

¿Por qué se infectan aún niños con el virus de la inmunodeficiencia humana en España?

M. Fernández-Ibieta^a, J.T. Ramos Amador^b, S. Guillén Martín^b, M³I. González-Tomé^b, M. Navarro Gómez^c, E. Iglesias González-Nicolás^b, B. Rubio Gribble^b, M.I. de José Gómez^d, J. Beceiro Mosquera^e, J. Regidor^f, M.J. De Santos Butragueño^g, N. Martínez Guardia^g y M.A. Roa Francia^h

Servicio de Pediatría. ^aHospital Universitario de Getafe. ^bUnidad de Inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre. ^cUnidad de Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. ^dUnidad de Infecciosas. Hospital Universitario La Paz. ^eHospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. ^fHospital Fundación Alcorcón. ^gUnidad de Neonatología. Hospital Severo Ochoa. Leganés. ^hHospital de Móstoles. Madrid. España.

Introducción

A pesar del éxito en la prevención de la transmisión vertical (TV) del virus de la inmunodeficiencia humana tipos 1 y 2 (VIH-1 y 2) en los países desarrollados, todavía siguen naciendo niños infectados. El propósito de este análisis es evaluar los fallos en la prevención de la TV y las características de los niños infectados

Métodos

La Cohorte FIPSE de Madrid sigue prospectivamente a los niños hijos de gestantes VIH que nacen en 8 hospitales públicos de Madrid. Desde mayo de 2000 hasta diciembre de 2005, se siguieron 632 niños. Se han analizado los datos de la gestación, seguimiento, tratamiento antirretroviral (TAR), y clínica al diagnóstico de los casos de TV.

Resultados

Se infectaron 9 niños. La tasa de TV fue del 1,42% (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,7-2,68). 7/9 madres no recibieron TAR durante la gestación (y de ellas, cinco tampoco lo recibieron en el parto). De las madres que recibieron TAR, una sólo cumplió un mes de tratamiento. Dos niños recibieron triple terapia como prevención de la TV, un niño recibió biterapia y, el resto, monoterapia. La mediana de edad al diagnóstico fue de 2,4 meses (rango: 7 días-2 años). La carga viral media en el momento del diagnóstico fue de 276.000 copias/ml (rango: 11.900-1.000.000). Un total de 5/9 de los casos eran sintomáticos al diagnóstico (2 neumonías por *Pneumocystis jirovecii*, una sepsis, una infección bacteriana de repetición, una hepatoesplenomegalia). Un total de 4/9 requirieron ingreso hospitalario antes del diagnóstico de VIH.

Discusión

Se identificaron "oportunidades perdidas" de prevención de la TV en 8 de los 9 niños infectados (89%). El uso de zidovudina durante el parto y la triple terapia al recién nacido de riesgo no están universalmente extendidos. El ingreso hospitalario de lactantes en riesgo de TV debería hacer sospechar una posible infección. Se debería reforzar el acceso y la implementación de todas las medidas de prevención de la TV en el sistema sanitario.

Palabras clave:

VIH. Transmisión vertical. Tratamiento antirretroviral.

WHY ARE HIV-INFECTED INFANTS STILL BEING BORN IN SPAIN?

Introduction

Despite the success of preventive measures against mother-to-child transmission (MTCT) of human immunodeficiency virus-1 and -2 (HIV-1 and -2) in developed countries, HIV-infected infants continue to be born. The aim of this study was to evaluate failures in the prevention of MTCT and the clinical characteristics of infected infants.

Methods

The Foundation for the Investigation and Prevention of AIDS in Spain (FIPSE) Cohort in Madrid prospectively follows up children at risk of MTCT HIV born in eight public hospitals in Madrid. From May 2000 to December 2005, 632 children born to HIV-infected mothers were evaluated. Data from pregnancy follow-up, antiretroviral therapy

Correspondencia: Dra. M. Fernández Ibieta.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe.
Ctra. de Toledo, km 12,5. 28430 Madrid. España.
Correo electrónico: mfndezibieta@hotmail.com

Recibido en septiembre de 2006.

Aceptado para su publicación en enero de 2007.

(ART), and symptoms at diagnosis in infected infants were analyzed.

