

Prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana.

La luz al final del túnel

Desde la descripción del primer caso de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirido por la vía perinatal, en 1983, se vislumbró un panorama aterrador ante la evidencia de una nueva población en riesgo de SIDA: los niños. Esta apocalíptica visión se fundamentaba en dos razones: la primera, que esta vía de infección favorecería la diseminación de la epidemia, ya que se apartaba de los mecanismos de transmisión habituales e involucraba a un grupo de pacientes sin los principales factores de riesgo conocidos en ese momento (ser drogadicto endovenoso, homosexual masculino o inmigrante del Caribe a Estados Unidos). La segunda razón fue la posibilidad de la transmisión heterosexual.

En los últimos años, la infección por el VIH en mujeres en edad reproductiva ha pasado a ocupar un lugar preponderante en las cifras de reporte mundial, teniendo una importancia vital no sólo por el elevado número de casos reportados, sino por el impacto que tiene en el grupo pediátrico. Al ser controlada la mayor parte de los contagios por vía hemotransfusional, a través del escrutinio obligado de todos los hemoderivados a transfundirse, la infección por la vía perinatal se ha convertido en el principal flagelo para la adquisición de la infección en los pacientes pediátricos.

En diciembre de 1998, la Organización Mundial de la Salud estimaba que había más de tres millones de casos de niños infectados por el VIH en el planeta, de los cuales alrededor del 80% habían sufrido la infección por la vía vertical. El problema se acentúa cuando se estima que sólo en África nacen diariamente 1,800 niños infectados por este virus.

En México, hasta junio de 1999, se calculaba que existía un total acumulado de más de 1,100 niños infectados, 75% de ellos por la vía perinatal. Todas estas cifras demuestran la importancia del problema y el porqué se tiene la obligación de establecer, a nivel mundial, programas de medidas preventivas.

En los últimos años, dos factores han influido en lograr un cambio diametral en el manejo de la mujer embarazada infectada por el VIH y en el paso de una fase pasiva de observación y atención obstétrica a una sumamente activa, de intervención.

El primer factor fue el mejor conocimiento del comportamiento y la repercusión de la infección en la mujer embarazada, incluyendo el riesgo real de transmisión a sus productos y el segundo, el explosivo desarrollo de fármacos antirretrovirales.

Hasta 1994, se consideraba que, en promedio, 25% de las mujeres embarazadas e infectadas por el VIH podían infectar a sus hijos. Los resultados del tratamiento profiláctico con zidovudina en el protocolo de investigación conocido como ACTG 076 demostraron una reducción de este riesgo cercana al 70%, lo que plantea una mejor perspectiva para prevenir la infección en el grupo pediátrico.

Este proyecto fue el parteaguas del conocimiento científico al demostrar la posibilidad de prevenir la transmisión materno-infantil mediante terapia antirretroviral. Posterior a este estudio, ha ocurrido una explosión de esfuerzos médicos para conocer la medida profiláctica óptima.

En la actualidad, existen varios esfuerzos mundiales conjuntados en un proyecto global de estrategias que permitan disminuir aún más el porcentaje de esta ruta de

transmisión del VIH, fijándose la meta de cifras tan bajas como $< 2\%$ para los inicios del año 2000.

Sin embargo, a pesar del gran avance logrado con el estudio 076, su aplicación de manera rutinaria ha planteado diversos problemas, tales como la dificultad para la identificación temprana de mujeres embarazadas infectadas por el VIH, la ausencia de un control prenatal estricto en muchas partes del mundo y el costo de la terapia antirretroviral.

Los últimos dos años se han caracterizado por la vertiginosa aparición de resultados de diversos estudios que han evaluado terapias profilácticas más cortas, en las que se inicia el tratamiento en el último mes del embarazo, o de esquemas más simplificados que puedan ser utilizados al final del mismo y en la primeras horas de vida del recién nacido, con dosis únicas.

En mayo de 1998, se publicaron los resultados de un ensayo clínico controlado realizado por la Universidad de Mahindol, el Ministerio de Salud de Tailandia y el CDC de Atlanta, en Estados Unidos, que mostró que una terapia corta con zidovudina oral, durante el último mes de gestación y el periodo transparto, permitía disminuir la transmisión materno-infantil del VIH a porcentajes de 9.2 vs 18.6% en el grupo control contra placebo, lo que significó una reducción de 51% del riesgo de la transmisión. Este estudio no sólo mostró un beneficio al incrementar el apego y el número de mujeres que podían ser incluidas al ser detectadas tardíamente, sino que además, al ser comparado en un análisis costo-beneficio este esquema contra el proyecto original ACTG 076, se encontró un ahorro significativo al bajar de 800 a sólo 50 dólares el costo del tratamiento profiláctico.

Otro de los grandes avances en el campo de la terapia corta ha sido el estudio de Uganda, conocido como HIVNET 012, cuyos resultados se presentaron en forma preliminar el 12 de julio de 1999. En él se evaluó la utilidad de la zidovudina en dosis altas antes del trabajo de parto vs nevirapina en dosis única. De hecho, este ensayo tiene la particularidad de ser considerado una "serindipia de la investigación", ya que originalmente contemplaba el estudio de AZT contra placebo, grupo en que se incluyeron 19 binomios; sin embargo, motivos éticos obligaron a buscar otra alternativa, la cual fue el análogo no nucleósido nevirapina, que en investigaciones previas había demostrado ser seguro y alcanzar concentraciones séricas elevadas adecuadas en mujeres gestantes y sus recién nacidos. Los resultados de este estudio indicaron la eficacia de la nevirapina al reducir a 13% el riesgo de transmisión de la infección en

mujeres que no recibieron terapia profiláctica durante la gestación, situación que no se observó con la zidovudina utilizada sólo en tratamiento previo a la resolución del embarazo. Esto sitúa a la nevirapina como una nueva alternativa en mujeres embarazadas: una "opción de último minuto".

