

## **INFECCIÓN POR VIH EN EL RECIÉN NACIDO Y LACTANTE. UNA SITUACIÓN EVITABLE**

*Jorge Gómez Sirvent*

*Departamento de Pediatría - Unidad de SIDA Infantil  
Hospital de Ntra. Sra. de La Candelaria. Santa Cruz de Tenerife*

La cantidad de información en el campo de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana crece rápidamente. De esta manera, asistimos a importantes avances que se presentan a menudo en reuniones y conferencias, meses, e incluso años, antes de ser publicadas en revistas científicas para su discusión. A pesar de todo, en el comienzo del nuevo milenio todavía tenemos muchas preguntas sin respuesta en lo referente a la infección por este virus y al tratamiento de los pacientes infectados por él. Ante la aparición progresiva de un arsenal terapéutico importante, que cuenta con numerosos fármacos antirretrovirales que nos permiten frenar el desarrollo de la enfermedad, da la impresión de que la infección por el virus del SIDA ha pasado a un segundo lugar. Nada más lejos de la realidad. Logramos retrasar la evolución a SIDA, podemos reconstituir en parte el sistema inmune, evitamos las infecciones oportunistas causantes en gran medida de la mala evolución de la enfermedad, pero el número de contagios por el VIH sigue aumentando de forma alarmante.

Según el último informe de 1999 del grupo ONUSIDA/OMS se estiman en casi 34 millones las personas infectadas por el VIH, lo que significa un 10% más que el año anterior. Sigue destacando que más del 90% de estos vivan en países subdesarrollados y que no tengan acceso al tratamiento. De esta cifra, 1.2 millones corresponde a niños menores de 15 años. Desde el comienzo de la epidemia el VIH ha infectado a 5 millones de niños, de los cuales 3.8 millones han fallecido. La transmisión vía sexual en parejas heterosexuales se define ya como el modo de contagio que ha experimentado mayor crecimiento en los últimos años, y la edad adolescente hasta los 24 años como el grupo predominante de nuevos infectados.

### **TRANSMISIÓN EN LA INFANCIA**

Con respecto a la edad infantil, la publicación en el año 1994 de las recomendaciones para evitar la transmisión materno-fetal, mediante el tratamiento con AZT de la

mujer embarazada y del recién nacido, tras los resultados del *Aids Clinical Trial Group 076* (ACTG 076), marcó un antes y un después de la epidemia en el mundo occidental que ha sido ampliamente referido. La tasa de transmisión perinatal que antes estaba entre un 14-30% en el mundo desarrollado disminuyó hasta un 3-4%. De esta manera, en nuestro medio, al realizarse el control y tratamiento de la mujer embarazada VIH positiva conocida, hemos asistido a la práctica ausencia de nuevos recién nacidos infectados en los últimos dos años. Nuestra gran asignatura pendiente sigue siendo la identificación de mujeres VIH positivas durante el embarazo, motivo de la aparición de casos aislados de infección en nuestras maternidades.

En referencia al momento de la transmisión madre-hijo, en los países en donde es posible evitar la lactancia materna (ésta es la vía de transmisión del 20% de los casos en países pobres) se estima que en más de la mitad de los casos el virus se transmite en el momento del parto. Esto ha sido motivo de varios *Estudios Colaborativos Europeos* para evaluar el efecto del parto por cesárea en la incidencia de la transmisión vertical del VIH, aunque nunca ha habido consenso tras los resultados. Los estudios llevados a cabo antes de la utilización de terapias altamente eficaces en la embarazada, referían una disminución de la tasa de transmisión en los niños nacidos por cesárea con respecto a los nacidos vía vaginal. En la actualidad al contar con una tasa de transmisión tan disminuida en hijos de madres tratadas eficazmente, el papel de la cesárea ha pasado a un segundo lugar debiendo individualizarse su indicación según la aparición de factores de mayor riesgo de transmisión, como puede ser el caso de madres no tratadas, carga viral elevada cerca del momento del parto o alteración inmune importante. A pesar de la discusión, estudios recientes muestran el beneficio de la cesárea independientemente de si existen factores de riesgo o no.

Por otro lado se conocen factores que aumentan el riesgo de transmisión al recién nacido como pueden ser el estado clínico avanzado en la madre, la inmunodepresión materna, la carga viral elevada o el fenotipo y genotipo del virus según sea de baja o alta replicación (slow-low/rapid-high).