Results

Nine infants were infected. The rate of vertical transmission was 1.42 (95% CI 0.7-2.68). Of the nine mothers, seven had not received ART during pregnancy (and five had not received ART at delivery). Of the mothers who received ART, one had only done so for the last month of pregnancy. Two infants were given three drugs as prevention of MTCT, one received bithérapie and six received monotherapy. The median age at diagnosis was 2.4 months (range 7 days-2 years). The mean plasma viral load at diagnosis was 276,000 copies/ml (range: 11,900-1,000,000). Five of the infants were symptomatic at diagnosis (*P. jirovaci* pneumonia in two, sepsis in one, recurrent bacterial infections in one, hepatosplenomegaly in one). Four of the nine infants had been admitted to hospital prior to HIV diagnosis

Discussion

Missed opportunities for the prevention of MTCT were identified in eight of the nine HIV-infected infants (89%). Administration of AZT during labor in HIV-infected mothers and triple therapy for the prevention of MTCT in high risk infants is not universal. Hospital admission in young infants at risk might lead to suspicion of infection in infants born to HIV-infected mothers. Improved implementation of all the preventive measures for MTCT should be encouraged.

Key words:

HIV. Mother-to-child transmission. Antiretroviral treatment.

INTRODUCCIÓN

La infección en niños por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 es debido casi exclusivamente a la transmisión vertical (TV) de gestantes VIH positivas a sus hijos¹. La epidemiología de la TV del VIH ha cambiado radicalmente en los últimos 10 años. Antes del desarrollo de intervenciones específicas para prevenir la TV, un 15-25% de los niños en Europa y Estados Unidos y un 30-40% de los niños nacidos en África subsahariana se infectaban². Desde la implementación a partir de 1994 del régimen PACG076, que incluye la terapia con zidovudina (AZT) en la gestación, la administración de AZT en el parto y al niño durante 6 semanas y la lactancia artificial, la TV se redujo al 6,7%. Al añadir la cesárea a este protocolo, la tasa disminuyó al 2%, y con la administración de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante la gestación, esta tasa se sitúa cercana al 1%¹⁻⁸. En los últimos años se han sucedido distintas guías de actuación clínica en la prevención de la TV, tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados. La Guía Británica del año 2005 aconseja actualmente el cribado del virus en toda gestación y el TARGA de todas las gestantes VIH positivas⁶. Así mismo, permite el parto por vía vaginal si la carga viral (CV) es indetectable

en el tercer trimestre; y en este caso, aconseja tratamiento al recién nacido con monoterapia con AZT durante 4-6 semanas. Entre las medidas de prevención de la TV, siempre según esta guía, también se incluye triple terapia (con AZT, nevirapina [NVP] y lamivudina [3TC]) en los recién nacidos de alto riesgo (cuando la madre no ha recibido tratamiento durante la gestación, la CV plasmática no es indetectable en el tercer trimestre o la infección materna se ha diagnosticado tras el parto⁶). Esta última medida preventiva (el tratamiento con 3 fármacos al recién nacido de alto riesgo) no se contempla, sin embargo, en el último informe sobre la prevención de la TV elaborado en el año 2004 por la American Academy of Pediatrics, donde se aconseja exclusivamente el uso de monoterapia o biterapia para este grupo de recién nacidos⁷. Así mismo, las recomendaciones del Public Health Service Task Force de Estados Unidos, en su última revisión de julio de 2006, tampoco contemplan la triple terapia en el recién nacido de riesgo y siguen proponiendo el uso exclusivo de AZT durante 6 semanas para los recién nacidos de gestantes que no han recibido tratamiento antirretroviral (TAR) durante la gestación, e incluso para recién nacidos de gestantes que no lo recibieron tampoco en el parto⁸. Esta guía propone a lo sumo un tratamiento corto (de una semana) con biterapia (AZT y 3TC) en recién nacidos de madres que no recibieron tratamiento en la gestación pero sí en el parto.

A pesar de la implementación de estas medidas, siguiendo unas u otras guías, en los servicios de salud españoles, aún hay casos de TV. El objetivo de este trabajo es analizar dichos casos en una cohorte de niños nacidos de madre VIH positiva, evaluar la carga que supone cada factor u "oportunidad perdida" en la prevención de la TV y describir las características clínicas iniciales de los recién nacidos infectados.