Estos dos años de fin de siglo permitieron acabar con otra de las grandes controversias referentes al manejo de la mujer embarazada infectada, como lo era la decisión sobre la resolución final del embarazo. De manera tradicional, el ginecólogo actuaba de acuerdo con las condiciones obstétricas; sin embargo, evidencias que mostraban una mayor transmisión de la infección vertical en mujeres con rotura prematura de las membranas corioamnióticas, apoyaron la recomendación de realizar la cesárea en estos casos. Éste es el fundamento para que se revisara el beneficio que la cesárea podría proporcionar si se realizaba de manera programada. En abril de 1999, mediante un metanálisis de 15 estudios de cohortes prospectivas, se llegó a la conclusión que la cesárea por sí sola es capaz de disminuir hasta en un 50% el riesgo de la transmisión vertical. Este beneficio se ve incrementado, en forma por demás considerable, con el uso concomitante de la terapia antirretroviral, ya que la doble intervención logra reducir dicho riesgo a tan sólo 2%.

No obstante el aparente consenso actual del beneficio de la cesárea como una medida preventiva, se observa, a plazo no muy largo, la posibilidad de que la controversia se reactive. Se desconoce si este beneficio es similar en las mujeres que reciben terapia altamente efectiva con tres o cuatro antirretrovirales, con embarazos con adecuado número de poblaciones linfocitarias y con cargas virales indetectables, tomando en cuenta los riesgos inherentes a la cesárea *per se*.

Además, esta tendencia a utilizar terapias combinadas con dos o tres antirretrovirales parece ser el futuro del manejo médico integral de tales pacientes, ya que, si bien es cierto que el tratamiento profiláctico con zidovudina o nevirapina ha mostrado ser altamente eficaz, esta decisión es discutida ética y médicamente ante la posibilidad de que la monoterapia favorezca el desarrollo de resistencia del virus. El próximo año se esperan los resultados del estudio PETRA, donde se conocerá la eficacia de algunas combinaciones como zidovudina + lamivudina, y de otros proyectos como los ACTG 353, 354, 357, 358, que evalúan combinaciones de abacavir + 3TC + AZT, así como AZT + 3TC + nelfinavir y AZT + 3TC + ritonavir. Esto nos permitirá identificar la ver-

dadera utilidad de cada uno de los regímenes con respecto a su eficacia, tolerancia y costos.

Sumados a esta gran avalancha de conocimientos en relación con los beneficios de la terapia antirretroviral para disminuir la infección perinatal por VIH, algunos ensayos sobre apoyos inmunológicos han buscado reforzar la capacidad protectora en la prevención de la infección. Esto ha cobrado un especial interés en mujeres con enfermedad avanzada. Hace poco se publicaron los resultados del uso de gammaglobulina hiperinmune contra el VIH en mujeres embarazadas que tenían menos de 500 células CD4/mL. Esta inmunoterapia, junto con el tratamiento antirretroviral, demostró disminuir el riesgo de la transmisión de 14% en las mujeres que sólo recibieron AZT, a 4.6% en quienes se agregó dicha inmunoglobulina.

Por último, debemos reflexionar que es precisamente el manejo de las estrategias conjuntas lo que nos ha permitido acercarnos a la meta deseada; que ningún esfuerzo por disminuir aún más estos porcentajes será en vano y que, por primera vez en estos 19 años de lucha, la balanza se inclina en favor del médico. Tal esfuerzo común por erradicar esta terrible enfermedad en el grupo pediátrico empieza, por fin, a vislumbrar la luz al final del túnel.

Federico Javier Ortiz Ibarra

*Jefe del Departamento
de Infectología e Inmunología.
Instituto Nacional de Perinatología.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Coonor EW, Sperling RS, Gelbert R, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *NEJM* 1994;331:1173-80.
2. CDC. Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission. Thailand 1996-1998. *MMWR* 1998;47-8:151-4.
3. International Perinatal HIV group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *NEJM* 1999;340:77-987.
4. Moodley J, Moodley K, Pillay H, *et al.* Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1. Infected pregnant women and their offspring. *JID* 1998;178:1327-33.
5. Stiehm E, Lambert J, Mofenson L, *et al.* Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV. Infected women with advanced disease: Results of pediatric AIDS clinical trials group. Protocol 185. *JID* 1999;176:567-75.
6. Jackson B, Fleming T. A phase IIB, randomized, controlled trial to evaluate the safety, tolerance, and HIV vertical transmission rates associated with short course nevirapine (NVP) vs short course zidovudine (ZDV) in HIV infected pregnant women and their infants in Uganda. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, July 12, 1999.
7. Conference on Global Strategies for the prevention of the HIV transmission from mother to infant. Montreal, Canada, September 1-5, 1999 (abstracts).

XV CONGRESO LATINOAMERICANO DE MICROBIOLOGÍA XXXI CONGRESO NACIONAL DE MICROBIOLOGÍA

Del 9 al 13 de abril del 2000

Hotel Fiesta Americana, Mérida, Yucatán, México

Informes

Asociación Mexicana de Microbiología

E-mail: romaldo@alquimia.encb.ipn.mx, enedina@servidor.unam.mx.

<http://bios.encb.ipn.mx/socmicro/index.html>