

Infecció VIH i transmissió vertical

Joan Monés¹, Vicenç Cararach^{1,2}, Oriol Coll²

¹Comissió de Deontologia, Col·legi Oficial de Metges, Barcelona.

²Institut de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic i Provincial Universitat de Barcelona.

Introducció

Es considera que el nombre de pacients infectat pel virus d'immunodeficiència humana (VIH) en el món és de 33 milions, i que cada any neixen uns 550.000 nens de mares infectades. A l'Europa occidental unes 100.000 dones estan infectades pel VIH, i la gran majoria estan en edat reproductiva^{1,2}. El registre de l'Organització Mundial de la Salut (OMS)-Centre-Europa i el Col·laboratiu Europeu en el seu últim informe de gener de 1999, ha comptat uns 3.000 casos de SIDA pediàtric. Per desgracia Espanya presenta la xifra més alta de casos.

Fa uns quants anys quan no disposàvem de mesures de prevenció de la transmissió vertical del VIH i quan el malalt infectat pel VIH era molt discriminat, solament estava acceptada la determinació d'anticossos anti-VIH a les gestants amb factors de risc reconeguts (ús de xeringues contaminades, relacions sexuals de risc, etc.) i èticament era necessari el consentiment de la dona.

Des de l'any 1994, quan es varen fer públics els resultats de l'ACTG 076, la situació ha canviat de manera radical. La possibilitat d'evitar de manera molt important aquesta transmissió vertical fa molt necessari el fet de descartar una infecció materna, per tant, canvia de forma substancial l'enfocament de l'actuació mèdica sobretot després dels darrers treballs d'investigació clínica que posteriorment ressenyarem.

Consentiment informat

En general l'obstetre no acostuma a demanar el consentiment informat per sol·licitar altres proves de cribratge durant la gestació com la lues o el virus de l'hepatitis

B, perquè es podia i s'havia de fer una actuació terapèutica en benefici del fetus.

Pel contrari, fins fa poc es recomanava demanar autorització específica prèvia abans de realitzar la determinació dels anticossos per VIH. En el moment actual hi ha elements per sostenir que aquesta determinació ha de formar part de les proves sol·licitades per l'obstetre de forma sistemàtica, pensant que el permís específic pot no ser necessari atesa la possibilitat de prevenir la transmissió vertical d'una malaltia fins ara incurable (encara que actualment s'aconsegueixi controlar la seva evolució). La base ètica i la legal és que el dret a la vida té un rang superior al dret a la intimitat. Per tant, considerem el Codi de Deontologia vigent:

1) En el capítol I, **article 4** – “El deure del metge és prestar atenció preferent a la salut del pacient, atenció que en cap circumstància no interferiran motivacions religioses, ideològiques, polítiques, econòmiques, de raça, sexe, nacionalitat, condició social o personal del pacient ni pel temor d'un possible contagi del metge”.

En no fer l'analítica d'anticossos per VIH a la mare, no compliríem amb el deure ètic, de prestar atenció preferent a la salut del pacient, en aquest cas, el fetus.

2) Al contrari en el capítol II, **article 12 i 14: article 12** – “Les exploracions complementàries mai no han de practicar-se de manera rutinària i indiscriminada, menys encara quan del resultat d'aquelles es poden derivar repercussions socials negatives per al pacient. El metge ha de demanar l'expressa autorització, cada vegada que calgui practicar-les, i del resultat informará en primer lloc l'interessat”; **article 14** – “El metge ha de respectar el dret del pacient a rebutjar totalment o parcialment una prova diagnòstica o l'assistència mèdica, sempre que abans hagi estat informat de manera entenedora de les conseqüències previsibles de la seva negativa i ell es trobi en condicions de tenir-ne una comprensió lúcida, a excepció que puguin derivar-se'n perills o danys per a un altre a causa del seu estat”.

Aquests articles podrien ser contradictoris amb l'actuació que proposen. Els articles eren vàlids quan l'actuació mèdica poc podia fer per variar les possibilitats d'infecció del fetus. Avui caldria canviar el seu redactat i fer excepcions com per exemple la dona embarassada, en què tenim una tercera persona afectada, el fetus. Per

Correspondència: Dr. Joan Monés
Comissió de Deontologia
Col·legi de Metges de Barcelona
Passeig de la Bonanova, 47
08017 - Barcelona
Tel.: 93 418 88 88
Fax: 93 418 60 48
Adreça electrònica: c_deonto@comb.es

TAULA 1. Antiretrovirals en la prevenció de la transmissió vertical. Assaigs clínics de tractament versus placebo

