

Interrupción de la transmisión materno-fetal del VIH

LYNNE M. MOFENSON, MARY GLENN FOWLER. INTERRUPTION OF MATERNO-FETAL TRANSMISSION. TRADUCIDO DE AIDS 1999;13(SUPPL A):S205-14.

INTRODUCCIÓN

La prevención de la transmisión perinatal del VIH se volvió una realidad en 1994, cuando el protocolo 076 del Grupo de Estudios Clínicos Pediátricos en SIDA (PACTG) demostró que un régimen de zidovudina (ZDV) en tres partes administrado durante el embarazo, intraparto y al neonato podría reducir el riesgo de transmisión en cerca de 70% (de 25.5% en el grupo placebo a 8.3% en el grupo de ZDV) (cuadro 1).¹ Se han observado disminuciones sustanciales en la transmisión perinatal en Estados Unidos y otros países industrializados después de la incorporación en la práctica clínica de la profilaxis con ZDV.²⁻⁴ Sin embargo, la complejidad y el costo del régimen con ZDV en tres partes han limitado su aplicabilidad en los países en vías de desarrollo, donde ocurre la mayor parte de la transmisión perinatal. El estudio también se realizó en Estados Unidos y Francia, donde a las mujeres infectadas con el VIH se les aconseja no amamantar a sus hijos, por lo que la prevención de la transmisión posparto a través de la leche materna no se abordó en este estudio.

El éxito de la ZDV en prevenir la transmisión ha estimulado el desarrollo de estudios de intervención antirretroviral y no antirretroviral para identificar los regímenes más aplicables al mundo en vías de desarrollo, así como a reducir aún más la transmisión en los países industrializados. Este artículo revisará estos estudios.

ZDV Y OTRAS INTERVENCIONES ANTIRRETROVIRALES

Uno de los desarrollos más entusiastas de 1998 fue la demostración de que un régimen abreviado de ZDV, administrado sólo durante las últimas cuatro semanas

Cuadro 1. Comparación de regímenes de zidovudina (ZDV) en el protocolo 076 del PACTG y estudios tailandeses.

	<i>Prenatal</i>	<i>Intraparto</i>	<i>Neonatal</i>	<i>Eficacia</i>
PACTG 076	ZDV 100 mg vía oral cinco veces al día, iniciando en las semanas 14 a 34 de la gestación	2mg/kg de dosis IV de carga, seguido por 1 mg/kg/h de infusión continua	2 mg/kg vía cuatro veces	68% (41-82%)
Estudio tailandés de curso corto de ZDV	ZDV 300mg vía oral dos veces al día, iniciando en la semana 36 de la gestación	ZDV 300mg vía oral cada 3 h	Ninguna	51% (15-71%)

del embarazo e intraparto vía oral, también podría disminuir significativamente la transmisión perinatal.

Estudio de ciclo corto de profilaxis con ZDV en Tailandia

En febrero de 1998 se reportaron los resultados de un estudio con un curso corto de ZDV, controlado con placebo, conducido por el Ministerio de Salud de Tailandia en colaboración con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC).⁵ En Tailandia, así como en Estados Unidos, se les aconseja a las mujeres infectadas con el VIH no amamantar a sus hijos.

La ZDV prenatal se inició a las 36 semanas de gestación y se administró vía oral durante el parto; no se dio ZDV neonatal (cuadro 1). La duración media de la ZDV prenatal fue de 25 días, en comparación con 11 semanas en el protocolo 076 del PACTG, y el número promedio de las dosis orales administradas durante el parto fue de tres. La ZDV fue bien tolerada por las mujeres y sus hijos. Al momento en que se publicaron

los resultados del estudio, había 391 lactantes con estado conocido de infección. De 198 lactantes en el grupo placebo, 25 [18.6%; intervalo de confianza (IC) 95%, 13.0-24.0%] estaban infectados en comparación con 17 de 193 lactantes en el grupo de ZDV (9.2%, IC 95%, 5.0-13.5%; $p = 0.008$).⁵ La eficacia estimada del régimen fue de 51%.

La notable eficacia del ciclo corto de ZDV coincide con la mayor parte de la transmisión que ocurre cerca o durante el parto.⁶ Sin embargo, un régimen más corto parece, de alguna manera, menos efectivo que el régimen completo de ZDV en tres partes (cuadro 1); se han reportado tasas de transmisión de 3 a 5% con la implantación del régimen completo de tres partes en la práctica clínica.⁷⁻⁹ Se desconoce si esta diferencia se debe a una menor duración de la ZDV prenatal, a la administración intraparto oral más que intravenosa, o a la falta de ZDV en el recién nacido en el régimen de ciclo corto. Los resultados de otros estudios internacionales que pueden resolver este interrogante estarán disponibles en el futuro cercano.

Los resultados del estudio tailandés proporcionan apoyo adicional a la existente recomendación estadounidense de que la ZDV debe darse para reducir la transmisión perinatal aun en mujeres que se presentan en una etapa avanzada del embarazo o en el parto.¹⁰ Sin embargo, muchas mujeres infectadas en Estados Unidos estarán recibiendo regímenes antirretrovirales combinados durante el embarazo para el tratamiento de la enfermedad por el VIH,¹¹ y el uso de regímenes profilácticos más cortos será menos relevante en tales casos.

La eficacia de este régimen de ciclo corto de ZDV más simple y menos caro tiene enormes implicaciones para la prevención de la transmisión en el mundo en vías de desarrollo. Una importante interrogante sin resolver es si la eficacia del régimen de curso corto disminuirá en una población de mujeres que amamantan a sus hijos debido a la transmisión posparto del VIH a través de la leche materna. Los CDC han patrocinado otro estudio controlado con placebo en Costa de Marfil, donde la mayoría de las mujeres amamantan a sus hijos, usando el mismo régimen de ZDV estudiado en Tailandia. Después de los resultados del estudio de Tailandia, el grupo placebo en el estudio de Costa de Marfil se suspendió y todas las mujeres recibieron ciclo corto de ZDV. El seguimiento de los lactantes y las mujeres en el estudio de Costa de Marfil proporcionará una valoración preliminar de la eficacia del ciclo corto de ZDV en la población de mujeres que amamantan a sus hijos.

Se necesitan estudios para determinar los métodos más efectivos para implantar el régimen de curso corto de ZDV fuera de Tailandia, así como una evaluación adicional del régimen en poblaciones de mujeres que amamantan a sus hijos. Mientras que este avance es el primer paso para llevar los beneficios de la profilaxis perinatal a los países en vías de desarrollo, existe un gran número de barreras para la implantación de este régimen de forma global, muchas de ellas relacionadas con la organización del sistema de atención de la salud (cuadro 2).^{12,13}

Cuadro 2. Componentes esenciales requeridos para implantar profilaxis de curso corto de ZDV en países en vías de desarrollo.

1. Atención prenatal: disponible y accesible.
2. Asesoramiento y prueba del VIH prenatal: disponible, se ofrece y se entregan los resultados de las pruebas.
3. Profilaxis con ZDV: costo, disponibilidad, apego al régimen.
4. Trabajo de parto y parto en una clínica u hospital con personal capacitado: para asegurar la administración antirretroviral intraparto.
5. Estrategias seguras y efectivas para reducir la transmisión a través de la leche materna.
6. Seguimiento del lactante para determinar el estado del VIH y de la madre para su enfermedad por el VIH.

