

## PROPONIENDO PREDICTORES DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH-1: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

<sup>1</sup>Terrones C., S, <sup>2</sup>Sainz Vicuña L, <sup>3</sup>Martinez Almunevar J,  
<sup>4</sup> Pontariero M, <sup>5</sup>Quacesi M, <sup>1</sup>Hermosid <sup>1</sup>Becker C, <sup>1</sup>Casavilla J, <sup>2</sup>Nardin C,  
<sup>3</sup>Ares S, <sup>3</sup>Messina A, <sup>4</sup>Gonzalez C, <sup>4</sup>Seidenstein M, <sup>5</sup>Raffagnini M.

<sup>1</sup>Hospital Carlos G. Durand CABA–<sup>2</sup>Maternidad Martín Rosario-Santa Fe-  
<sup>3</sup>Hospital Alvarez CABA- <sup>4</sup>Hospital Rivadavia CABA – <sup>5</sup>Hospital Roque Sáenz Peña Rosario-Santa Fé.

### Introducción

En el mundo viven con VIH aproximadamente 40 millones de personas. Nuestra América Latina alberga a 1,7 millones, de los cuales el 75% viven en Argentina, Brasil, Colombia y México mientras que las mujeres suman un total de 510.000(1).

En Argentina la prevalencia en adultos es del 0,6% y de los 130.000(2) enfermos de SIDA la mayoría reside en Buenos Aires, Córdoba y Santa Fé. Los primeros registros en nuestro país datan de 1987 donde la relación hombre mujer era de 15/1, en la actualidad dicha relación es del 1,3:1(3).

Las vías de transmisión conocidas son relaciones sexuales no protegidas, uso de drogas inyectables, transfusiones de sangre infectada y transmisión vertical.(4)

En el desarrollo de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana, su historia natural conlleva una transmisión entre un 15 y 25%(5).

Durante el embarazo el riesgo que se arroja va entre el 15 y 25%, en tanto que el parto es el momento donde se concentra el 75% de posibilidades de transmisión del retrovirus, ello se explica por las transfusiones retrógradas que provocan las contracciones partales, el contacto de las mucosas del feto con las secreciones cervicovaginales concentradoras habituales del retrovirus, el tiempo de bolsa rota, etc(6). Además debemos resaltar la importancia del pasaje del virus en la leche materna, estudios realizados en población africana detectaron entre un 15 y 25% de transmisión cuanto mayor era el tiempo de lactancia materna(7).

La disminución de la transmisión vertical ha sido uno de los principales objetivos de la salud pública en nuestro país, para ello se normatizó el uso universal del Protocolo 076 (8), la oferta obligatoria del testeo de la embarazada(9). Posteriormente el tratamiento de alta eficacia durante el embarazo(10), el uso profiláctico de la Cesárea Programada(11-12), la inhibición de la lactancia materna con cabergolina(13), fueron las herramientas que utilizamos a lo largo del presente estudio multicéntrico, donde observaremos en las cinco maternidades estudiadas la evolución de la transmisión vertical del VIH-1.

## **Objetivos**

- 1) Establecer factores predictores involucrados en la transmisión vertical del VIH-1; proponiendo como variables a estudiar:
  - Uso de antirretrovirales durante el embarazo
  - Carga viral materna durante la gestación
  - Conteo de Linfocitos TCD4+ maternos intragesta
  - Vía de finalización del parto
  - Status infeccioso del padre frente al VIH-1.
  
- 2) Resultados perinatales donde compararemos población objetivo frente a población normal en las variables:
  - Prematuridad
  - Bajo peso

## **Material y Métodos**

Estudio multicéntrico prospectivo que incluyó 5 Maternidades, 2 en Rosario (Maternidad Martín y Hospital Roque Saéñz Peña) y 3 Hospitales de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (hospitales Alvarez, Durand y Rivadavia)

Totalizamos 1234 embarazos controlados de los cuales 17 fueron Abortos que requirieron raspado evacuador, 12 fetos muertos y 7 mortinatos. Tuvimos 13 embarazos gemelares y uno trigemelar. El período del estudio abarca desde 1994 hasta Setiembre del 2007.

Los niños tuvieron un seguimiento mínimo de tres meses con dos PCR/ADN para realizar diagnóstico perinatal por VIH-1. El análisis estadístico respetó en todas las variables su procedencia, no hallando diferencias significativas entre los diferentes centros. Inicialmente se realizaron los análisis univariados y posteriormente se usaron multivariados. Paquete estadístico usado SPSS y se tomó como valor de referencia para definir significancia al p valor <0.05.

A continuación el Cuadro A incluye los datos distribuidos por Centros.

