Pediatr* 1995; 126: 865-71.
 31. **Kliks SC, Wara DW, Landers D, Levy J.** Features of HIV-1 that could influence maternal child transmission. *JAMA* 1994; 272: 467-74.

Correspondencia: Dr. Jorge Quián.
Verdi 4630 CP 11400. Montevideo, Uruguay.
E- mail: jquian@asesp.com.uy