

Nuevas orientaciones para prevenir la transmisión maternofilial del virus de la inmunodeficiencia humana¹

Palabras clave: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), transmisión maternofilial, antirretrovíricos, lactancia materna y VIH, resistencia vírica a los fármacos.

¹ Basado en: World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. Geneva: WHO, 2004. Puede lograrse acceso a esta publicación en el sitio de la Internet <http://www.int/mediacentre/releases/2004/pr50/en>

La terrible pandemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), generador del sida que ha assolado al mundo, afecta actualmente a unos 40 millones de personas. Aproximadamente la mitad de esa asombrosa cifra corresponde a mujeres, y a ellas y sus hijos llegan a pasos gigantescos las enfermedades relacionadas con el sida y la muerte. En 2003 se registraron tres millones de defunciones por esa causa y las nuevas infecciones se estimaron en cinco millones. De estas, 700 000 corresponden a niños que recibieron el virus por transmisión maternofilial. En los países más afectados, como el África subsahariana, el sida acaba con familias enteras, destruye las comunidades y pone en peligro los adelantos sociales, económicos y políticos logrados en los últimos decenios. La crisis ha dado lugar a una movilización política y comunitaria sin precedentes y las autoridades de salud pública buscan las formas de multiplicar las intervenciones preventivas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) acaba de publicar recomendaciones actualizadas sobre el uso de antirretrovíricos, arma principal en la lucha contra la transmisión del virus de madre a hijo, que es la causa más importante de infección por VIH en los niños. Las directrices de la OMS se basan en la consulta técnica convocada por la Organización en Ginebra, del 5 al 6 de febrero de 2004, en la que se hizo hincapié en los cuidados, tratamiento y apoyo que requieren las mujeres con VIH o sida y sus hijos, especialmente en situaciones de escasos recursos. En ocasión de esa consulta, científicos, gerentes de programas, expertos en políticas sanitarias y representantes comunitarios revisaron las pautas que la OMS había dado a conocer en el año 2000, a la luz de las experiencias adquiridas posteriormente en programas y de los conocimientos acumulados mediante numerosos estudios. Se espera que las pautas recién modificadas guíen a las autoridades sanitarias a seleccionar tratamientos profilácticos para sus programas de prevención, teniendo en cuenta las necesidades y también las limitaciones de los sistemas nacionales.

En años recientes se han hecho grandes esfuerzos por establecer y ampliar programas destinados a prevenir la transmisión maternofilial del VIH, pero todavía no se están ejecutando a escala apropiada en los países más necesitados. En 2001 la Asamblea General de las Naciones Unidas celebró una sesión especial sobre el VIH y el sida, donde comprometió a los gobiernos de 189 países a reducir en 20% la proporción de lactantes infectados por el virus para el

año 2005 y en 50%, para el 2010. Una de las metas vigentes de la OMS hoy en día es la de aplicar tratamientos antirretrovíricos a tres millones de personas en países en desarrollo antes de que finalice el 2005.

Los programas preventivos son de importancia vital en esos esfuerzos ya que proporcionan, dentro del entorno de la atención prenatal, una puerta de entrada para que las mujeres con VIH se sometan a pruebas diagnósticas y reciban la información y los servicios que necesitan para mejorar su salud y evitar la transmisión del virus a sus hijos. En ellos se procura concienciar e instruir a las mujeres en cuanto a las formas de evitar la infección por contacto sexual y los embarazos indeseados a la vez que se les ofrecen los tratamientos necesarios a ellas y sus familias. Muchas embarazadas llegan a la etapa del parto ignorando que tienen la infección por el VIH. Es, por lo tanto, un momento crucial para realizar las pruebas correspondientes y ofrecer orientación, intervenciones para prevenir la transmisión maternofilial y la profilaxis del neonato así como otros cuidados pertinentes. En los casos en que no se puedan cumplir antes, no debe descartarse la idea de llevar a cabo esas actividades inmediatamente después del parto.