## CUADRO A

| Centro  | Rosario | Alvarez | Durand  | Rivadavia | Totales           |
|---|---------|---------|---------|-----------|-------------------|
| Variables a evaluar                                 |         |         |         |           |                   |
| <b>1 - Edad materna x años</b>                      | 26,32   | 28,88   | 27,74   | 26,49     | 27,18             |
| <b>2 – Vía de Parto N=1207</b>                      |         |         |         |           | <b>Nº / %</b>     |
| A)Vaginal   | 143     | 22      | 54      | 29        | 248/20,4          |
| B) Emergente  | 40      | 9       | 33      | 5         | 87/ 7,1           |
| C) Cesárea Programada                               | 249     | 34      | 519     | 70        | 872/71,7          |
| <b>3 – Uso Antirretrovirales en embarazo N=1217</b> |         |         |         |           | <b>Nº / %</b>     |
| A) Sin tratamiento                                  | 109     | 15      | 72      | 29        | 225/18,5          |
| B) AZT  | 75      | 4       | 138     | 29        | 246/20,2          |
| C) AZT/Lamivudina                                   | 81      | 1       | 98      | 18        | 198/16,3          |
| D) AZT/Lam/Nevirapina                               | 167     | 50      | 298     | 33        | 548/45            |
| <b>4– Carga viral materna en embarazo N=687</b>     |         |         |         |           |                   |
| Exp Log <sub>10</sub>                               | 2,86    | 2,82    | 3,09    | 3,17      | 3,00              |
| <b>5– Conteo Linfocitos TCD4+ embarazo N=832</b>    |         |         |         |           |                   |
| Exp cel/mm <sup>3</sup>                             | 548,53  | 374,00  | 423,48  | 455,00    | 467,00            |
| <b>6 – Serología paterna N=914</b>                  |         |         |         |           | <b>Nº / %</b>     |
| A) VIH positivos                                    | 186     | 26      | 282     | 30        | 524/57%           |
| B) VIH negativos                                    | 98      | 21      | 253     | 18        | 390/43%           |
| No testeados  | 148     | 22      | 71      | 60        | 301               |
| <b>7 – Transmisión Vertical N=1092</b>              |         |         |         |           | <b>Nº / %</b>     |
| A) Niños VIH positivos                              | 10      | 3       | 18      | 8         | 39 / <b>3,57</b>  |
| B) Niños VIH negativos                              | 386     | 48      | 560     | 59        | 1053              |
| Niños perdidos en seguimiento                       | 17      | 13      | 16      | 35        | 81/7%             |
| <b>8 –Nacidos Vivos</b>                             |         |         |         |           |                   |
| A) N= 1186 Mediana Capurro                          | 39      | 38      | 39      | 38        | 38                |
| B) Prematuros <37 semanas                           | 31      | 7       | 44      | 18        | 100/ <b>8,43</b>  |
| C) N°=1180 Media Peso al nacer                      | 2980,32 | 3072,17 | 2998,62 | 2902,72   | 2987,65           |
| D) Bajo peso <2500grs.                              | 58      | 8       | 78      | 22        | 166/ <b>14,06</b> |
| <b>9 – Índice de reembarazos</b>                    | 27,1%   | 7,1%    | 15%     | 15,6%     | <b>18,9%</b>      |

## RESULTADOS

El porcentaje de embarazo adolescente registrado en la población estudiada fue del 8,9% frente 15,4% observado a nivel nacional y 7,1% de la C.A.B.A.(14) A continuación evaluaremos las variables

### CUADRO I – Transmisión vertical asociada a tratamiento antirretroviral

| Status serológico RN | Sin Tratamiento ARV | Con Tratamiento ARV | Totales         |
|----------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| Niños Positivos      | 19 <b>10%</b>       | 20 <b>2,2%</b>      | 39 <b>3,57%</b> |
| Niños Negativos      | 164                 | 889                 | 1053            |
| Totales              | 183                 | 909                 | 1092            |

Fisher's Exact Test p <0.0001

Se observa en el análisis univariado la fuerte significancia estadística con un p < .0001, donde el efecto benefactor del uso de antirretrovirales en el curso del embarazo reduce la transmisión madre hijo del 10 al 2,2%.

### CUADRO II – Transmisión vertical asociada a Vía de parto

| Status serológico RN | Vaginal         | Emergente     | Cesárea        | Totales        |
|----------------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| Niños Positivos      | 21 <b>10,6%</b> | 5 <b>6,7%</b> | 13 <b>1,5%</b> | 39 <b>3,5%</b> |
| Niños Negativos      | 176             | 69            | 808            | 1053           |
| Totales              | 197             | 74            | 821            | 1092           |

Chi cuadrado p<0.0001

En el estudio de la vía de parto observamos una diferencia estadísticamente significativa donde el parto vaginal conlleva un 11% de transmisión frente al 1,5% que ostenta la Cesárea programada.