MÉTODOS

Se seleccionaron los 9 casos de TV entre los 632 niños con exposición perinatal a VIH recogidos desde mayo de 2000 hasta diciembre de 2005 en la base de datos de las Cohorte FIPSE (Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España) del Proyecto 36299/02 (Seguridad del Tratamiento Antirretroviral en Madres Gestantes VIH y Transmisión Vertical) en el que colaboran diversos hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid (Hospital 12 de Octubre, Hospital La Paz, Hospital Gregorio Marañón, Hospital Universitario de Getafe, Hospital Severo Ochoa, Hospital de Móstoles, Hospital Príncipe de Asturias y Hospital Fundación Alcorcón). Las características de las gestantes seguidas en dicha cohorte han sido publicadas recientemente⁹, incluyéndose en ella a las gestantes VIH positivas identificadas antes de la gestación, durante la misma o en las 48 h posteriores al parto. Los pares de madres-niños son seguidos prospectivamente, aunque en esta serie se han analizado los casos de TV

de manera retrospectiva. En el seguimiento de las madres se recogen datos sobre el control de la gestación, tratamiento antirretroviral recibido, las analíticas correspondientes a cada visita programada, los efectos adversos observados y las características del parto. En el seguimiento de los niños se anotan las características antropométricas, el tratamiento recibido desde el nacimiento, y los datos clínicos y analíticos correspondientes a cada visita, que se efectúa al nacimiento, a las 2-3 semanas, a las 6 semanas, a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses. La analítica incluye reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para VIH en todas las visitas hasta la de los 3 meses, inclusive. Hasta el año 2004 se realizaba PCR del ADN proviral (del virus integrado en las células mononucleadas) casi exclusivamente, como método de cribado, cualitativo. En la actualidad, este método ya no está disponible y se utiliza como método de cribado la PCR del ARN viral, que cuantifica la CV plasmática. Desde el nacimiento, se suspende la lactancia materna; se descarta de manera definitiva la infección por VIH al producirse la serorreversión entre los 18 y los 24 meses.

Para el cálculo de los intervalos de confianza se usó el programa estadístico GraphPad, disponible *online* en www.graphpad.com/quickcalcs

RESULTADOS

En el período estudiado (mayo 2000-diciembre 2005), en la Comunidad Autónoma de Madrid nacieron 17 niños infectados por VIH. De ellos, nueve pertenecen a la Cohorte FIPSE. El resto o bien pertenecen a otros hospitales o bien no cumplen los criterios de inclusión en la Cohorte (madres identificadas varios meses tras el parto, por fallo en la detección durante la gestación).

La tasa neta de Transmisión Vertical de VIH en la Cohorte y en el período de estudio fue de 1,42% (IC 95%: 0,7-2,68) (9 casos de TV entre un total de 632 pares madre-niño).

De las 9 gestaciones, únicamente tres fueron controladas. El resto de las gestantes, no acudió a los controles de

la gestación previstos ni solicitó ayuda de los servicios sanitarios, debido a problemas de índole social como drogadicción (casos 1, 2, 6 y 8), marginalidad (caso 8), ocultamiento del embarazo (caso 7) e inmigración ilegal (caso 5). Entre las madres que sí controlaron su gestación, dos recibieron TAR (en ambas ocasiones consistió en triple terapia, incluyendo un inhibidor de la proteasa [IP]). Y sólo una de estas 2 madres tomó TARGA durante toda la gestación (tabla 1). Esta gestante (caso 9) tomaba inicialmente atazanavir, un IP que fue sustituido por nelfinavir al diagnosticarse el embarazo. Este último fue mal tolerado y se pautó de nuevo atazanavir, que tomó durante los últimos 4 meses de la gestación junto con otros 2 análogos de nucleósidos. Las CV de esta gestante fueron en todo momento negativas.