## **DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN LA INFANCIA**

Aunque contamos con técnicas de laboratorio cada vez más fiables en la detección del niño infectado, en los primeros meses de la vida continua existiendo un paréntesis con respecto a la sensibilidad de éstas. En los niños mayores de 18 meses el diagnóstico se realiza igual que en adultos, mediante la identificación de anticuerpos frente al VIH. En los menores de esta edad la presencia únicamente de anticuerpos no es diagnóstica, al no poder diferenciar las técnicas entre los anticuerpos IgG anti VIH transferidos por la madre a través de la placenta y los producidos por el feto en caso de haber sido infectado. Así, con respecto a la identificación de anticuerpos, todo recién nacido de madre VIH positiva será VIH positivo, pero sólo con esta técnica no podre-

mos saber si está infectado o no. De esta manera, la identificación precoz del recién nacido infectado se puede llevar a cabo mediante la combinación de múltiples técnicas de laboratorio, muchas de las cuales no están disponibles en la mayoría de los hospitales. Entre las técnicas más utilizadas para la identificación de la infección en recién nacidos están el cultivo del VIH-1, que generalmente se lleva a cabo a partir de células mononucleares de sangre periférica y tiene como inconveniente el tiempo que se tarda en obtener resultados, la detección del antígeno p24 del virus por técnica de ELISA cuya sensibilidad varía según el tiempo que lleve infectado el paciente, la determinación del ADN-proviral o la determinación y cuantificación del ARN-viral por técnicas de PCR, la determinación de IgA específica contra el VIH, ya que la IgA no atraviesa la placenta, y la producción in vitro de anticuerpos anti-VIH-1 (IVAP). Mediante la interpretación de estos resultados es posible obtener precozmente la identificación del lactante infectado, teniendo en cuenta que la negatividad de estas pruebas a edades tempranas no excluye definitivamente la infección. En la tabla siguiente se representa la sensibilidad de estas pruebas en relación a la edad.

	<b>EDAD</b>			
	<b>0-1 mes</b>	<b>1-3 meses</b>	<b>3-6 meses</b>	<b>&gt; 6 meses</b>
	<b>Sensibilidad %</b>			
<b>Cultivo viral</b>	<b>40-50</b>	<b>70-95</b>	<b>95-100</b>	<b>95-100</b>
<b>Antígeno p24</b>	<b>10-25</b>	<b>25-50</b>	<b>25-50</b>	<b>25-50</b>
<b>PCR</b>	<b>&gt; 50</b>	<b>70-95</b>	<b>95-100</b>	<b>95-100</b>
<b>IgA anti-VIH</b>	<b>&gt; 10</b>	<b>20-50</b>	<b>50-80</b>	<b>70-90</b>
<b>IVAP</b>	<b>NS</b>	<b>NS</b>	<b>95</b>	<b>95</b>

La determinación cuantitativa por PCR del RNA viral, que conocemos como carga viral, define la "cantidad" de virus presente en sangre y es un índice fiable de replicación viral muy útil para el control de la evolución de la enfermedad. Así, es un dato fiable para medir la respuesta del paciente al tratamiento y su valoración en el contexto de la enfermedad, nos sirve para indicar cambios de terapia ante la sospecha de aparición de resistencias a los fármacos. También es útil como factor pronóstico de la evolución de la infección. Valores de carga viral entre 10.000-20.000 copias/ml son indicativos de iniciar tratamiento en niños mayores de 2 años.

## CONTROL Y TRATAMIENTO DURANTE LA GESTACIÓN, PARTO Y PERIODO DE RECIÉN NACIDO

Actualmente, el buen control y tratamiento de la embarazada seropositiva es el modo más eficaz de disminuir la probabilidad de infección en el recién nacido y con ello la principal vía de transmisión en la infancia. Además, debemos tener en cuenta la posibilidad de transmisión de otras infecciones que pueden afectar al feto o recién nacido y que son más frecuentes en estas mujeres que en la población general. De este modo es importante descartar también la presencia de sífilis, toxoplasmosis, CMV, herpes simple, rubeola, TBC o virus de la hepatitis B, C y G. La detección de serología positiva o del material genético de estos agentes harán evaluar la necesidad de instaurar tratamiento a la embarazada en caso de existir esta posibilidad.

Por otro lado, la evaluación de la infección por VIH en la embarazada nos llevará a plantearle la necesidad de iniciar tratamiento, bien para disminuir exclusivamente el riesgo de transmisión (sólo AZT) o bien para tratar la infección en todo su contexto (terapia combinada). Actualmente, las recomendaciones de tratamiento de la infección contraindican la monoterapia, lo que hace que la mayoría de las gestantes inicien tratamiento con varios fármacos. Al iniciarlo se debe evitar la utilización de fármacos con efectos teratogénicos ya demostrados en animales como el ddC o Efavirenz.