### Cuadro III – Transmisión vertical asociada a la Serología paterna

| Status serológico RN | Padre VIH Positivo | Padre VIH Negativo | Totales        |
|----------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| Niños Positivos      | 27 <b>5,5%</b>     | 2 <b>0,5%</b>      | 29 <b>3,4%</b> |
| Niños Negativos      | 458                | 358                | 816            |
| Totales              | 485                | 360                | 845            |

Fisher's Exact Testp <0.0001

En la serología paterna se observa una fuerte significancia estadística donde el padre positivo transfiere un riesgo de infección del 5,5% a su hijo frente al padre VIH negativo que sólo genera un 0,5% de posibilidad de transmitir la infección por retrovirus. También se analizó la transmisión entre los padres que no fueron testeados N=237 con 10 niños positivos (por negarse, privados de su libertad, etc) observando que los valores de contagio madre-hijo eran similares a los de padres positivos.

Tanto el análisis de la Carga viral como el conteo de Linfocitos TCD4+ de la embarazada no arrojaron diferencia estadísticamente significativa asociada a la transmisión vertical.

Una vez realizado los análisis univariados realizamos un Multivariado para establecer significancia de todas las variables en forma conjunta.

#### **Cuadro IV - Multivariado de Transmisión Vertical**

| Variable   | Sig  | Exp(B) | I.C.95% para<br>Exp(B)<br>Inferior | Superior |
|------------|------|--------|------------------------------------|----------|
| Padre VIH+ | ,006 | 7,839  | 1,804                              | 34,069   |
| Uso ARV    | ,022 | 2,834  | 1,159                              | 6,930    |
| Cesárea vs |      |        |                                    |          |
| Vaginal    | ,000 | 6,597  | 2,563                              | 16,981   |
| Emergente  | ,061 | 3,698  | ,941                               | 14,536   |
| Constante  | ,000 | ,012   |                                    |          |

Este multivariado nos informa como los hijos de padres VIH positivos tienen una chance casi 8 veces mayor de transmitir la infección a sus hijos que los padres VIH negativos. El uso de ARV les otorga una triple posibilidad de nacer sin infección frente a los niños cuyas madres no recibieron tratamiento ARV durante el embarazo. Además el parto vaginal tiene 6 veces más chance de producir el contagio madre hijo frente a la Cesárea Programada.

Finalmente en el siguiente cuadro analizaremos en forma multivariada el efecto de los distintos tratamientos ARV, se incluyó sólo población que recibió ARV en el embarazo.

#### **Cuadro V – Transmisión Vertical: sus factores en población con ARV**

| Variable       | Sig  | Exp(B) | I.C.95% para<br>Exp(B)<br>Inferior | Superior |
|----------------|------|--------|------------------------------------|----------|
| Padre VIH+     | ,037 | 5,071  | 1,101                              | 23,355   |
| AZT vs         | ,142 |        |                                    |          |
| Triple esquema | ,053 | 3,170  | 0,986                              | 10,193   |
| Doble esquema  | ,628 | 1,524  | 0,278                              | 8,363    |
| Cesárea vs     |      | 0,031  |                                    |          |
| Vaginal        | ,029 | 4,914  | 1,173                              | 20,594   |
| Emergente      | ,039 | 3,813  | 1,069                              | 13,605   |
| Constante      | ,000 | ,008   |                                    |          |

En este cuadro observamos que los Odds ratio tienen un leve descenso al discriminar los tipos de tratamiento antirretroviral, quedando como factores independientes predictores y protectores de la transmisión vertical;

- 1) Padre VIH negativo,
- 2) Triple esquema ARV y
- 3) Cesárea Programada.

Los resultados perinatales nos informan una prematuridad del 8,43% frente al 10,6% de la población normal (DINAMI 2006-Ministerio de Salud de la Nación). En tanto que la mediana de peso al nacer fue de 3025 gramos y un índice de

niños con Bajo peso del de 14,06% frente al 7,2% de población normal. Ambas variables se encontraron fuertemente asociadas.

## **Conclusiones**

De este extenso estudio que abarca 13 años de trabajo de 5 maternidades argentinas, podemos extraer las siguientes afirmaciones:

Las determinantes en la transmisión vertical del VIH-SIDA se ratifican en nuestro estudio donde el uso de ARV, asociado a la Cesárea Programada nos garantiza una transmisión madre hijo del 1%, ambas son herramientas disponibles en toda la República Argentina. Sin embargo el testeo del varón en la embarazada VIH positiva, nos ha permitido conocer la fuerte influencia protectora que ejerce en la transmisión a su progenie el varón VIH negativo frente a sus pares positivos. Estos datos aquí expresados deben servir para entender la importancia de la universalización del testeo masivo entre las embarazadas y sus compañeros sexuales, para así poder llegar a tiempo en el uso de las importantes herramientas reductoras del contagio madre hijo y poder erradicar esta vía de la infección retroviral.