¿Los regímenes de ZDV aún más cortos reducirán la transmisión?

Un estudio de control de casos de los CDC de exposición nosocomial al VIH indicó que la profilaxis con ZDV posexposición redujo el riesgo de transmisión del VIH a los trabajadores del cuidado de la salud.¹⁴ Estos datos sugieren que los regímenes de ZDV aún más cortos que el régimen usado en Tailandia pueden tener alguna eficacia en reducir la transmisión perinatal. La transmisión de mujeres que reciben varios componentes del régimen de ZDV se estudió en el contexto de vigilancia en el estado de Nueva York.⁸ La transmisión fue la más baja, 6.1% (IC 95%, 4.1-8.9%), cuando se administraron los tres componentes de la ZDV. La transmisión fue levemente más alta, 10.0% (IC 95%, 3.3-21.8%), cuando la ZDV sólo se administró intraparto y neonatal. De manera adicional, cuando el grupo que recibió ZDV únicamente en la etapa neonatal se examinó por el tiempo en que se inició la ZDV después del nacimiento, 9.3% (IC 95%, 4.1-17.5%) de los que iniciaron la ZDV en las primeras 48 h de nacido estaban infectados en comparación con 18.4% (IC

95%, 7.7-34.3%) de los que iniciaron la ZDV después de las primeras 48 h. En ausencia de profilaxis con ZDV, la tasa de transmisión fue de 26.6% (IC 95%, 21.1-32.7%).

Estos datos sugieren que un régimen profiláctico más corto únicamente en la etapa neonatal podría ser útil en reducir la transmisión. En Estados Unidos, una proporción significativa de mujeres infectadas con el VIH tienen poco o nulo cuidado prenatal, excluyendo la administración de los componentes de la profilaxis con ZDV en la etapa prenatal y, en muchos casos, en la intraparto. En un reciente estudio de cuatro etapas, 15% de las mujeres infectadas con el VIH diagnosticadas antes del parto no tuvieron cuidado prenatal, y 50% de las mujeres en quienes no se detectó el VIH hasta algún tiempo después del parto no tuvieron cuidado prenatal.¹⁵ Se están realizando estudios para evaluar la prueba rápida del VIH en mujeres en el intraparto y en el posparto temprano, y la administración de ZDV sola o en combinación con otros fármacos antirretrovirales a neonatos de mujeres infectadas.

Estudios perinatales con otros antirretrovirales (cuadro 3)

Se está evaluando en varios estudios clínicos internacionales la administración de fármacos antirretrovirales además de o como alternativas de la ZDV, incluyendo los esquemas abreviados administrados únicamente durante el trabajo de parto y/o al recién nacido y que son más factibles para su amplia implantación en países en desarrollo.

La combinación de ZDV y lamivudina (3TC) se está estudiando en un ensayo africano diseñado para evaluar la contribución de varios componentes de un régimen de tres partes. El estudio compara un régimen de tres partes (ZDV/3TC, dos veces al día desde la semana 36 de la gestación hasta el parto, vía oral durante el parto, y a la madre y al recién nacido durante una semana posparto) con un régimen de dos partes intraparto/posparto y un régimen únicamente intraparto. Los resultados estarán a finales de 1998 y principios de 1999. Otro estudio africano evaluará la eficacia de dos regímenes diferentes intraparto/posparto: nevirapina en una dosis oral única al momento del inicio del trabajo de parto y al recién nacido a las 48 h, en comparación con ZDV administrada oralmente cada 3 h durante el parto y al recién nacido durante una semana.

En Estados Unidos, los ensayos perinatales se han centrado en la adición de otros fármacos/intervencio-

nes al régimen estándar de ZDV en tres partes para determinar si una mayor reducción en la transmisión puede ser posible. El protocolo 185 del PACTG combinó infusiones de inmunoglobulina VIH hiperinmune (IGVIH) con ZDV en mujeres con enfermedad por el VIH avanzada.⁹ Mientras que el estudio fue incapaz de responder si la inmunización pasiva reducía aún más la transmisión perinatal debido a que la tasa de transmisión fue inesperadamente baja (4.1% en quienes recibieron IGVIH y 6.1% en quienes recibieron IVIG), el estudio confirmó la eficacia de la profilaxis con ZDV, y extendió esta observación a las mujeres con enfermedad por el VIH más avanzada y tratamiento con ZDV previo. El protocolo 316 del PACTG es un estudio en fase II que se está realizando en Estados Unidos y Europa, el cual evalúa la nevirapina administrada como una sola dosis intraparto y al recién nacido además del tratamiento antirretroviral materno estándar y ZDV intraparto/recién nacido.

¿Cómo reduce la transmisión la ZDV?

El mecanismo por el cual la ZDV reduce la transmisión no está definido por completo. En el protocolo 076 del PACTG, la ZDV disminuyó modestamente los niveles de ARN del VIH con respecto a los valores basales (media de 0.24 log₁₀ copias/mL) y la eficacia de ZDV no se explicó por la reducción del VIH en el ARN.¹⁶ Sin embargo, las mujeres en el protocolo 076 del PACTG tuvieron bajos niveles basales del VIH en el ARN (media de 5,700 copias/mL). Por el contrario, en el estudio de Tailandia, los niveles basales de ARN fueron mayores (media de 30,000 copias/mL) y la ZDV indujo una reducción más pronunciada en los niveles de ARN del VIH (media de 0.6 log₁₀ copias/mL); en este estudio, el efecto antiviral de la ZDV explicó la mayor parte de la eficacia observada.¹⁷ Los factores de riesgo para la transmisión en las mujeres que recibieron ZDV se evaluaron en el protocolo 185 del PACTG, en el cual todas las mujeres y los lactantes recibieron ZDV. En análisis multivariados realizados a partir de este estudio sólo los niveles de ARN de VIH al inicio y al momento del parto se asociaron de manera independiente con la transmisión.¹⁸

Es probable que el mecanismo de la eficacia de la ZDV sea multifactorial. El componente de protección relacionado con la disminución de la carga viral puede observarse mejor en pacientes con altas cargas iniciales. Sin embargo, la continua eficacia de la ZDV en reducir la transmisión en mujeres con bajas cargas virales, en quienes se observa una actividad antiviral mínima, sugiere que la profilaxis pre y posexposición

Cuadro 3. Estrategias actuales de investigación para reducir el riesgo de transmisión perinatal del VIH