En el momento del parto deberá iniciarse o continuarse tratamiento con AZT intravenoso (2 mg/kg en bolo + 1 mg/kg/hora en perfusión continua hasta la ligadura del cordón umbilical), intentando evitar las situaciones y controles fetales que aumenten el riesgo de transmisión, como expulsivos prolongados (> 4 horas), la monitorización invasiva del feto, sangrado vaginal, o líquido amniótico teñido de sangre y/o meconio. Deberá valorarse la inducción del parto o la realización de cesárea ante la previsión de un parto prolongado para evitar el contacto del feto con las secreciones vaginales.

Algunos autores recomiendan el uso de Nevirapina en dosis única (200 mg) durante el parto, y la repetición de una segunda dosis si este se prolonga (> de 8 horas).

Con respecto al recién nacido se aconseja siempre la exploración con guantes mientras esté impregnado de sangre y secreciones maternas, y la limpieza de estas antes de realizar maniobras invasivas como la puesta de vitamina K intramuscular o perfusiones intravenosas.

Existen diferentes estudios que han demostrado que el tratamiento del recién nacido con fármacos antirretrovirales disminuye la posibilidad de adquirir la infección. Su utilización se llevará a cabo durante un periodo de tiempo determinado al igual que se hace tras los accidentes laborales (pinchazo con aguja contaminada de sangre) o tras relaciones sexuales sin protección con personas infectadas. Así, se recomienda iniciar tratamiento con AZT en las primeras 12 horas de vida a dosis de 2 mg/kg/6 horas y continuarlo durante las primeras 6 semanas de vida. En el caso de prematuros menores de 34 semanas la dosis debe disminuirse a 1.5 mg/kg/6 horas. Además, cuando la madre no haya recibido tratamiento durante el embarazo y parto se recomienda añadir

3TC (Lamivudina) a dosis de 2 mg/12 horas. Aunque esta terapia combinada en el recién nacido disminuye el riesgo de transmisión, se sabe que este aumenta de forma manifiesta (10-12 %) con respecto a las madres que han recibido tratamiento.

Debe iniciarse también la vacunación de hepatitis B antes de que el recién nacido sea dado de alta, y se retirará la lactancia materna de forma obligatoria ya que esta contribuye con un 15-30 % más a las posibilidades de transmisión del virus.

Tras el parto solicitaremos pruebas analíticas para intentar el diagnóstico precoz de la infección con el fin de iniciar terapia antirretroviral precoz ya que están demostrados resultados muy superiores a la de inicio tardío. Recordar que en el caso de infección intrauterina (30-40 %) las pruebas analíticas de detección viral serán positivas en un 40 % de los recién nacidos en las primeras 48 horas de vida. Aquellos que se infectan en el momento del parto (60-70 %) las pruebas pueden ser positivas a partir de la primera semana de vida. Actualmente, no existen datos claros sobre el beneficio de la determinación del ADN pro-viral o del ARN viral en la detección precoz de la infección. Las pruebas que resulten positivas deberán confirmarse siempre con una segunda determinación. Si estas dos son positivas podemos concluir en el diagnóstico de la infección.

Las pruebas de detección de material genético viral negativas por encima de los 4-5 meses de vida (dos o más resultados), nos permitirán descartar la infección. La descartaremos definitivamente tras la negativización de anticuerpos después de los 18 meses de edad siempre que no exista hipogammaglobulinemia.

Por todo lo expuesto anteriormente una pauta eficaz de diagnóstico-tratamiento del recién nacido en nuestro medio puede ser:

- **Recién nacido primeras 12 horas de vida**
  - Madres tratadas en embarazo: AZT a 2 mg/kg/6 horas durante seis semanas.
  - Madres no tratadas en embarazo: AZT + 3TC a 2 mg/12 horas.
  - Prematuros menores de 34 semanas: AZT a 1.5 mg/kg/6 horas.
  
- **Recién nacido primeras 48 horas de vida**
  - Hemograma, VSG, PCR, Inmunoglobulinas.
  - Serología VIH, TORCH, hepatitis B y C.
  - DNA pro-viral o RNA viral por PCR.
  - Antígeno p24.
  
- **Neonato de 14 días asintomático**
  - Hemograma.
  - DNA pro-viral o RNA viral por PCR.