Sólo una de las 9 gestantes era inmigrante de raza negra (procedía de Camerún, caso 5). En el resto de los casos, se trataba de mujeres españolas. El diagnóstico materno de infección VIH se realizó tras el parto en 3 de los 9 casos (en las primeras 48 h de vida del recién nacido). El 44% de las gestantes estaba coinfectado con virus de la hepatitis C (VHC). En 5 casos el parto fue por vía vaginal (en uno de ellos [caso 2] fue debido a la escasez de tiempo para realizar cesárea al ingresar la madre en expulsivo; en tres de ellos por desconocimiento de la seropositividad materna hasta el posparto y en uno de ellos por presentar CV indetectable). No se administró AZT intravenosa durante el parto a 5 de los casos (bien por falta de tiempo [caso 8], bien por desconocimiento de la infección materna [casos 5, 6, 7] o bien por ocultación de la seropositividad [caso 1]) (tabla 1). Dos de los recién nacidos (casos 1 y 6) fueron prematuros, con edades gestacionales de 28 y 32 semanas y con un peso medio de 1.112 g (tabla 2).

Respecto al TAR en el recién nacido, 2 recién nacidos recibieron triple terapia con AZT, nevirapina y lamivudina por ser de alto riesgo (no habían recibido TAR durante la gestación ni durante el parto). Un niño recibió biterapia (con AZT y lamivudina) y el resto monoterapia con AZT (tabla 2).

TABLA 1. Características de la gestación, parto y tratamiento del recién nacido

Caso	Diagnóstico madre	VHC madre	Control gestación	TAR materno	AZT parto	Cesárea	Bolsa rota (h)	TAR niño
1	Pregestación	No	No	No	No	Sí	> 72	Bi
2	Pregestación	Sí	No	No	Sí	No	0	Mono
3	Pregestación	No	Sí	Sí *	Sí	Sí	0	Mono
4	Pregestación	Sí	Sí	No	Sí	Sí	0	Mono
5	Posparto	No	No	No	No	No	¿?	Mono
6	Posparto	No	No	No	No	No	4	Mono**
7	Posparto	No	No	No	No	No	2	Triple
8	Pregestación	Sí	No	No	No	Sí	4	Triple
9	Pregestación	Sí	Sí	Sí	Sí	No	¿?	Mono

*Mala adherencia.

**Inicio de TAR a los 6 días de vida.

VHC: virus de la hepatitis C; TAR: tratamiento antirretroviral; AZT: zidovudina.

TABLA 2. Características clínicas y analíticas de los casos

Caso	Peso RN (g)	Edad diagnóstico (meses)	CD4 diagnóstico	CV ($\times 10^5$)	PCR VIH necesarias	Clínica	Ingreso UVI	Analítica
1	1.049	2,6	46%	1.000	4	Sepsis	Sí	Ø
2	2.735	2,4	31%	336	3	ITU, GEA por <i>C. jejuni</i> , OMA	No	Hb: 8,1
3	3.240	0,2	54%	179	1	Ø	No	Ø
4	2.950	6,2	28%	97	3	NPj*	Sí	Hb: 7,9; GGT 580
5	2.930	24,1	12%	243	5	Ø	No	GOT 88; GPT 81
6	1.174	1,2	42%	100	2	Hígado ↑ Bazo ↑	No	Ø
7	3.190	0,3	35%	25	2	Ø	No	Ø
8	2.440	0,3	36%	11,9	1	Ø	No	Ø
9	3.650	2	?	?	2	NPj → †**	No	?

*Neumonía por *P. jiroveci*.

**Fallece por neumonía por *P. jiroveci*.

Ø: Sin hallazgos significativos; ?: Sin datos.

RN: recién nacido; Hb: hemoglobina; CV: carga viral; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ITU: infección del tracto urinario; GEA: gastroenteritis aguda; OMA: otitis media aguda; UVI: unidad de vigilancia intensiva.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 2,4 meses (rango: 7 días-21 meses). Una niña fue diagnosticada a los 2 años de vida a pesar de tener 4 PCR-ADN de VIH negativas realizadas en los primeros 4 meses posparto. En este caso, la permanencia de los anticuerpos anti-VIH después de los 2 años llevó a la petición de ARN-PCR de VIH (cuantitativo, más sensible que el anterior) que fue positivo para VIH-1, subtipo A/G recombinante.

Respecto al momento de la transmisión, podemos suponer que en un tercio de los casos (3, 7, 8), la transmisión habría sido intraútero, ya que el virus es detectable en la primera semana de vida.

Las muestras de PCR de VIH necesarias para llegar al diagnóstico fueron 2,5 como media (rango: 1-5) y la CV inicial osciló entre 11.900 y 1.000.000 copias/ml (media: 276.000) (tabla 2).