Los resultados obtenidos nos orientan a seguir investigando los factores genéticos que seguramente poseen esos varones, que a pesar de estar sexualmente expuestos no seroconvierten en el tiempo, tenemos trabajos que se están desarrollando en nuestro país, como el estudio del gen CCL3L1(14) como elemento generador de una susceptibilidad individual diferente frente al virus del VIH-1.

Los resultados perinatales son buenos y sólo tenemos una mayor proporción de niños con bajo peso al nacer, lo cual podría explicarse por la infección crónica que produce el retrovirus, los esquemas triples de antirretrovirales, etc

Nuestro más sincero agradecimiento a los equipos de salud participantes

**Maternidad Martín – Rosario/Santa Fé**

Dr. Marcelo Leguizamón – Dr. Marcelo Gomez – Graciela Gomez – Médicos tocoginecólogos de la Maternidad, obstétricas, enfermeras, camilleros, personal de estadística y todos aquellos que hacen posible nuestro trabajo. Dr. Damián Lavarello Director de PROMUSIDA de Rosario.

#### **Hospital Rivadavia – C.A.B.A.**

Dra. Adriana Cattaino – Médicos de guardia de Maternidad, obstétricas, enfermeras, camilleros, administrativos.

#### **Hospital Teodoro Alvarez – C.A.B.A**

Dra. Carmen Godino – Dra. Karina Pavan – Graciela Guaragna – Dra. Mirta Vivian – Dra. Gagliela Barboni - Dra. Mónica Rico – Dra. Laura Metro – Dra. Claudia Villada – Dra. María José Venuto - Dra. Sandra Lucardi – Dr. Roberto Davidzon – Dr. Jorge Zambrano – Dra. Claudia Fogiel – Sra. Claudia Carabajal – Dr. Osvaldo Pugliese.

#### **Hospital Roque Saénz Peña – Rosario/Santa Fé**

Dr. Norberto Villarreal – Dra. Nancy Castaño – Dr. Damián Aguila – Lic. Susana Armichiardi – Lic Rolón – Lic. Aronson.

#### **Hospital Carlos G. Durand – C.A.B.A**

Dra. Patricia Paradiso – Dra. Martín – Dra. Bruno – Tocoginecólogos y neonatólogos de guardia del Departamento Materno Infantil – Enfermeras de la sala de Internación conjunta– Enfermeras, instrumentadoras de la guardia de partos – administrativos – camilleros – personal de limpieza – A los jefes que avalan nuestro trabajo día a día.

Jefe de División Dr. Francisco Basilio

Jefe del Departamento Materno Infantil Dr. Juan Carlos Nassif.

A los laboratorios donde se realizaron las PCR/ADN de nuestros niños

**FUNDAI** dirigido por el Dr. Jorge Benetucci, bioquímico Gabriel Delucchi.

**Laboratorio de Retrovirus del Hospital Garrahan** dirigido por la Dra. Luisa Sen. Al estadístico Lic. Carlos Rocco.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1) UNAIDS, Informe 2006.
- 2) Boletín Diciembre 2006 del Programa Nacional de Sida, pag 6.

- 3) Boletín Diciembre 2006 del Programa Nacional de Sida, pag 31.
- 4) CDC National HIV serosurveillance summary: results trough 1992, Vol Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994
- 5) Newell MJ, Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1, AIDS 1998, 12:831-837
- 6) Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study. AIDS 1996;10(14):1675-81
- 7) Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. Lancet 1992;340(8819):585-588
- 8) Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type I with zidovudine treatment. N Englans J.Med, 1994, 331:1173-80
- 9) Ley Nacional año 1998.
- 10) Tarsa M, Francklin P, Spector S, Hull A: Outcomes in HIV-infected pregnant women receiving HAART the San Diego experience. AM J Obstet Gynecol 2002 Dec; 187 (6Suppl):S227.
- 11) The European Mode of delivery collaboration. Elective cesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical transmission: a randomised clinical trial. Lancet, 1999, 353:1035-1039.
- 12) Mandelbrot et al Obstetric factors and mother to child transmission of HIV-1: the French perinatal cohorts. Amj Obstet Gynecol, 1996, 175:661-667
- 13) Terrones C et al. Comportamiento de la Prolactina en embarazadas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana con lactancia inhibida, presentación oral. Nacional de Sida 2007, Paraná-Santa Fé.
- 14) Gonzalez E, Kulkarni H, Bolivar H, Mangano A, et al "The influence of CCL3L1 gene-containing duplications on HIV-1/AIDS susceptibility". Science supportingonline 2005.