La transmisión maternofilial del VIH

La transmisión del VIH de madre a hijo suele ocurrir durante el embarazo, el parto o la lactancia. Hasta el momento, la prevención se ha centrado en las etapas del trabajo de parto y el nacimiento, cuando ocurren de una a dos terceras partes de todos los casos de transmisión vertical, dependiendo de si se amamanta o no al recién nacido. Otras opciones eficaces, como la de practicar la cesárea antes de que se inicie el parto o haya ruptura de membranas, o evitar totalmente la lactancia materna, son poco factibles en lugares con pocos recursos higiénicos y de salud. La profilaxis con antirretrovíricos en los momentos que siguen al parto vaginal redundante en reducir el riesgo de transmisión casi a la mitad (41 a 47%) en poblaciones que amamantan. Si la profilaxis se extiende de forma que incluye el último mes del embarazo, la eficacia aumenta a 63% a las seis semanas. No obstante, el neonato sigue corriendo un riesgo importante de infección si recibe lactancia materna. Actualmente se están investigando varios nuevos métodos para abordar este problema.

Efecto de la lactancia materna en la transmisión del VIH

En poblaciones donde es costumbre universal dar de mamar a los recién nacidos, se reduce el efecto inhibitor del tratamiento profiláctico de la

gestante en el riesgo de transmisión a largo plazo debido al peligro continuo de infección posnatal. Respecto a este problema, se conocen los resultados preliminares de un estudio importante en Rwanda y Uganda. En ese estudio participó una muestra aleatoria de los hijos de madres infectadas que recibieron zidovudina y didanosina desde la 36.^a semanas de gestación hasta una semana después del parto. Los niños se incluyeron en un ensayo en el que se les administró nevirapina o lamivudina diariamente hasta los 7 meses de edad. La duración mediana de la lactancia materna fue de 3,5 meses. El riesgo de transmisión posnatal entre la cuarta semana y el sexto mes de edad fue de 1,0% (IC95%: 0,0 a 2,0%). Si esta cifra se compara con una situación en la que ni la madre ni el niño recibe profilaxis antirretrovírica durante la lactancia y el niño lacta por seis meses, el riesgo de transmisión posnatal entre las 4 semanas y los 6 meses de edad se estima en 4,2% (IC95%: 1,8 a 6,7%). Sin embargo, es difícil determinar qué elemento tiene más influencia en la tasa de transmisión: la profilaxis de la madre, la del niño, o la cesación temprana de la lactancia.

La eficacia a largo plazo en poblaciones lactantes —determinada según el estado de infección infantil entre los 18 y 24 meses de edad— se ha confirmado con el tratamiento breve de zidovudina y el de nevirapina administrada en una sola dosis a la madre y al niño. Hasta la fecha, el único tratamiento combinado cuya eficacia a largo plazo se ha evaluado a los 18 meses en una población lactante ha sido el de zidovudina y lamivudina en tres diferentes pautas posológicas. Solo los tratamientos dirigidos al período prenatal, el del parto y el posparto siguieron teniendo efecto, aunque reducido, a los 18 meses.

En ensayos aleatorizados, la eficacia puede ser diferente de la efectividad que se consigue en los servicios de salud ordinarios. En algunos lugares, la baja calidad de los servicios de salud y el apoyo inadecuado de la comunidad son graves barreras para los programas preventivos. Incluso en algunas zonas con altas coberturas de atención prenatal, es muy bajo el número de partos atendidos por profesionales calificados. Es probable que las mujeres que paren en su casa no reciban profilaxis antirretrovírica adecuada. Además, puede ser muy difícil proporcionarles atención posparto a ellas y a sus recién nacidos.

Se está progresando en el conocimiento de los factores asociados a la transmisión del VIH durante la lactancia. No obstante, su prevención es precaria en muchos lugares donde es difícil lograr la preparación sanitaria de biberones. Es esencial seguir investigando el papel que desempeña en la prevención la profilaxis materna y del niño y medir el efecto que tiene en la supervivencia infantil. Las altas tasas de mortalidad infantil y de transmisión posparto de la infección mediante la lactancia ma-

terna, así como la falta de acceso al tratamiento antirretrovírico materno, disminuyen el efecto a largo plazo de las intervenciones durante el parto. Por razones humanitarias, morales y de justicia, es imperativo que las mujeres tengan acceso al tratamiento antirretrovírico siempre que sea indicado.