<i>Tipo de intervención</i>	<i>Periodo blanco*</i>	<i>Agente bajo evaluación</i>	<i>Sitio de estudio actual/planeado</i>
Tratamiento antirretroviral	IU (tardío) ± IP ± PP†	Modificaciones del régimen del protocolo 076 del PACTG con ZDV o curso corto de ZDV/3TC	Costa de Marfil, Tailandia, Etiopía, Uganda, colaboración multicéntrica UNAIDS en África (fases II/III)
	IP, RN	Nevirapina	Estados Unidos/Europa (con el régimen de ZDV del protocolo 076 del PACTG) (PACTG 316)
		Nevirapina vs ZDV	Uganda (como agentes únicos) (fase I en desarrollo; fase III a punto de iniciar)
	IU, IP, RN	Otros análogos nucleósidos (ddl, d4T/3TC, abacavir) Inhibidores de proteasas (ritonavir, indinavir, nelfinavir o saquinavir en combinación con ZDV/3TC)	Estados Unidos (fase I: protocolos 249, 332, 357 del PACTG) Estados Unidos (fase I: protocolos 353, 354, 358, 386 del PACTG)
	RN	PMPA	Estados Unidos, Tailandia (fase I: en desarrollo)
Inmunización pasiva	IU (múltiples dosis) RN	Inmunoglobulina VIH hiperinmune (IGVIH)	Protocolo 185 del PACTG (se detuvo el estudio debido a baja tasa de transmisión global e inadecuado poder para dirigir eficacia)
	IU (dosis única), RN	IGVIH (donadores de Uganda)	Uganda (fase I completada, fase III a punto de iniciar)
Inmunización activa	IU	<i>Administración a la madre:</i> Vacuna Genentech MN rgp120	Estados Unidos (fase I, protocolo 235 del PACTG)
	RN	<i>Administración al recién nacido:</i> Vacunas Genentech MN rgp120 y Biocene SF rgp120 Vacuna Canarypox (ALVAC)	Estados Unidos (fase I, protocolo 230 del PACTG) Estados Unidos (fase I, protocolo 327 del PACTG); Uganda (en desarrollo)
		Vacuna DNA	Estados Unidos (fase I, protocolo 389 del PACTG)
Modificación de prácticas obstétricas	IP	Cesárea vs parto vaginal	Estudio Clínico Europeo (completado) Metanálisis internacional de 15 cohortes (completado)
	IP	Limpieza vaginal virucida Exudado vaginal con clorhexidina Lavado vaginal con clorhexidina Clorhexidina, variando la dosis vaginal Supositorios de cloruro de benzalconio	Malawi (fase III completada, sin efectos globales) Kenia (fase III en desarrollo) Zambia (fase I/II en desarrollo) Costa de Marfil (fase I completada)
	IP	Profilaxis antibiótica de corioamnionitis	Malawi, Zambia (fase III, en desarrollo)
	RN	Lactancia materna vs alimentación con biberón Profilaxis con nevirapina a bajas dosis durante el periodo de lactancia materna ZDV con destete temprano	Kenia (fase III) Sudáfrica (fase I, en desarrollo) Etiopía (fase III, a punto de iniciar)
Suplementación con micronutrientes	IU ± IP ± PP	Suplementación con vitamina A/micronutrientes	Malawi, Tanzania, Zimbabwe, Sudáfrica (fase III)

*IU, intrauterino; IP, intraparto; PP, posparto; RN, recién nacido. †Los regímenes de tratamiento tomaron como blanco todos los periodos o combinaciones de éstos. PACTG, Grupo de Estudios Clínicos Pediátricos en SIDA; ZDV, zidovudina; 3TC, lamivudina; ddl, didanosina; d4T; stavudina; PMPA, 9-[*R*-2-(fosfonometoxi) propil] adenina. Modificado de la referencia 57.

del lactante al momento de la exposición viral de alto riesgo durante el trabajo de parto es un mecanismo adicional de eficacia. Si el uso de tratamiento antirretroviral potente durante el embarazo reducirá la transmisión perinatal y mejorará la salud de la madre es un interrogante que requiere mayor investigación.

Datos adicionales para apoyar el concepto de que la eficacia de la ZDV puede relacionarse en parte con la profilaxis posexposición, la cual bloquea la transmisión viral al momento del parto y la replicación temprana en el lactante provienen de un estudio reciente de vigilancia en el estado de Nueva York. Mientras que la reducción máxima de la transmisión se observó con la administración del régimen completo de ZDV en tres partes, haber dado ZDV al neonato únicamente posexposición, cuando se administra en las primeras 48 h del nacimiento, se asoció con cierta reducción en la transmisión.⁸ Estos datos apoyan las actuales recomendaciones del Servicio de Salud Pública de que la ZDV se administre al neonato tan pronto como sea posible después del nacimiento cuando la mujer embarazada no recibió ZDV de forma prenatal ni intraparto.¹⁰

Tratamiento antirretroviral durante el embarazo

Mientras que la quimioprofilaxis con ZDV ha mostrado reducir significativamente el riesgo de transmisión perinatal, la monoterapia antirretroviral se considera subóptima para el tratamiento de la infección por el VIH, y la combinación de fármacos es el estándar actual de atención para el tratamiento de adultos infectados en Estados Unidos.¹¹ Aunque las consideraciones relacionadas con el embarazo pueden influir en las decisiones concernientes al momento y la elección de fármacos antirretrovirales, el embarazo no es razón para retrasar el tratamiento estándar para mujeres infectadas que requieren tratamiento.^{10,11} Temas importantes incluyen alteraciones potenciales en la farmacocinética del medicamento inducidas por los cambios fisiológicos asociados con el embarazo y el potencial para los efectos adversos a corto y largo plazo de la exposición al fármaco en el feto y el recién nacido.

En la actualidad existen mínimos datos disponibles acerca de la seguridad y farmacocinética de los antirretrovirales durante el embarazo para medicamentos diferentes de la ZDV (cuadro 4). No se dispone de datos a largo plazo de la seguridad de la exposición al fármaco *in utero* para ningún fármaco antirretroviral; sin embargo, los datos a corto plazo de la seguridad de la ZDV son alentadores. No se han observado diferencias

en la progresión de la enfermedad entre las mujeres del protocolo 076 del PACTG que recibieron ZDV y las que recibieron placebo en el seguimiento a tres años después del parto.¹⁹ Los lactantes con exposición a ZDV *in utero* seguidos durante seis años no han mostrado diferencias significativas de los que recibieron placebo en parámetros inmunológicos, neurológicos y de crecimiento.²⁰

Se completaron estudios limitados de fase I de didanosina, nevirapina y 3TC/ZDV en mujeres embarazadas infectadas con el VIH y sus recién nacidos. Se están realizando estudios en fase I de la combinación de stavudina/3TC, ritonavir/ZDV/3TC, indinavir/ZDV/3TC, nelfinavir/ZDV/3TC y saquinavir/ZDV/3TC, pero los resultados aún no están disponibles. Un reporte retrospectivo suizo de resultados del embarazo en 30 mujeres infectadas que recibieron tratamiento combinado sugirió una posible asociación con nacimientos pretérmino; la tasa de nacimientos pretérmino no difirió entre las mujeres que recibieron tratamiento combinado con o sin inhibidores de proteasas.²¹ La contribución del estado de la enfermedad por el VIH en la madre y otras variables que pueden asociarse con el riesgo de prematurez con estos hallazgos es incierta. Algunos estudios indican elevadas tasas de nacimientos pretérmino en mujeres infectadas con el VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral.^{22,23}

Hasta que se conozca más información, se recomienda que las mujeres embarazadas infectadas con el VIH que están recibiendo tratamiento combinado deben continuar su régimen recomendado por el médico. Asimismo, deben recibir cuidadosa vigilancia regular de sus embarazos y detectar toxicidades potenciales.