El porcentaje de linfocitos T CD4+ medio de los niños al diagnóstico fue de 38% (rango: 12-54%).

Cinco de los casos eran ya sintomáticos cuando se realizó el diagnóstico de infección VIH. Dos de ellos (casos 4 y 9), presentaron neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Uno presentó sepsis clínica, uno infecciones bacterianas de repetición y uno hepatoesplenomegalia. De ellos, 4 niños habían precisado ingreso hospitalario por causa infecciosa (síndromes febriles sin foco o infección respiratoria grave) antes del diagnóstico de infección por VIH. El caso 9, inicialmente asintomático, fue llevado a la urgencia hospitalaria con insuficiencia respiratoria grave y parada cardiorrespiratoria posterior, que no pudo revertirse, falleciendo instantes después, a la edad de 4 semanas. La necropsia identificaría neumonía por *P. jiroveci*. En la evolución posterior de los otros 8 niños, no ha habido ningún otro fallecimiento.

Respecto a los hallazgos analíticos, en 4 casos se apreciaron alteraciones hematológicas (anemia moderada en los casos 2 y 4, con cifras de hemoglobina de 8,1 y

7,9 mg/dl, respectivamente) o bioquímicas (hipertransaminasemia en los casos 4 y 5) (tabla 2).

DISCUSIÓN

La tasa de TV en la cohorte FIPSE de Madrid es similar a la de otras cohortes europeas¹⁰⁻¹³ donde se recoge el seguimiento de gestantes VIH positivas y de sus recién nacidos. Esta tasa (1,42%) no refleja la efectividad de las medidas de prevención de la TV, ya que los casos de TV son el resultado, en su gran mayoría (8 de 9) de "oportunidades perdidas" en la prevención: gestaciones mal controladas (o con mala adherencia al TAR).

A la vista de los datos y en el período estudiado, se debe destacar como factor causal más importante la falta de TAR durante la gestación. Sólo 1 de las 7 gestantes que no tomaron TAR era inmigrante. El resto eran mujeres españolas, potenciales usuarias del sistema de salud en nuestro país, y que por diversos motivos (ocultación del embarazo, drogadicción, marginalidad) no solicitaron ayuda en el seguimiento de su gestación.

Un alto porcentaje de las madres (44%) estaba coinfectado por VHC.

Es de destacar también que en esta serie de casos de TV, ninguno corresponde a niños de gestantes diagnosticadas durante la gestación. El estudio colaborativo europeo, sin embargo, encuentra una tasa mayor de TV en las gestantes que iniciaron TARGA durante la gestación (1,92%) que en aquellas que lo iniciaron previamente (0,25%)¹².

La CV indetectable es el objetivo del tratamiento en la mujer gestante VIH. Aunque la TV puede ocurrir incluso cuando la CV es indetectable^{5,6,14-16}, la tasa de TV aumenta 2,4 veces por cada aumento de un logaritmo en la CV plasmática¹⁴. Según las recomendaciones de la British HIV Association⁶ y las del Public Health Service Task Force de Estados Unidos⁸, cuando una gestante VIH presen-

ta una CV indetectable en el último trimestre, el parto por vía vaginal ha de ser la norma, salvo deseo contrario de la madre. Sin embargo, en el último informe del Grupo Colaborativo Europeo, la cesárea programada se asoció a una disminución del 90% en las pacientes con CV indetectable¹². Estos resultados aún tienen que contrastarse y es aún muy prematuro indicar cesárea sistemática en todas las gestantes VIH positivas independientemente de su CV, aunque podría ser la norma en el futuro.