Eficacia práctica de los antirretrovíricos

Los antirretrovíricos, incluidos los inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos, como la zidovudina y la lamivudina, y los no nucleosídicos como la nevirapina, han sido eficaces para prevenir la transmisión maternofilial del VIH solos o en combinación. Reducen el número de virus y protegen al feto o lactante durante su exposición a la infección y después de ella. Los estudios formales para evaluar su eficacia, mayormente llevados a cabo en países industrializados, han enfocado tratamientos de larga duración en lugares donde la atención prenatal de mujeres seropositivas se inicia tempranamente, la cesárea es una opción frecuente y la lactancia materna puede evitarse. En esos países, la combinación de tres fármacos administrada durante el embarazo y el parto ha reducido las tasas de transmisión a menos de 2%. Esos tratamientos preventivos se emplean cada vez más en mujeres con concentraciones del ARN vírico de más de 10^6 /L. Desgraciadamente, la politerapia descrita no produciría resultados similares en lugares con escasos recursos de salud.

La eficacia a corto plazo, según el estado de infección de los neonatos entre las seis y ocho semanas de edad, se ha estudiado en tratamientos de corta y larga duración en diversos lugares de Tailandia, Costa de Marfil, Malawi, Rwanda, Tanzania, Suráfrica y Uganda, así como en los Estados Unidos de América y algunos países de Europa. Las poblaciones representan distintos porcentajes de lactancia materna. Los ensayos comprendieron 1) zidovudina sola, 2) zidovudina con lamivudina, 3) nevirapina sola (una sola dosis para la madre y otra para el niño), 4) zidovudina más dosis únicas de nevirapina para la madre y el niño, y zidovudina con lamivudina, más dosis únicas de nevirapina para la madre y el niño.

Es difícil comparar los estudios, ya que la tasa de transmisión maternofilial del VIH depende de características maternas, infantiles y del parto que varían entre sitios y poblaciones. Además, los métodos para evaluar la eficacia varían de un estudio a otro, lo cual puede influir en los resultados. Aun así, de los estudios realizados en Tailandia y Costa de Marfil se desprende que es muy eficaz administrar zidovudina más una sola dosis de nevirapina a madre y niño en el momento del parto. Además, el tratamiento con zidovudina da mejores resultados si

se comienza a las 28 semanas de la gestación y no después. En general, los datos recogidos sugieren que la eficacia aumenta según la combinación de antirretrovíricos y la duración del tratamiento.

Inocuidad de los antirretrovíricos para las embarazadas y sus hijos

Todos los antirretrovíricos conllevan cierto riesgo de toxicidad pero pueden administrarse a las embarazadas 1) como un intenso tratamiento combinado contra el VIH si la salud de la mujer lo requiere y 2) como profilaxis de uno, dos o tres fármacos para prevenir la infección en el niño. El riesgo para la mujer y el feto o neonato varía según el momento de exposición, la duración y el número de fármacos administrados. Los tratamientos de corto plazo con uno o dos fármacos administrados por un período limitado son menos tóxicos que las combinaciones de varios antirretrovíricos usados por más tiempo. De igual modo, la toxicidad en los fetos o niños expuestos es menor cuando se trata de tratamientos breves.

Los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación afectan a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los medicamentos. En consecuencia, es difícil predecir la farmacocinética de los antirretrovíricos. Los estudios sobre el tema parecen indicar que no es necesario ajustar las dosis de zidovudina, lamivudina, didanosina, ni estavudina (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosídicos) ni las de nevirapina (inhibidor no nucleosídico). Por otra parte, los estudios farmacocinéticos de saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir (cuatro inhibidores de las proteinasas) indican que puede ser necesario aumentar las dosis de ritonavir para lograr concentraciones apropiadas durante el embarazo. Entre las posibles consecuencias graves de los cambios farmacocinéticos durante la gestación existe no solo el posible aumento de la toxicidad sino la resistencia vírica, que puede surgir si se reducen las concentraciones del fármaco. Por estas razones, se considera urgente llevar a cabo más estudios farmacocinéticos en gestantes.