INTERVENCIONES NO ANTIRRETROVIRALES (CUADRO 3)

Tratamiento/profilaxis de malaria/enfermedades de transmisión sexual

Estudios de Malawi y Kenia encontraron que la exposición fetal a malaria placentaria e infección materna por el VIH se asoció con aumento significativo de la mortalidad neonatal.^{24,25} En el estudio keniano los lactantes nacidos de mujeres infectadas con el VIH y con malaria placentaria fueron más propensos a ser ADN positivos a la reacción en cadena de la polimerasa en los primeros tres meses de vida que los lactantes nacidos de madres infectadas sin malaria placentaria.²⁵ La malaria altera la arquitectura placentaria y podría incrementar el riesgo de exposición transplacentaria al VIH. La quimioprofilaxis para la malaria durante el

Cuadro 4. Datos relevantes preclínicos y clínicos para el uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo

<i>Fármaco antirretroviral</i>	<i>Categoría de los estudios del embarazo según la FDA*</i>	<i>Estudios en mujeres embarazadas y neonatos infectados con el VIH-1</i>	<i>Paso placentario (relación fármacológica recién nacido:madre)</i>	<i>Estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales</i>	<i>Estudios de teratogenicidad en animales</i>
Zidovudina (retrovir, ZDV)	C	Estudios fase I completados: embarazo: se administra después del primer trimestre; no se necesita cambio de dosis. Neonato: se administra las primeras seis semanas de vida; prolongó el aclaramiento y la vida media	Sí (humanos) (0.85)	Positivo (roedores, tumores epiteliales vaginales no invasivos); resultados contradictorios de estudios en roedores de carcinogenicidad transplacentaria	Positivo (roedores, dosis casi letales)†
Zalcitabina (HIVID, ddC)	C	No	Sí (rhesus) (0.30-0.50)	Positivo (roedores, linfomas tímicos)	Positivo (hidrocefalia en altas dosis maternas)
Didanosina (videx, ddI)	B	Fase I en desarrollo	Sí (humanos) (0.5)	Negativo (sin tumores, estudio en roedores del promedio de vida)	Negativo
Stavudina (zerit, d4T)	C	Fase I en desarrollo (en combinación con 3TC)	Sí (rhesus) (0.76)	Sin completar	Negativo (pero el calcio óseo esternal disminuye)
Lamivudina (epivir, 3TC)	C	Estudio fase I completado: embarazo: se administra después de la semana 37 de la gestación; no se necesita cambio de dosis. Neonato: se administra durante la primera semana de vida; prolongó el aclaramiento y la vida media	Sí (humanos) (1.0)	Negativo (sin tumores, estudio en roedores del promedio de vida)	Negativo
Nevirapina (viramune)	C	Estudio fase I completado Embarazo: se administra como dosis única en el parto únicamente; de alguna manera prolongó el aclaramiento y la vida media. Neonato: se administra como dosis única a la edad de tres días; prolongó el aclaramiento y la vida media	Sí (humanos) (1.0)	Sin completar	Negativo
Delavirdina (rescriptor)	C	No	Se desconoce	Sin completar	Positivo (roedores, defectos septales ventriculares)
Efavirenz (sustiva)	C	No	Sí (monos cinomolgus, ratas, conejos) (1.0)	Sin completar [monos cinomolgus; se administra en los días 20 a 150 de la gestación, con niveles similares a la exposición humana: 3/13 fetos con malformaciones (anencefalia, an/microftalmia; paladar hendido)]	Positiva
Indinavir (crivivan)	C	Fase I en desarrollo	Sí (ratas), "significativo" en ratas, pero bajo en conejos	Sin completar	Negativo (pero costillas extras en ratas)
Ritonavir (norvir)	B	Fase I en desarrollo	Sí (ratas) (feto pretérmino, 1.15; feto a término, 0.15-0.64). Datos preliminares, poco paso en humanos	Sin completar	Negativo (pero criptorquidia en ratas cuando se administra a dosis maternalmente tóxicas)
Saquinavir (fortovase-SGC)	B	Fase I a punto de iniciar	Desconocido	Sin completar	Negativo
Nelfinavir (viracept)	B	Fase I en desarrollo	Desconocido	Sin completar	Negativo

*categoría de embarazo según la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA): A, estudios adecuados y bien controlados de mujeres embarazadas fallan en demostrar riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (y no existe evidencia de riesgo durante los trimestres posteriores); B, estudios de reproducción animal fallan en demostrar riesgo para el feto y no se han efectuado estudios adecuados pero bien controlados de mujeres embarazadas; C, la seguridad en embarazos humanos no se ha determinado, estudios animales son positivos para riesgo fetal o no se han efectuado, y el fármaco no debe usarse a menos que el beneficio potencial rebase el riesgo potencial para el feto; D, evidencia positiva de riesgo fetal humano basada en datos de reacciones adversas de experiencias de investigación o de mercado, pero los beneficios potenciales con el uso del fármaco en mujeres embarazadas pueden ser aceptables a pesar de sus riesgos potenciales; X, estudios en animales o reportes de reacciones adversas han indicado que el riesgo asociado con el uso del fármaco para mujeres embarazadas rebasa claramente cualquier beneficio posible. †A pesar de que ciertos datos en roedores indican teratogenicidad potencial de ZDV cuando se administran dosis casi letales a roedoras preñadas, se dispone de datos humanos considerables que indican que el riesgo para el feto, si existe, es extremadamente pequeño cuando se administra a mujeres embarazadas más allá de la semana 14 de la gestación. Modificado de la referencia 10.

embarazo podría ser una estrategia preventiva para reducir la transmisión perinatal en sitios donde la malaria es endémica.

Un número de estudios han sugerido que la presencia de infecciones sexualmente transmitidas puede facilitar la transmisión del VIH vía heterosexual y perinatal.²⁶ En Rakai, Uganda se efectuó un estudio aleatorio, controlado, basado en la comunidad, de tratamiento de enfermedades de transmisión sexual. Se eligieron dosis únicas de azitromicina, ciprofloxacino o cefixima (en mujeres embarazadas), metronidazol y penicilina G benzatínica para proporcionar protección contra gonorrea, infecciones por *Chlamydia*, chancroides, sífilis y tricomoniasis y control a corto plazo de vaginosis bacteriana.²⁷ Se encontró que la intervención disminuyó exitosamente la tasa de enfermedades de transmisión sexual en la población de intervención en comparación con la control. Por desgracia, no se documentó disminución en la infección por el VIH transmitida vía sexual o perinatal.²⁸ Sin embargo, se observaron reducciones sustanciales de la morbilidad global en las madres y sus lactantes en el grupo de tratamiento.²⁹