Una de las gestantes de nuestra serie (caso 9) transmitió la infección a su recién nacida, a pesar de contar con una CV plasmática indetectable (< 50 copias/ml) tras recibir TARGA durante la gestación. Además, se administró AZT intravenosa intraparto y oral al recién nacido durante 6 semanas. La vía elegida para el parto fue la vaginal, siguiendo las recomendaciones actuales para dichas gestantes⁶. Sin embargo, en casos aislados, la CV plasmática podría no representar la actividad del virus en el tracto genital femenino (TGF) y eso podría justificar los raros casos de transmisión vertical en gestantes con CV plasmática indetectable (se ha establecido una tasa de TV en torno al 0,6% en gestantes con CV < 1.000 que reciben TARGA)^{6,16,17}. Aunque las cifras de CV plasmática y la existencia de virus (bien en la fracción celular como provirus o en la fracción libre de células) en las secreciones cervicovaginales están correlacionadas¹⁸⁻²⁰, una CV plasmática indetectable no garantiza ausencia del virus en el TGF: hasta en el 30% de las mujeres con CV indetectable se encontró secreción de virus en las secreciones cervicovaginales²⁰. Por lo tanto, el TAR y la administración de AZT intraparto no garantizaría la ausencia de VIH en el TGF.

En 5 casos de nuestra serie, no se llevó a cabo la administración de AZT intravenosa intraparto. Como se describe en el estudio descriptivo de las madres de la cohorte FIPSE⁹ un 6% de las madres no recibieron tratamiento en el parto, bien por falta de tiempo al presentarse la gestante ya en período expulsivo o por ser la seropositividad para VIH desconocida. Se desconoce cuál es el grado de prevención de esta medida, aunque pudiera ser el factor menos influyente en la prevención de la TV: en las guías que se han mencionado previamente, y basándose en datos de la Cohorte Perinatal Francesa²¹ la administración de AZT intravenosa intraparto se considera "no esencial" en el grupo de mujeres con TARGA y CV < 50 copias/ml⁶.

No se ha definido aún el papel del TAR preventivo en el recién nacido en la reducción de la TV. Como se ha descrito en la introducción, existen discrepancias respecto al TAR profiláctico en recién nacidos de alto riesgo entre las recomendaciones americanas⁸ y las europeas⁶. En las primeras, se baraja la biterapia (con AZT más 3TC o NVP) e incluso la monoterapia con AZT exclusivamente, en aquellos recién nacidos con alto riesgo de TV^{5,7,8}. En los casos 1 al 6 (que recibieron exclusivamente monoterapia con AZT) se siguieron posiblemente estas recomendaciones americanas, más conservadoras. Los recién

nacidos 7 y 8, fueron tratados con triple terapia, según las recomendaciones británicas.

En nuestra pequeña serie, la proporción de TV intraútero (un tercio de los casos) resulta algo mayor de lo esperado, ya que ésta supone habitualmente un 15-20% de los casos de TV². Estas diferencias entre nuestros resultados y lo publicado en la literatura especializada se deben probablemente al escaso número de pacientes de nuestra serie. Podemos asumir en el resto de los casos que la infección ha sido intraparto, ya que se evitó la lactancia materna en todos los recién nacidos.

El diagnóstico de infección por VIH en el caso 5 demoró 21 meses: se trataba de una niña de raza negra infectada por un subtipo viral poco común, el VIH-1 A/G. Este subtipo de virus VIH-1 grupo M "no B", pertenece a las llamadas "formas recombinantes circulantes", que recientemente han sido descritas como el subtipo de VIH-1 más predominante en países de África subsahariana como Camerún y Senegal²². En el estudio europeo pediátrico PENTA-5, la morbimortalidad de esta forma recombinante no fue distinta al resto de los subtipos, pero sí se observaron fallos en la detección tanto del genoma viral al diagnóstico como de resistencias frente a antirretrovirales²³. De igual modo, se han descrito frecuentes resultados falsamente negativos en las pruebas diagnósticas de cribado en los pacientes, en su mayoría subsaharianos, infectados por subtipos de VIH-1 grupo M "no B", ya que los métodos de detección están basados en secuencias de subtipos B^{24,25}. La niña, hija de madre camerunesa, presentó PCR de ADN proviral (Versant HIV-1 RNA 3.0 Assay Bayer®) negativo a los 2 y 4 meses. En este caso, el diagnóstico de infección por VIH sólo se sospechó cuando la niña mostró IgG anti VIH persistentemente elevados a la edad de 21 meses. Se realizó entonces un ARN-PCR (Amplicor HIV-1 Monitor Test 1.5 Roche®, cuantitativo, y más sensible) que mostró entonces una CV de 5,3 log copias/ml.