- **Lactante de mes y medio asintomático y analítica negativa**
  - Fin de tratamiento antirretroviral.
  
- **Lactante de 2 meses asintomático y analítica negativa**
  - Control clínico e inicio de vacunación habitual.
  
- **Lactante de 3 meses asintomático y analítica negativa**
  - Hemograma, Inmunoglobulinas, CD4-CD8.
  - DNA pro-viral o RNA viral por PCR.

## **FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES DE USO EN LA ACTUALIDAD**

Al tratamiento inicial con AZT en la década de los 80 se han ido añadiendo fármacos antirretrovirales dirigidos contra el virus en distintos momentos de su ciclo vital. Todos estos fármacos actúan inhibiendo la replicación viral. En la actualidad, la eficacia de la terapia se basa en la combinación de estos para evitar la formación de nuevos viriones incidiendo en varios puntos al mismo tiempo, y además retrasar la aparición de resistencia del virus a estos medicamentos. Así, el uso racional de la medicación ha convertido a esta infección en una enfermedad crónica a partir de una infección anteriormente mortal.

Hasta no hace mucho se pensaba que el virus podía permanecer de forma latente dentro de la célula infectada por tiempo indefinido, de lo que dependía el desarrollo de la enfermedad con menor o mayor rapidez. Hoy sabemos que esto no es así. La replicación viral es continua y elevada en todas las fases de la infección. Se calcula que se producen unos  $10^{10}$  nuevos viriones cada 24 horas, lo que ocurre es que sólo entre un 1-2 % de ellos tiene capacidad infectiva. Por este motivo el tratamiento precoz de la infección muestra mejores resultados en el paciente, cuando el índice de replicación viral es elevado. En este momento las técnicas de biología molecular que nos determinan la carga viral (cuantificación de RNA viral por PCR) nos permiten tener un índice eficaz para decidir el inicio de tratamiento específico y variarlo en función sus cambios, además de tener un referente eficaz con respecto a la acción del tratamiento en cada paciente.

Los actuales fármacos antirretrovirales actúan en dos momentos de la replicación viral:

- 1.- Inhibiendo a la enzima transcriptasa inversa, encargada de realizar la transcripción del RNA viral en DNA pro-viral que se dirigirá al núcleo celular para dirigir la producción del nuevo genoma viral
  
- 2.- Inhibiendo a la proteasa, enzima que convierte a las proteínas estructurales, formadas a partir de las órdenes del DNA pro-viral, en proteínas del nuevo virión

Dentro del primer grupo de fármacos que actúa sobre la transcriptasa inversa existen a su vez 3 subgrupos:

- Análogos de los nucleósidos (NITI):
  - AZT ó zidovudina (Retrovir)
  - ddI ó didanosina (Videx)
  - ddC ó zalcitabina (Hivid)
  - 3TC ó lamivudina (Epivir)
  - d4T ó estavidina (Zerit)
  - Abacavir (Ziagén)
  
- Análogos de los nucleótidos:
  - Adefovir dipivoxil (Preveón)
  
- No análogos de los nucleósidos (NNITI):
  - Nevirapina (Viramune)
  - Delavirdina (Restrictor)
  - Efavirenz (Sustiva)

En el segundo grupo que actúa inhibiendo a la proteasa (IP):

- Indinavir (Crixivan)
- Saquinavir (Invirase y Fortovase)
- Ritonavir (Norvir)
- Nelfinavir (Viracept)
- Amprenavir (Agenerase)

Otro fármaco que parece ser eficaz es la Hidroxiurea (Hydrea), utilizado ampliamente como antineoplásico en síndromes mieloproliferativos, y que actualmente se contempla en regímenes de 2ª ó 3ª elección combinado con NITI e IP.

Con el mejor conocimiento de la cinética del virus se han estandarizado pautas de tratamiento de la infección que tienen como objetivo inhibir completamente la replicación viral. Como ya hemos comentado, actualmente se descarta el tratamiento con un solo fármaco indicándose terapias combinadas que al igual que en adultos deben ser precoces, intensas (tratamiento combinado) y mantenidas en el tiempo. Las indicaciones de tratamiento deben tener en cuenta aspectos de gran importancia.

### **1.- ¿Cuándo comenzarlo?**

- A) Todos los menores de 12 meses en que se haya confirmado definitivamente la infección.