Suplementación nutricional

En estudios transversales efectuados en África se ha mostrado que la deficiencia de vitamina A en mujeres infectadas con el VIH se asocia con un mayor riesgo de transmisión perinatal, aunque datos de Estados Unidos, donde la prevalencia de deficiencia de vitamina A es relativamente baja, son contradictorios.³⁰⁻³² La suplementación vitamínica podría disminuir la transmisión perinatal del VIH mediante diferentes mecanismos. La vitamina A estimula el sistema inmunitario y mantiene la integridad de las superficies de las mucosas; la deficiencia podría resultar en progresión inmunológica e incremento de la carga viral en la madre, rotura de la integridad placentaria y/o abrasiones en el tracto genital.³³ La deficiencia de vitamina A se ha asociado con mayores niveles de secreción del VIH en el tracto genital inferior y en la leche materna.^{34,35} La deficiencia de vitamina A y otros micronutrientes en la madre (por ejemplo zinc, folato) se han asociado con resultados adversos del nacimiento, tales como prematuridad, retardo en el crecimiento fetal y muerte;^{36,37} la prematuridad, el bajo peso al nacer y la anemia prenatal materna también se han asociado con la transmisión perinatal del VIH.³⁸

En Malawi, Sudáfrica, Tanzania y Zimbabwe se están realizando cuatro estudios aleatorios, controlados con placebo perinatales para determinar si la ad-

ministración de vitamina A y/o otros micronutrientes a mujeres embarazadas infectadas disminuirá la transmisión perinatal. Los datos acerca del efecto de la suplementación en el estado de la infección por el VIH en el lactante aún no son disponibles, pero los datos preliminares de resultados del embarazo de un estudio mostraron que la suplementación multivitamínica disminuyó significativamente la muerte fetal, el bajo peso al nacer, la prematuridad severa (< 34 semanas) y el bajo peso para la edad gestacional.³⁹ Asimismo, la suplementación multivitamínica se asoció con un incremento en las cuentas celulares de CD4, CD8 y CD3 en mujeres en el posparto. Si se encontrara que la suplementación disminuye la transmisión por el VIH, esto representaría una intervención de bajo costo que podría proporcionarse a todas las mujeres embarazadas sin importar el estado del VIH, y tendría beneficios en la salud adicionales no relacionados con el VIH para la madre y el hijo.

Intervenciones obstétricas

Las intervenciones que previenen la exposición del lactante a sangre y secreciones maternas infecciosas en el canal del parto durante el mismo pueden proporcionar alguna protección contra la transmisión. Tales intervenciones incluyen cesárea electiva, limpieza virucida vaginal durante el trabajo de parto y tratamiento antibiótico empírico para corioamnionitis. La cesárea previa al trabajo de parto también podría prevenir microtransfusiones materno-fetales que ocurren durante las contracciones uterinas.⁴⁰

Cesárea electiva

Recientemente se publicaron los resultados de un metanálisis de datos de pacientes individuales que incluyen información de 8,533 pares de madres e hijos de 15 cohortes internacionales prospectivas de mujeres que no amamantan a sus hijos.⁴¹ Después de ajustar para recibir tratamiento antirretroviral, el estado de la enfermedad en la madre y el peso al nacer del lactante, la cesárea electiva disminuyó la probabilidad de transmisión en aproximadamente 50% [razón de momios ajustada (RM), 0.43; IC 95%, 0.33-0.56]. La combinación de cesárea electiva y recibir ZDV durante los periodos anteparto, intraparto y neonatal redujo la transmisión en cerca de 85% en comparación con otras formas de parto y sin recibir antirretrovirales (RM ajustada, 0.13; IC 95%, 0.09-0.19).

Estos resultados coinciden con los hallazgos de un efecto protector de la cesárea electiva en un estudio

aleatorio efectuado en Europa.⁴² En este estudio, 4 de 133 lactantes (3%) nacidos por cesárea se infectaron, en comparación con 15 de 132 lactantes (10%) nacidos vía vaginal. En un estudio retrospectivo realizado en Francia, la cesárea electiva combinada con profilaxis con ZDV se asoció con una tasa de transmisión cinco veces menor que el parto vaginal o la cesárea de urgencia.⁴³

Sin embargo, la cesárea es cara, invasora y no es una intervención que pueda implantarse fácilmente en el mundo en vías de desarrollo. Asimismo, las mujeres embarazadas infectadas con el VIH que se someten a cesárea pueden tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones posoperatorias;^{44,45} estos estudios, sin embargo, no distinguieron entre cesárea electiva y de emergencia. Será importante determinar la tasa de morbilidad posparto en mujeres infectadas con el VIH que se someten a cesárea electiva, en quienes la profilaxis antibiótica puede proporcionarse de rutina.

En la actualidad el papel de la cesárea electiva en la prevención de transmisión perinatal es tema de debate. En mujeres en muy bajo riesgo de transmisión, la relación riesgo:beneficio para cesárea electiva puede ser muy diferente de aquellas en alto riesgo de transmisión. Será importante determinar si las mujeres con cargas virales bajas o indetectables tienen tal bajo riesgo de transmisión de manera que el beneficio adicional proporcionado por la cesárea electiva sería marginal.

Limpieza virucida vaginal

Se ha mostrado que el uso de microbicidas para limpiar el canal del parto antes del parto vaginal reduce el riesgo de sepsis neonatal por estreptococos del grupo B.⁴⁶ Un estudio clínico perinatal efectuado en Malawi evaluó el exudado vaginal con clorhexidina al 0.25% cada 4 h durante el trabajo de parto y la limpieza del lactante inmediatamente después del nacimiento. No se observó reducción global de la transmisión en comparación con la no intervención, pero se registró menor transmisión en el subgrupo de tratamiento que tenía > 4 h de rotura de membrana antes del parto.⁴⁷ La clorhexidina se asoció con disminuciones significativas en la tasa de sepsis/mortalidad y hospitalizaciones en el posparto temprano en el neonato y en la madre, así como con menor duración de la hospitalización.⁴⁸ Al igual que la suplementación vitamínica, la limpieza virucida vaginal proporciona una intervención barata que se administra fácilmente, no requiere prueba del VIH para su implantación y es una intervención de beneficio global potencial para mujeres infectadas y no

infectadas. Se planean otros estudios de esta intervención, incluyendo la evaluación de la seguridad y tolerabilidad de la limpieza vaginal con mayores concentraciones de clorhexidina.

Profilaxis de corioamnionitis

La corioamnionitis clínica y/o histológica se ha asociado con transmisión perinatal en varios estudios.^{38,49-51} En el protocolo perinatal 185 del PACTG de Estados Unidos, la corioamnionitis clínica se asoció con transmisión en análisis univariados; en análisis multivariados que controlaron los niveles de ARN del VIH, la corioamnionitis mantuvo una asociación limítrofe con la transmisión ($p = 0.06$).¹⁸ La prevalencia de corioamnionitis en el protocolo 185 del PACTG y otras poblaciones estadounidenses infectadas con el VIH fue baja (5%) en comparación con lo reportado en las cohortes africanas (10-26%), limitando la capacidad de detectar una asociación significativa de corioamnionitis con la transmisión.