Estudi	Fàrmac	Avantpart	Intrapart	Postpart		Lactància	Efic. relativa
				Mare	Nen		
EUA/França ⁵	ZDV 500 mg	14-34 s	EV	No	Si	No	67%
Tailàndia ¹⁵	ZDV 600mg	36 s	Oral/3h	No	No	No	50%
Costa Ivori ¹⁶	ZDV 600mg	36 s	Oral/3h	No	No	Si	37%
Costa Ivori/ Burkina Faso ¹⁷	ZDV 600mg	36-38s	Oral/1d	1s	No	Si	38%
Petra Braç I ¹⁸ (Àfrica)	ZDV 300mg	36s	Oral/3h	1s	V.O.1s	Mixta	50%
	3TC 300mg	36s	Oral/12h	1s	V.O.1s		
Petra Braç 2 (Àfrica)	ZDV	No	Oral/3h	1s	V.O.1s	Mixta	37%
	3TC	No	Oral/3h	1s	V.O.1s		

ZDV: Zidovudina, 3TC: Lamivudina; s: Setmana

tant, no és exclusivament una relació dona embarassada-metge.

Els avenços mèdics, sens dubte, poden modificar alguns aspectes ètics. Avenços com en els darrers anys, no s'han donat mai en la història de la medicina. El nostre Codi d'Ètica vigent va ser aprovat el 16 de juny de 1997 i feia 20 anys que no es modificava l'anterior. Potser caldrà renovar l'actual Codi en un termini molt inferior.

3) En el capítol VI, article 51 – "El metge té el deure d'informar sobre la possibilitat de transmissió o d'aparició en la descendència de malalties o alteracions i de llur probabilitat i importància, així com proposar la pràctica de proves adients per detectar-les".

Perquè el metge pugui informar sobre les possibilitats de transmissió en la descendència de malalties, cal conèixer-les, i solament la medicació d'anticossos per VIH pot diagnosticar la infecció, el metge té el deure de fer-la, perquè la prevenció com veurem a continuació té una alta eficàcia.

Les possibles intervencions

L'evidència científica que és possible prevenir la transmissió vertical es basa en les dades següents:

Es considera que la prevalença d'infecció de VIH durant la gestació a Espanya és elevada (3/1.000). La transmissió vertical es pot produir durant la gestació o durant el part. Sense mesures profilàctiques la taxa de transmissió vertical és del 14-25%³. En la gran majoria dels casos la infecció fetal es produeix en les últimes setmanes de la gestació i principalment en el peripart^{3,4}. La lactància materna prolongada pot arribar a doblar aquest risc, motiu pel qual s'ha de desaconsellar clarament almenys als països desenvolupats. Això suposa però un veritable drama per a molts països en vies de desenvolupament⁴.

Els procediments invasors com l'amniocentesi, la microtoma de calota fetal intrapart, els parts instrumentats estan associats a un major risc d'infecció^{3,4}. Un altre factor clarament relacionat amb la transmissió vertical és el temps de ruptura de les membranes⁴.

S'ha demostrat que la profilaxi amb zidovudina disminueix la transmissió vertical del VIH en un 67%⁵. Aquesta mesura presenta una certa eficàcia, fins i tot quan és administrada tardanament (per exemple, solament al nou nat en el postpart immediat)⁶. Així mateix, la cesària electiva disminueix, tant en les mares no tractades com en les mares que reben profilaxi amb zidovudina, el risc de transmissió vertical en un 50%^{7,8,9,10}. Les pautes combinades actuals disminueixen els risc de transmissió vertical per sota de l'1%, sense que el seu ús sigui associat a un increment de la incidència de malformacions fetals¹¹⁻¹² ni de desenvolupament anòmal als 3-4 anys de vida¹³. Encara que s'han descrit alguns casos de patologia mitocondrial potencialment associada a l'ús d'inhibidors de la transcriptasa inversa¹⁴, altres estudis no troben aquesta associació¹²⁻¹³⁻¹⁸.

La medicació antiretroviral en pautes combinades (≥ 3 fàrmacs) millora la supervivència i la qualitat de vida dels pacients infectats. Un tractament precoç evita el deteriorament immunològic, i per això no ha d'haver-hi retards en el tractament.

En els darrers anys, la majoria de casos de SIDA pediàtric es presenten en dones VIH positives no identificades durant la gestació.

A la Taula 1 es presenten els resultats obtinguts en els diferents estudis amb zidovudina.

A l'estudi francès de braç únic en el qual s'estudiava l'eficàcia i la tolerància d'una pauta combinada de zidovudina (ZDV) + Lamivudina (3TC) tant en la gestant com en el nadó (ANRS 075), la transmissió vertical del VIH va resultar ser molt baixa (2,3%) amb molt bona tolerància per part de la dona i el nadó.