Toxicidad y contraindicaciones

En mujeres con VIH, el tratamiento antirretrovírico reduce la morbilidad y la mortalidad maternas y contribuye a prevenir la transmisión maternofilial. En quienes lo necesitan, los beneficios del tratamiento son de mayor peso para su salud que los efectos adversos conocidos o teóricos. Sin embargo, la elección del fármaco más apropiado depende de una serie de factores. Es preciso considerar la posibilidad de un embarazo, ya sea planeado o no, y tam-

bién las posibles consecuencias teratógenas del tratamiento durante el primer trimestre, cuando es posible que todavía no se haya reconocido el embarazo.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. Los tratamientos profilácticos breves para prevenir la transmisión maternofamiliar del VIH que incluyen fármacos análogos de nucleósidos, por lo general contienen zidovudina sola o zidovudina con lamivudina. Los efectos secundarios más corrientes de esos fármacos son náusea, cefalea, mialgia e insomnio, pero esos malestares están contraindicados en casos de alergia a los fármacos, hemopatías graves (hemoglobina < 70 g/L ó neutropenia con neutrófilos $< 750 \times 10^6$ células/L) o grave disfunción hepática o renal.

En varios ensayos controlados con seguimiento prolongado, el tratamiento profiláctico breve de gestantes con zidovudina no se asoció con ninguna toxicidad. En Tailandia fue rara la anemia grave en mujeres que recibieron ese medicamento a partir de las 28 semanas de gestación. Tampoco se observó que la toxicidad aumentara en estudios africanos iniciados a las 36 semanas de gestación. No obstante, queda aún por determinarse si la enfermedad progresa más rápidamente en lugares donde la anemia es endémica y no se llevan a cabo pruebas de detección sistemáticamente. Dicho sea de paso, la profilaxis con zidovudina no parece cambiar el rumbo de las enfermedades asociadas a la infección por VIH.

Aunque no es común, el uso más prolongado de la zidovudina y la lamivudina, solas o combinadas, o de otros fármacos análogos de nucleósidos puede producir efectos tóxicos de cierta gravedad en la mujer, como acidosis láctica, esteatosis hepática, pancreatitis y otros problemas asociados con disfunción mitocondrial. Se han registrado varios casos de muerte materna o fetal asociada a la acidosis láctica en mujeres tratadas con combinaciones de didanosina y estavudina, por lo que se recomienda evitar esa combinación terapéutica durante la gestación.

Para los recién nacidos expuestos por corto tiempo a la zidovudina, el efecto tóxico más importante es la anemia, que empeora de acuerdo con el tiempo de exposición, pero suele ser reversible en cuanto se interrumpe el tratamiento. La exposición del feto por más de un mes in útero a zidovudina y lamivudina puede resultar en anemia neonatal y neutropenia grave. No se ha observado ningún riesgo aumentado de anomalías congénitas ni de tumores malignos en relación con la zidovudina.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Los tratamientos antirretrovíricos de primera línea recomendados por la OMS son inhibido-

res de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, que contienen efavirenz o nevirapina. De estos fármacos, el último es el de uso más común para la profilaxis de la infección por VIH. Las contraindicaciones tienen que ver con la alergia a este fármaco o a derivados benzodiazepínicos que puedan provocar reacciones alérgicas idiosincráticas independientes de la dosis recibida.

En la pauta profiláctica de corto plazo, durante el parto se administra una sola dosis de nevirapina a la madre y otra al recién nacido. No se ha observado ninguna toxicidad asociada a ese tratamiento. Sin embargo, su empleo a largo plazo puede producir hepatotoxicidad y erupción cutánea. La incidencia de trastornos hepáticos es elevada, especialmente en las primeras seis semanas del tratamiento. Este tipo de reacción —incluso la hepatitis fulminante y la necrólisis epidérmica tóxica— es mucho más común en mujeres que en hombres. No se sabe si el embarazo aumenta ese riesgo.

La presencia de hepatotoxicidad grave y erupción cutánea asociadas a la nevirapina varía de acuerdo con el número de células CD4 de la paciente en el momento en que se inicia el tratamiento. Para las mujeres con más de 250×10^6 células/L, el riesgo es 10 veces más alto que para las que tienen recuentos más bajos. Los mismos trastornos se han observado en lactantes con VIH que reciben nevirapina por un período prolongado.