La corioamnionitis se asoció con inflamación significativa y activación de células inmunes en la placenta y con roturas potenciales en la barrera placentaria, permitiendo el paso del virus o de linfocitos infectados de la madre al feto. Tales eventos podrían incrementar el riesgo de transmisión aun en mujeres con bajos niveles sanguíneos de VIH. En Malawi y Zambia se planea un estudio clínico controlado en el cual el tratamiento empírico para corioamnionitis con un ciclo corto de antibióticos se administra a embarazadas infectas en las semanas 20 a 24 de la gestación y nuevamente durante el parto, para evaluar si tal tratamiento reducirá la transmisión perinatal del VIH y la morbilidad y mortalidad del lactante.

TRANSMISIÓN A TRAVÉS DE LA LECHE MATERNA

La prevención de la transmisión perinatal del VIH a partir de la exposición a la leche materna es uno de los principales desafíos con los que actualmente se enfrentan los investigadores y los creadores de políticas públicas a nivel internacional. La investigación en la transmisión a través de la leche materna es particularmente crítica debido a los hallazgos de que la ZDV prenatal/intraparto en ciclos cortos reduce de manera significativa la transmisión perinatal del VIH en lugares donde las madres no amamantan a sus hijos. En muchos lugares los riesgos del no amamantamiento en la morbilidad y mortalidad del lactante necesitan sopesarse cuidadosamente contra los beneficios de

evitar la exposición al VIH y la posible transmisión durante la lactancia.

La transmisión del VIH a través de la leche materna puede ocurrir durante el periodo temprano de la lactancia (por ejemplo, el calostro/primer leche) así como en el periodo tardío de la misma. Diferenciar la transmisión intraparto de la transmisión a través de la leche materna en el posparto temprano ha sido difícil y la extensión de la transmisión que ocurre durante este periodo es indefinida. Varios investigadores han evaluado el riesgo de transmisión en el posparto tardío.⁵²⁻⁵⁶ En un análisis de más de 900 pares de madres e hijos de cuatro lugares en África, Leroy y col. estimaron que el riesgo global de transmisión a través de la leche materna después de los 2.5 meses de edad fue de 5% entre los lactantes amamantados nacidos de madres infectadas con el VIH.⁵⁴ El riesgo acumulativo de transmisión tardía incrementó con la duración de la lactancia materna, con un riesgo de 9.2% de transmisión tardía en lactantes amamantados a la edad de 36 meses.

En países en vías de desarrollo donde la lactancia materna es la norma, existe inquietud de que los lactantes potencialmente protegidos mediante intervenciones antirretrovirales periparto (tales como profilaxis con ZDV en ciclo corto) podrían, entonces, estar en riesgo de infección por el VIH a través de la lactancia materna. Por lo tanto, existe una crítica necesidad de efectuar estudios clínicos que valoren estrategias que pudieran disminuir el riesgo de transmisión durante la lactancia para las mujeres que eligen amamantar a sus hijos.

En respuesta a esta inquietud de salud pública, se han propuesto varios tipos de estudios de intervención durante la lactancia. Ejemplos específicos de estudios clínicos en desarrollo incluyen: un estudio de lactancia materna en comparación con el uso de fórmulas artificiales en Kenia, cuyos resultados se esperan en el futuro próximo; el uso de bajas dosis de antirretrovirales como profilaxis en lactantes durante los primeros seis meses de la lactancia materna; el uso de agentes inmunes pasivos (inmunoglobulina) o activos (vacuna VIH) para proteger a los lactantes durante los periodos del calostro/lactancia temprana y/o tardía; y destete temprano (a la edad de tres a seis meses).

Además de determinar los resultados de los estudios clínicos enfocados a la interrupción de la transmisión a través de la leche materna, existe una apremiante necesidad de realizar mayor investigación dirigida a la morbilidad y mortalidad asociadas con fórmulas sustitutas o destete temprano en países en vías de desarrollo. El estudio de este tema de la salud pública

debe efectuarse rápidamente para determinar el impacto de políticas que fomenten en las mujeres infectadas con el VIH en países en vías de desarrollo el uso de fórmulas sustitutas.

CONCLUSIONES

En los pasados cuatro años, un notable progreso se ha obtenido en la reducción de la transmisión perinatal a 5% o menos con profilaxis con ZDV en países industrializados. Con la implantación de la profilaxis con ZDV en curso corto y el desarrollo de nuevos regímenes profilácticos, menos complejos y caros, es de esperar que veamos una disminución más global de la transmisión perinatal en los siguientes cuatro años.

REFERENCIAS

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
2. Cooper RE, Nugent RP, Diaz C, *et al.* Asfter AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and the subsequent reduction in vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *J Infect Dis* 1996;174:1207-11.
3. Mayaux MJ, Teglas JP, Mandelbrot L, *et al.* Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus-1 transmission in France. *J Pediatr* 1997;131:857-62.
4. Forbes J, Burdge D, Money D. Impact of antiretroviral therapy (ART) on the outcome of infants born to HIV seropositive mothers in British Columbia, Canada. Fifth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: Chicago, February 1998 [abstract 248].
5. Centers for Disease Control. Administration to zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal transmission-Thailand, 1996-1998. *MMWR* 1998;47:151-4.
6. Mofenson L. Mother-child HIV-1 transmission: timing and determinants. *Obstet Gynecol Clinics N Am* 1997;24:759-84.
7. Fiscus S, Adimora AA, Schoenbach VJ, Wilfert C, Johnson VA, and the North Carolina Children's AIDS Network. Can zidovudine monotherapy continue to reduce perinatal HIV transmission: the North Carolina experience. XII International Conference on AIDS. Geneva, June 1998[abstract 33162].
8. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, *et al.* Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1409-14.
9. Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, *et al.* Efficacy of zidovudine and hyperimmune HIV immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 185. *J Infect Dis* 1999;179:567-75.
10. Centers for Disease Control. US Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs during pregnancy for maternal health and reduction of perinatal

- transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. *MMWR* 1998;47(RR-2):1-30.
11. Centers for Disease Control. Report of the NIH Panel to define principles of therapy of HIV infection and guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 1998;47(RR-5):1-82.
 12. Wilkinson D, Floyd K, Gilks CF. Antiretroviral drugs as a public health intervention for pregnant HIV-infected women in rural South Africa: an issue of cost-effectiveness and capacity. *AIDS* 1998;12:1675-82.
 13. Newell ML, Dabis F, Tolley K, Whynes D, for the Ghent International Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. Cost-effectiveness and cost-benefit in the prevention of mother-to child transmission of HIV in developing countries. *AIDS* 1998;12:1571-80.
 14. Centers for Disease Control. Case control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood-France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994. *MMWR* 1995;44:929-33.
 15. Centers for Disease Control. Success in implementing Public Health Service guidelines to reduce perinatal transmission of HIV-Louisiana, Michigan, New Jersey and South Carolina, 1993, 1995, 1996. *MMWR* 1998;47:688-91.
 16. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, *et al.* Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996;335:1621-9.
 17. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, *et al.* Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:773-80.
 18. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, *et al.* Risk factors for perinatal HIV transmission in HIV-infected women and infants receiving zidovudine prophylaxis *N Engl J Med* 1999; in press.
 19. Bardeguez A, Mofenson LM, Spino C, *et al.* Lack of clinical and immunologic disease progression with transient use of zidovudine (ZDV) to reduce perinatal HIV-1 transmission in PACTG 076. XII International Conference on AIDS. Geneva, June 1998 [abstract 12233].
 20. Culnane M, Fowler MG, Lee SS, *et al.* Late effects of *in utero* exposure to zidovudine among uninfected infants born to HIV-infected women. *JAMA* 1999;281:151-7.
 21. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, *et al.* Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS* 1998;12:F241-F247.
 22. Martin R, Boyer P, Hammill H, *et al.* Incidence of premature birth and neonatal respiratory disease in infants of HIV-positive mothers. *J Pediatr* 1997;131:851-6.
 23. Leroy V, Ladner J, Nyiraziraje M, *et al.* Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994. *AIDS* 1998;12:643-50.
 24. Bloland PB, Wirima JJ, Steketee RW, Chillma B, Highyower A, Breman JG. Maternal HIV infection and infant mortality in Malawi: evidence for increased mortality due to placental malaria infection. *AIDS* 1995;9:721-6.
 25. Steketee R, Nahlen B, Ayisi J, *et al.* Association between placental malaria infection and increased risk of mother-to-infant transmission of HIV-1 in western Kenya. XII International Conference on AIDS. Geneva, June 1998 [abstract 23268].
 26. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. *Lancet* 1998;351(suppl. III):5-7.
 27. Wawer MJ, Gary RH, Sewankambo NK, *et al.* A randomized, community trial of intensive sexually transmitted disease control for AIDS 1998;12:1211-25.
 28. Wawer MJ, Sewankambo NK, Serwadda D, *et al.* Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda: a randomized community trial. *Lancet* 1999;353:525-35.
 29. Gray RH, Kingozi G, Wabwire-Mangen F, *et al.* A randomized trial of STD control during pregnancy in Rakai, Uganda: impact on maternal and infant health. XII International Conference on AIDS. Geneva, June 1998 [abstract 23276].
 30. Semba RD, Moitti PG, Chiphangwi JD, *et al.* Maternal vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV-1. *Lancet* 1994;343:1593-97.
 31. Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, *et al.* Vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS* 1997;11:325-32.
 32. Burger H, Kovacs A, Weiser B, *et al.* Maternal serum vitamin A levels are not associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:321-6.
 33. Fawzi WW, Hunter DJ. Vitamins in HIV disease progression and vertical transmission. *Epidemiology* 1998;9:457-66.
 34. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha D, *et al.* Genital shedding of human immunodeficiency virus type 1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical or vaginal discharge, and severe vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1997;175:57-62.
 35. Nduati RW, John GC, Richardson BA, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1 infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1995;172:1461-8.
 36. Scholl TO, Hediger ML, Bendich A, Schall J, Smith WK, Krueger PM. Use of multivitamin/mineral supplements: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997;146:134-41.
 37. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998;339:313-20.
 38. St. Louis ME, Kamenga M, Brown C, *et al.* Risk of perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors. *JAMA* 1993;269:2853-9.
 39. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, *et al.* Randomized trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cells counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *Lancet* 1998;351:1477-82.
 40. Kaneda T, Shiraki K, Hirano K, Nagata I. Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr* 1997;130:730-5.
 41. The 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. *N Engl J Med* 1999;340:977-87.
 42. The European Mode of Delivery Collaboration. Effective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999;1035-9.
 43. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi, *et al.* Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998;280:55-60.

44. Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, *et al.* The incidence of complications after cesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995;9:913-7.
45. Bulterys M, Chao A, Dushimimana A, Saah A. Fatal complications after cesarean section in HIV-infected women. *AIDS* 1996;10:923-4.
46. Rouse DJ, Hauth JC, Andrews WW, Mills BB, Maher JE. Chlorhexidine vaginal irrigation for the prevention of periparturient infection: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:617-22.
47. Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, *et al.* The effect of a birth canal cleansing intervention to prevent perinatal HIV transmission. *Lancet* 1996;347:1647-50.
48. Taha TE, Biggar RJ, Broadhead RL, Mtimavalye LAR, *et al.* Effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *BMJ* 1997;315:216-9.
49. Temmerman M, Nyong'o AO, Fransen K, Coppens M, Piot P. Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:700-5.
50. Ladner J, Leroy V, Hoffman P, *et al.* Chorioamnionitis and pregnancy outcome in HIV-infected African women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:293-8.
51. Nair P, Alger L, Hines S, Seiden S, Hebel R, Johnson JP. Maternal and neonatal characteristics associated with HIV infection in infants of seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:298-302.
52. Bertolli J, St Louis ME, Simonds RJ, *et al.* Estimating the timing of mother-to child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1996;174:722-6.
53. Ekpini ER, Wiktor SZ, Satten FA, *et al.* Late post natal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet* 1997;349:1054-9.
54. Leroy V, Newell ML, Dabis F, *et al.* for the Ghent International Working Group on Mother-to-child Transmission of HIV. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1998;352:597-600.
55. Taha T, Miotti P, Kumwenda N. HIV infection due to breast feeding in a cohort of babies not infected at enrollment. XII International Conference on AIDS. Geneva, June 1998 [abstract 23270].
56. DeMartino M, Tovo PA, Tozzi AE, *et al.* HIV-1 transmission through breast-milk; appraisal of risk according to duration of feeding. *AIDS* 1992;6:991-7.
57. Mofenson LM. Antiretroviral therapy and interruption of HIV transmission. *Immunol Allergy Clinics N Am* 1998;18:441-63.

Factores de riesgo para la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 en mujeres tratadas con zidovudina

LYNNE M. MOFENSON, JOHN S. LAMBERT, E. RICHARD STIEHM Y COL. RISK FACTORS FOR PERINATAL TRANSMISSION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 IN WOMEN TREATED WITH ZIDOVUDINE. TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;341:385-93.

ANTECEDENTES

Los factores obstétricos y los relacionados con la madre y el lactante que se asocian con el riesgo de transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) se identificaron antes del uso amplio del tratamiento con zidovudina en mujeres embarazadas. Los factores de riesgo de transmisión cuando las mujeres y los lactantes reciben zidovudina no están bien caracterizados.

MÉTODOS

Examinamos los efectos de las características obstétricas y las relacionadas con la madre y el lactante y las variables virológicas e inmunológicas maternas en el riesgo de transmisión perinatal del VIH-1 entre 480

mujeres y sus hijos, todas ellas recibían zidovudina. Las mujeres y los lactantes estaban participando en un estudio fase 3 de inmunoprofilaxis pasiva para la prevención de transmisión perinatal.