En la Taula 2 es detallen els resultats de l'assaig clínic europeu "Cesària Electiva versus Part Vaginal" i a la Taula 3 els resultats de la metaanàlisi internacional en la qual es demostra el benefici de la cesària en dones no tractades o que han rebut zidovudina profilàctica com a únic tractament.

TAULA 2. Cesària electiva versus part vaginal. Assaig Clinic

n = 370 nens		
Braç assignat		Infectats
Cesària electiva 3/170		(1,8%)
Part vaginal 21/200		(10,5%)
		p<0,01

No augment important de les complicacions maternes

Assaig Clínic Europeu⁸TAULA 3. Paper de la cesària en la transmissió vertical.
Metaanàlisi

	Transmissió vertical	
	RR	IC 95%
Cesària electiva vs altres	0,4	(0,3-0,6)
Cesària electiva + zidovudina vs altres ..	0,1	(0,1-0,2)

RR: Risc relatiu

IC: Interval de confiança

	Transmissió vertical
ZDV + cesària electiva	2,0%
ZDV + altres tipus de part	7,3%

ZDV: Zidovudina
Grup Internacional⁹

Conclusions

En el moment actual es considera que: 1) La prevalença d'infecció VIH a Espanya entre les dones gestants és elevada; 2) La majoria dels pacients infectats pel VIH haurien de rebre tractament precoç per evitar el deteriorament immunològic; 3) S'han d'utilitzar mesures profilàctiques efectives per eliminar pràcticament la transmissió vertical del VIH (antiretrovirals i cesària electiva); 4) Alguns procediments invasors d'ús comú en obstetrícia haurien de ser eliminats en aquests casos; 5) La lactància materna hauria d'evitar-se en tots els casos de dones infectades, en països desenvolupats; 6) Totes aquestes estratègies terapèutiques requereixen de la identificació d'aquestes pacients.

Per tot això en el moment actual la realització de la determinació d'anticossos anti-VIH hauria de formar part inexcusablement de les proves serològiques que s'han de fer a qualsevol gestant. Aquesta s'hauria de fer en el primer trimestre i en qualsevol moment de la gestació si no s'ha realitzat abans. En cas de conducta de risc aquesta determinació hauria de repetir-se periòdicament.

Aquesta recomanació està plenament justificada i per tant té totes les consideracions ètiques i deontològiques.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Quarterly Report WHO-UNAIDS-EU Collaborating Centre on AIDS 1999; 5-33.

2. Law MG, Downs AM, Bruner JB, Kaldor JM. Time trends in HIV infection among pregnant women in Europe. *AIDS* 1999; 12: 211-216.
3. Tovo P-A, Newell ML, Mandelbrot L, Semprini A, Giaquinto C. Recommendations for the management of HIV infected women and their infants - A European Consensus. Brussels, European Commission 1999; 1-37.
4. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; 12: 831-837.
5. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Eng J Med* 1994; 331: 1173-1180.
6. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Eng J Med* 1998; 339: 1409-1414.
7. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 Transmission - Interaction Between Zidovudine Prophylaxis and Mode of Delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280: 55-60.
8. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean section versus vaginal delivery in preventing vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1035-1039.
9. The International Perinatal HIV group. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from fifteen prospective cohort studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 977-987.
10. Maguire A, Sanchez E, Fortuny C, Casabona J, Working Group on HIV-1 Vertical Transmission in Catalonia. Potential risk factors for vertical HIV-1 transmission in Catalonia, Spain: the protective role of Caesarean section. *AIDS* 1997; 11: 1851-1857.
11. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 study. *AIDS* 1998; 12: 1805-1813.
12. Hanson IC, Antonelli A, Sperling RS, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 463-467.
13. Culnane M, Fowler MG, Lee SS, et al. Lack of Long-term Effects of In Utero Exposure to Zidovudine Among Uninfected Children Born to HIV-Infected Women. *JAMA* 1999; 13: 151-157.
14. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-1089.
15. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, et al. *Lancet*, 1999; 353: 773-80.
16. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. *Lancet*, 1999; 353: 781-785.
17. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. Diminution de la Transmission Mère-Enfant. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. *Lancet*, 1999; 353: 786-792.
18. Saba J. Interim analysis on early efficacy of a three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother to child transmission of HIV-1. The Petra Trial Group. Abstract S7. 6th conference on Retroviruses and Opportunistic infections, Chicago, 1999 Jan 31-Feb 4.