En cuanto al efavirenz, los estudios con macacos muestran sus propiedades teratógenas, especialmente si la exposición ocurre en el primer trimestre de la gestación. Las anomalías del sistema nervioso central pueden manifestarse como anencefalia, anoftalmía, microoftalmía y fisura palatina. Si bien es arriesgado extrapolar esos efectos a los seres humanos, en los Estados Unidos se han registrado anomalías congénitas en 4 de 142 (2,8%) nacidos vivos expuestos a efavirenz en el primer trimestre del desarrollo intrauterino. Esta prevalencia es semejante a la de anomalías congénitas en toda la población del país, pero hay tres informes retrospectivos sobre anomalías del tubo neural después de exposición al efavirenz en el primer trimestre. Lo mejor es evitar el tratamiento con este fármaco durante ese período de organogénesis. Por lo tanto, no debe recomendarse a mujeres de edad fértil a menos que pueda conseguirse la anticoncepción sin lugar a dudas. Asimismo, es preciso determinar la posibilidad de gestación actual en cada mujer antes de administrar efavirenz.

Inhibidores de las proteinasas. Ninguno de los tratamientos preventivos de corta duración en lugares de escasos recursos incluye inhibidores de las proteinasas. Estos fármacos son poderosos agentes antivíricos cuando se usan en tratamientos combinados, capaces de reducir notablemente la viremia materna.

Sin embargo, no cruzan la barrera placentaria, por lo que no proporcionan al feto la protección profiláctica que ofrecen la zidovudina, lamivudina y nevirapina. Además, tienen otras desventajas: requieren más píldoras, alimentos y agua; tienen interacciones considerables con otros medicamentos; pueden provocar alteraciones metabólicas; los tratamientos reforzados con ritonavir requieren cadena de frío, y el costo es más elevado que el de los inhibidores de la transcripción inversa no nucleosídicos. Por otra parte, cuando se recomienda el tratamiento a base de un inhibidor de las proteinasas durante el embarazo, se prefieren el saquinavir reforzado con ritonavir y el nelfinavir, ya que no hay mucha información sobre la farmacocinética de otros inhibidores de este tipo.

El empleo a largo plazo de inhibidores de las proteinasas se asocia a una variedad de anomalías metabólicas que incluyen lipodistrofia, hiperglucemia, inicio o empeoramiento de la diabetes mellitus y cetoacidosis diabética. Por supuesto, la gestación de por sí es un factor de riesgo de hiperglucemia y el uso de estos antirretrovíricos podría agravar el riesgo de ese trastorno.

Resistencia a los antirretrovíricos

A medida que los tratamientos antirretrovíricos se difunden, aumenta una preocupación: las pautas preventivas de corto plazo que no eliminan totalmente el VIH favorecen la producción de cepas farmacorresistentes. Esa resistencia se ha detectado no solo en las madres sino en lactantes infectados que han sido expuestos a tratamientos antirretrovíricos de corto plazo. La mayor parte de los estudios pertinentes indican que tanto una viremia materna alta como una cantidad escasa de células CD4 aumentan el riesgo de resistencia a cualquier fármaco antirretrovírico. La nevirapina y la lamivudina requieren solamente una mutación para producir resistencia, mientras que se necesitan múltiples mutaciones secuenciales para conferir resistencia a la zidovudina.

La resistencia a la zidovudina suele manifestarse solo después de varios meses de tratamiento parcialmente inhibidor y se desarrolla más rápidamente en personas con infección por VIH avanzada, pero la resistencia a la nevirapina se desarrolla tan rápidamente que se ha observado después de una sola dosis. No se ha detectado resistencia a la lamivudina cuando esta se junta con zidovudina por períodos breves, pero sí cuando la exposición dura más de cuatro semanas. El riesgo se relaciona con el tiempo de exposición al fármaco.