- B) En los mayores de 12 meses asintomáticos sin signos de inmunodepresión podemos optar por:
- 1) Tratarlos precozmente.
  - 2) Esperar si los parámetros clínicos, inmunológicos y virológicos (baja carga viral) indican que se trata de un no-progresor.
- C) Todos los pacientes que:
- 1) Inicien sintomatología clínica o signos analíticos de inmunodepresión.
  - 2) Disminución rápida de linfocitos CD4 en recuento total o porcentaje.
  - 3) Carga viral elevada, mayor de 100.000 copias/ml, y en mayores de 30 meses entre 10.000-20.000 copias/ml.

## 2.- ¿Con qué combinación hacerlo?

Con la combinación que según la edad, estadio clínico e inmunológico tengamos mejor rendimiento, menor toxicidad y menor probabilidad de aparición precoz de resistencias. Así, se recomiendan:

A) De elección:

- 1) 2 NITI + 1 IP

Combinaciones con más información:

- 2 NITI: AZT + ddI, AZT + 3TC.
- IP: lactantes y niños pequeños Nelfinavir o Ritonavir.

- 2) En niños que puedan ingerir cápsulas:

- 2 NITI + Efavirenz.
- 1 NITI + Efavirenz + Nelfinavir.

B) Segunda elección (menor probabilidad de disminuir la carga viral de forma mantenida):

- 2 NITI
- 3 NITI:    - AZT + 3TC + ddI
- ddI + 3TC + d4T
- AZT + 3TC + Abacavir

No se recomiendan las asociaciones siguientes:

- AZT + d4T
- ddI + ddC
- ddC + d4T
- ddC + 3TC

En la utilización de estos fármacos siempre deberemos conocer de la aparición de efectos secundarios (los trastornos mitocondriales y la alteración en el metabolismo de los lípidos son actualmente los más preocupantes), que en ocasiones nos obligan a su suspensión, y conocer las interacciones entre ellos. La mala adherencia al tratamiento, ya que tienen inconvenientes como su mal sabor o el número exagerado de comprimidos, que puede llevar a la discontinuación del mismo o a la disminución del número de dosis, suele producir la aparición precoz de resistencias.

Actualmente se conocen múltiples mutaciones en el genoma viral que llevan aparejadas resistencias a los distintos fármacos, cuya valoración es útil ante un fallo del tratamiento. Mediante la secuenciación del genoma, determinación que se realiza ya en algunos centros del país, podemos detectar mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa y/o de la proteasa asociadas a la aparición de resistencias que nos pueden hacer sustituir un tipo de fármaco determinado.

Hoy en día, el control cercano del paciente y la utilización de la terapia de forma racional e individualizada, nos permite mantener una buena calidad de vida durante mucho tiempo en espera de la aparición de un tratamiento definitivo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Núñez M, Soriano V. Origin of HIV, epidemiology and transmission. HIV Conference Reports. Vol. 1. Nº 1. 7ª Conference on Human Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, 31 Enero - 2 Febrero 2000.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization. Report on the global HIV/AIDS epidemic. 1999.
- Centers for Diseases Control. Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. Effectiveness in disease and injury prevention. MMWR 1994; 43: 286-286.
- Cooper ER, et al. After AIDS clinical trial 076: The changing pattern of zidovudine use during the pregnancy, and the subsequent reduction in vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. J Infect Dis 1997; 174: 1207-1211.
- European Collaborative Study. Cesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. Lancet 1994; 412: 1464-1467.
- Kuhn L, et al. Cesarean deliveries and maternal-infant HIV transmission: Results from a prospective study in South Africa. J Acquir Immune Defic Syndrom 1996; 11: 478-483.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Human Immunodeficiency virus infection in pregnancy. Intern J Gynecol Obstetr 1997; 57: 73-80.
- Recommendations for the management of HIV infected women and their infants. A European Consensus Turín 1998.

- Gómez Sirvent J. Sida Infantil. En: *Pediatría Canaria*. Herrera Hernández M, López Samblás JP. Ed Comares 1997.
- Gómez Sirvent J. Infección por VIH en el niño. En: *Manual de Salud Infantil*. Ortigosa del Castillo L. Ed Alhulia 1999.
- Colaborativo Español para la infección VIH Pediátrica. Tratamiento antirretroviral en niños. *Manual Práctico de la Infección por VIH en el niño*. 2ª Edición. Ed Prous Science 2000.
- Centers for Diseases Control. 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.
- Barnhart HX, et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: An analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 1996; 97: 710-716.
- Burns DN, et al. Paediatric HIV-1 infection. *Lancet* 1999; 354 (Suppl.II): 1-6.
- Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR*, 1998; 47: RR4.