Las CV iniciales de todos los casos eran elevadas, como suele ser la norma²⁶⁻³⁰. Sorprende sin embargo que sólo 2 o 4 semanas después de obtener una primera o segunda PCR negativa, un recién nacido infectado presente CV tan elevadas: la terapia antirretroviral en el recién nacido podría negativizar la CV, retrasando el diagnóstico de infección como sugieren las conclusiones de la Cohorte Perinatal Francesa^{6,31}.

Es de destacar que el diagnóstico de infección por VIH se realizó durante un ingreso hospitalario por causa infecciosa en 4 de los casos (1, 2, 4, 9). Estos 4 recién nacidos empezaron en estadio clínico C antes de los 6 meses de vida. Según los resultados de las distintas cohortes de lactantes infectados por TV (en los años anteriores a la instauración del TARGA y las terapias de prevención de la TV), entre un 18 y un 25% de ellos cumplen criterios diagnósticos de sida antes de cumplir el año de edad²⁶⁻²⁹. Aunque estos datos no son directamente comparables

por tratarse en nuestro caso de lactantes a los que se aplicaron diversas medidas de prevención de la TV, cabe decir que en nuestra serie, esta proporción resultó algo mayor (44%).

Respecto a las analíticas realizadas a estos niños, bien durante algún ingreso o en el seguimiento rutinario, sólo 3 casos (2, 4, 5) mostraban alteraciones como anemia o hipertransaminasemia, que, junto con la trombocitopenia y la leucopenia, son características habituales, pero no específicas, al inicio de la infección por VIH²⁶⁻³¹.

Este estudio está limitado por consistir exclusivamente en el análisis de una serie de 9 casos. Las conclusiones de este corte transversal pudieran no ser aplicables en otras poblaciones donde se consideraran exclusivamente objeto de estudio gestantes con TAR, o en las que se hubieran excluido a las gestantes diagnosticadas tras el parto.

En conclusión, en nuestra serie hemos identificado fallos en la prevención de la TV en el 89% de los niños infectados. El factor causal más determinante de la TV en este estudio ha sido la ausencia de TAR en las madres gestantes. Por otro lado se observa cómo el tratamiento con AZT intravenosa en el parto no alcanza a todas las gestantes seropositivas. Queremos destacar también la puesta en práctica de TAR preventivos en los recién nacidos de alto riesgo con 3 fármacos desde 2004, aunque la eficacia de esta medida no está claramente definida. También queremos llamar la atención sobre el número de PCR que fueron necesarias para llegar al diagnóstico (media: 2,5). En la práctica clínica a menudo se afirma que una segunda PCR negativa a las 6-8 semanas permite prácticamente descartar el diagnóstico. En esta serie vemos que no ha sido así. Respecto al diagnóstico, hemos observado que el ingreso por causa infecciosa de un lactante menor de 3 meses en riesgo de TV pudiera ser un factor de sospecha (datos propios no publicados).