En diversos grupos de mujeres tratadas con nevirapina se han detectado cepas de ciertos subvirus resistentes al fármaco de 4 a 8 semanas después del parto. Incluyen pacientes tratadas con una sola

dosis, pacientes que recibieron dos dosis de nevirapina y, en otros casos, una combinación de zidovudina con una sola dosis de nevirapina. En lactantes con VIH expuestos a una sola dosis también se ha detectado resistencia que no ha sido transmitida por la madre. Aún quedan por dilucidar las consecuencias clínicas de la resistencia vírica al cabo de profilaxis preventivas cortas. Este problema tiene que sopesarse contra la sencillez y utilidad del tratamiento con una sola dosis de nevirapina, comparado con otros tratamientos más extensos, y la necesidad crítica de ampliar los programas para prevenir la transmisión maternofilial del VIH.

Otras consideraciones

Los tratamientos antirretrovíricos de primera línea recomendados por la OMS para mujeres con VIH gestantes o en riesgo de embarazo son zidovudina + lamivudina + nevirapina, o bien estavudina + lamivudina + nevirapina. El inhibidor no nucleosídico en estas combinaciones es la nevirapina, que tiene una eficacia clínica ampliamente comprobada, es fácil de usar y viene en una combinación fija de tres medicamentos. Sin embargo, en lugares donde la administración de fármacos a las gestantes plantea problemas, aun la profilaxis con una sola dosis materna e infantil de nevirapina sigue siendo una opción práctica frente a alternativas culturalmente más difíciles o inaceptables y no debe desecharse. Las gestantes con VIH que todavía no requieren tratamiento antirretrovírico para su enfermedad deben someterse a una pauta profiláctica para prevenir la transmisión al feto.

Los antirretrovíricos tienen la capacidad de interactuar con los anticonceptivos hormonales de forma que puede disminuir la eficacia de ambos fármacos. Por lo tanto, se recomienda que las mujeres bajo tratamiento antirretrovírico que toman ese tipo de anticonceptivo empleen sin falta los preservativos, no solo para prevenir la transmisión del VIH sino para compensar cualquier reducción de eficacia en el anticonceptivo hormonal.

Cabe tener en cuenta que los buenos programas preventivos representan intervenciones más bien complejas y que el tratamiento antirretrovírico es solo una parte de ellos. Se trata de integrar la prevención del VIH con los servicios de atención y tratamiento. La atención médica de las mujeres que tienen la infección por VIH es una de las estrategias más importantes para prevenir la transmisión maternofilial. En muchos lugares, la supervivencia de la madre es un fuerte indicador de la supervivencia del niño y el progreso de la enfermedad o la muerte entre las madres mina los adelantos logrados en cuanto a la supervivencia infantil.

SYNOPSIS

New guidelines for preventing mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus

During a meeting in Geneva, Switzerland, on 5 and 6 February 2004, a working group of experts from the World Health Organization (WHO) and other scientists, health officials, and community representatives from throughout

the world revised the guidelines developed by WHO in 2000 on the use of antiretroviral agents. Special attention was paid to the role of such agents in the prevention of HIV transmission from mother to infant during pregnancy, labor, and breast-feeding. This paper summarizes the newly developed guidelines, which contain specific recommendations for low-resource settings. It is hoped that the information provided will help curb HIV transmission from mother to child in developing countries, where it accounts for the majority of cases of HIV infection in childhood.

National Immunization Conference

Dates: 21–24 March 2005
Location: Hilton Washington Hotel & Towers
Washington, D.C., United States of America

The 39th National Immunization Conference will provide information that will help participants to provide comprehensive immunization coverage for all age groups, and the meeting will also explore innovative strategies for developing programs, policy, and research to promote immunization coverage. With multiple workshop and plenary sessions, the event will focus on six primary areas: adult immunization, epidemiology (including surveillance, assessment, and evaluation), health communications, immunization registries, programmatic issues (including program operations, policy, and funding), and vaccine safety.

The registration fee for the meeting is US\$ 150 if paid by 28 January, US\$ 175 if paid by 4 March, and US\$ 200 if paid after 4 March.

Information:

Suzanne Johnson-DeLeon
National Immunization Program
Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Rd., N.E.
Atlanta, Georgia 30333
United States of America
Telephone: 404-639-8225
E-mail: NIPNIC@cdc.gov
Web site: www.cdc.gov/nip/nic