Nuestro análisis refleja las deficiencias de la profilaxis, u "oportunidades perdidas" en una sociedad occidental con acceso libre y gratuito a todas las medidas de prevención de la TV conocidas actualmente. Son necesarias medidas que mejoren el acceso al sistema de salud y al TAR de gestantes con mal control de su embarazo, ya que son sus recién nacidos los de mayor riesgo de infección en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- Mofenson L, Munderi P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-Infected pregnant women and their infants. *JAIDS*. 2002;30:200-15.
- Capparelli E, Rakhmanina N, Mirochnick M. Pharmacotherapy of perinatal HIV. *Sem Fet Neon Med*. 2005;10:161-75.
- Ostergren M, Malyuta R. Elimination of HIV infection in infants in Europe – Challenges and demand for response. *Sem Fet Neon Med*. 2006;11:54-7.
- European Collaborative Study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS*. 2001;15:761-70.
- American Academy of Pediatrics and Canadian Paediatric Society. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus-1-exposed infant. *Pediatrics*. 114:497-505.
- Hawkins D, Blott M, Clayden A, De Ruiter A, Foster G, Gilling-Smith B, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Med*. 2005;6 Suppl 2:107-48.
- Mofenson L and the Committee on Pediatric AIDS of the American Academy of Pediatrics Technical Report. Perinatal human immunodeficiency virus testing and prevention of transmission. *Pediatrics*. 2000;106:e88.
- Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. Disponible on-line en: www.AIDSinfo.nih.gov [visitado 15/09/2006].
- Solís Villamarzo I, Muñoz Gállego E, Ramos Amador JT, González Tomé MI, Rojano Luque X, et al. Características maternas en una cohorte de gestantes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana-1 *Med Clin*. 2006;127:121-5.
- Rodrigues A, Faucher P, Batallan A, Allal A, Legac S, Matheron S, et al. Accouchement des patientes enceintes infectées par le VIH: étude rétrospective de 358 grossesses suivies entre 2000 et 2004. *Gynéc Obstét Fért*. 2006;34:304-11.
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson C, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:484-94.
- European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of hiv infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:458-65.
- McDonald C, Lambert J, Welz T, Nayagam D, Poulton M, Welch J. Why are children still being infected with HIV? Experiences in prevention of mother-to-child transmission of HIV in a complex south London university hospital population. *HIV Med*. 2006;7 Suppl 1:1.
- European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 an important factor but not the only one. *AIDS*. 1999;13:1377-85.
- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 Copies/mL. *J Infect Dis*. 2001;183:539-45.
- Shapiro D, Tuomala R, Pollack H, Burchett S, Read J, Cababassay M, et al. Mother-to-Child HIV transmission risk according to antiretroviral therapy, mode of delivery and viral load in 2895 US women (PACTG 367). 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco CA 8-11 February. 2004 [Abstract 99].
- Mofenson L. Advances in the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency. *Virus Sem Infect Dis*. 2003;14:295-308.
- Tuomala R, O'Driscoll PT, Bremer JW, Jennings C, Xu C, Read JS, et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis*. 2003;187:375-84.
- Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T, et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis*. 1999;179:871-82.
- Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet*. 2001;358:1593-601.
- Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C Is Intrapartum Intravenous Zidovudine Still Benefi-

- cial to Prevent Mother-to-Child HIV-1 Transmission? 12th Conf Retrovir Opportunistic Infect. 2005 Feb 22-25 [Abstract 781].
22. Laurent C, Bourgeois A, Faye MA, Mougnotou R, Seydi M, Gueye M, et al. No difference in clinical progression between patients infected with the predominant human immunodeficiency virus type 1 circulating recombinant form (CRF) 02_AG strain and patients not infected with CRF02_AG, in Western and West-Central Africa: A four-year prospective multicenter study. *J Infect.* 2002;186:486-92.
 23. Pillay D, Walker AS, Gibb DM, De Rossi A, Kaye S, Ait-Khaled M, et al. Impact of human immunodeficiency virus type 1 subtypes on virologic response and emergence of drug resistance among children in the paediatric European network for treatment of AIDS (PENTA) 5. *Trial J Infect Dis.* 2002;186: 617-25.
 24. Díaz Pernas P, Riesco Riesco P, Larrú Martínez B, Muñoz-Fernández MA, García-Bujalance S, De José Gómez MI. Falso negativo en el diagnóstico de VIH-1. *An Pediatr (Barc).* 2006;65: 158-61.
 25. Zaman MM, Recco RA, Haag R. Infection with non-B subtype HIV type 1 complicates management of established infection in adult patients and diagnosis of infection in newborn. *Infants Clin Infect Dis.* 2002;34:417.
 26. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, Dunn DT, Teglas JP, Rouzioux C. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997;14: 442-50.
 27. Kline MW. Vertically acquired human immunodeficiency virus. *Sem Pediatr Infect Dis.* 1999;10:147-53.
 28. Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I, Hsu HW. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the pediatric spectrum of disease project. *Pediatrics.* 1996;97:710-6.
 29. Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica (CE-VIHP) Historia Natural de la Infección por VIH en el niño. En: Fortuny Guasch C, editor. Manual práctico de la infección por VIH en el Niño. Barcelona: Prous Science; 2000.
 30. Coyne M, Evans K, Hanson C. Primary care of the hiv-infected infant and child. En: Shearer W, Hanson C, editors. *Medical management of AIDS in children.* 1st ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 361-6.
 31. Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Ciraru N, Floch C, Lachasine E, et al. Impact of neonatal prophylaxis on early diagnosis in newborns. 10th Conf Retroviruses and Opportunistic Infect. 2003 Feb 10-14 [Abstract 868].