RESULTADOS

En análisis univariados, el riesgo de transmisión perinatal se asoció con cada uno de los siguientes datos: cuentas disminuidas de linfocitos CD4+ en la madre al inicio; niveles reducidos de anticuerpos p24 VIH-1 en la madre al inicio y al momento del parto, títulos aumentados de VIH-1 en la madre al inicio y al momento del parto, incrementados niveles de ARN del VIH-1 en la madre al inicio y al momento del parto, y la presencia de corioamnionitis al momento del parto. En análisis multivariados, el único factor de riesgo

independiente fue el nivel de ARN del VIH-1 en la madre al inicio (razón de momios para la transmisión, aumento de 2.4 por cada logaritmo del número de copias; intervalo de confianza de 95%, 1.2 a 4.7; $p = 0.02$) y al momento del parto (razón de momios, 3.4; intervalo de confianza de 95%, 1.7 a 6.8; $p = 0.001$). No hubo transmisión perinatal del VIH-1 entre las 84 mujeres que tenían niveles del VIH-1 por debajo del límite de detección (500 copias por mL) al inicio ni en las 107 mujeres que tenían niveles indetectables al momento del parto.

CONCLUSIONES

Entre las mujeres embarazadas y sus hijos, todos tratados con zidovudina, el nivel de ARN plasmático del VIH-1 en la madre fue el mejor predictor del riesgo de transmisión perinatal del virus. El tratamiento antirretroviral que reduce el nivel de ARN del VIH-1 a menos de 500 copias por mL parece minimizar el riesgo de transmisión perinatal, así como mejorar la salud de la mujer.

Niveles maternos del ARN plasmático del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y el riesgo de transmisión perinatal

PATRICIA M. GARCIA, LESLIE A. KALISH, JANE PITT Y COL. MATERNAL LEVELS OF PLASMA HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 RNA AND THE RISK OF PERINATAL TRANSMISSION. TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;341:394-402.

ANTECEDENTES

La importancia de las concentraciones de ARN plasmático del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) en mujeres embarazadas en relación con los otros factores que se sabe influyen el riesgo de transmisión de infección a sus hijos no se ha definido por completo. Estudiamos la relación de las concentraciones maternas de ARN plasmático del VIH-1 con el riesgo de transmisión perinatal y el tiempo de transmisión.

MÉTODOS

Medimos el ARN plasmático del VIH-1 de manera serial en 552 mujeres con infección por el VIH-1 que tenían embarazos únicos. El estado de la infección en sus hijos se valoró mediante cultivo de sangre y se clasificó como temprano (si un cultivo de sangre obtenido en los primeros dos de vida era positivo) o tardío (si un cultivo de sangre obtenido en los primeros siete días de vida era negativo pero cultivos subsecuentes eran positivos). Las tasas de transmisión a varios niveles de ARN plasmático del VIH-1 en la madre se analizaron mediante pruebas de tendencia, con ajuste para covariables por estratificación y regresión logística.

RESULTADOS

Niveles crecientes de la media geométrica de ARN plasmático del VIH-1 se asociaron con aumento de las tasas de transmisión: la tasa fue de 0% entre las mujeres con menos de 1,000 copias por mL (0 de 57), de 16.6% entre las mujeres con 1,001 a 10,000 copias por mL (23 de 193), de 21.3% entre las mujeres con 10,001 a 50,000 copias por mL (39 de 183), de 30.9% entre mujeres con 50,001 a 100,000 copias por mL (17 de 54) y de 40.6% entre mujeres con más de 100,000 copias por mL (26 de 64, $p < 0.001$). El estado de tratamiento de una mujer se desconocía. La mayor tasa de transmisión fue entre mujeres cuyos niveles de ARN plasmático del VIH-1 excedían 100,000 copias por mL y quienes no habían recibido zidovudina (19 de 30 mujeres, 63.3%). Ni los mayores niveles de ARN del VIH-1 en una etapa temprana del embarazo ni los mayores niveles en una etapa tardía del mismo se asociaron con el tiempo de infección a los lactantes.

CONCLUSIONES

En mujeres embarazadas con infección por el VIH-1, el nivel de ARN plasmático del VIH-1 predice el riesgo pero no el tiempo de transmisión del VIH-1 a sus hijos.

Reducción del riesgo de transmisión del VIH de la madre al hijo mediante el ataque al virus

MARTHA F. ROGERS, NATHAN SHAFFER. REDUCING THE RISK OF MATERNAL-INFANT TRANSMISSION OF HIV BY ATTACKING THE VIRUS. TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;341:441-3.

Los hallazgos del protocolo 076 del Grupo de Estudios Clínicos en SIDA (ACTG)¹ abrió la puerta a un mayor esfuerzo por reducir la infección perinatal por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Hemos sido testigos de una disminución importante de más de 60% de la incidencia del SIDA en niños en Estados Unidos.² Recientemente, el régimen con zidovudina que se usó en el protocolo 076 del ACTG mostró reducir el riesgo de transmisión perinatal inclusive entre mujeres con enfermedad avanzada.³ Además, los resultados de estudios clínicos aleatorizados efectuados en el mundo en desarrollo y datos observacionales de Estados Unidos indican que regímenes antenatales más cortos,⁴⁻⁶ regímenes que inician al momento del parto,⁷ y tal vez incluso el tratamiento administrado sólo al recién nacido, más que a la madre antes del parto,⁸ son efectivos en reducir el riesgo de transmisión perinatal. Estos datos, junto con los de dos reportes^{9,10} en un número reciente del New England Journal of Medicine no sólo sugieren estrategias de intervención alternativas, sino también proporcionan información acerca de los mecanismos de transmisión del VIH de la madre al hijo.

La transmisión del VIH de la madre al hijo ocurre por uno de tres medios: transmisión intrauterina, intraparto o posparto a través de la leche materna. Cada medio tiene sus propios mecanismos, factores de riesgo e intervenciones. Para cada medio las características del huésped (la madre), del que recibe (el hijo) y del virus pueden contribuir a la probabilidad de transmisión. Las estrategias en uso o bajo estudio para reducir el riesgo de transmisión de la madre al hijo incluyen las siguientes, solas o en combinación: reducción del nivel plasmático viral materno mediante el uso de tratamiento antirretroviral o inmunológico; disminución de la exposición del niño a sangre y secreciones maternas (por ejemplo nacimiento por cesárea); tratamiento de padecimientos que pueden facilitar la transmisión (por ejemplo mediante el uso de antibióticos para corioamnionitis); reducción del nivel viral en secreciones genitales mediante el uso de agentes locales, tales como

clorhexidina; y tratamiento profiláctico del lactante con tratamiento antirretroviral o con globulina hiperinmune, anticuerpos monoclonales o vacuna VIH. Es probable que las prácticas obstétricas óptimas que prevengan nacimientos prematuros, rotura de membranas más de cuatro horas antes del parto y el uso innecesario de instrumentos durante el parto también reduzcan el riesgo de transmisión. La transmisión posparto puede prevenirse evitando la lactancia materna.

Los estudios de Mofenson y col.⁹ y García y col.¹⁰ proporcionan mayor evidencia de que uno de los predictores más fuertes de transmisión intrauterina e intraparto es el nivel plasmático materno de ARN viral. Estos dos ensayos se añaden a la evidencia de estudios en Tailandia de que el riesgo de transmisión incrementa con el nivel materno de ARN plasmático del VIH.^{11,12} Los estudios tailandeses encontraron que dos terceras partes del riesgo de transmisión se atribuyeron a altas concentraciones plasmáticas de ARN viral. En conjunto, estos estudios implican que el tratamiento que reduce al máximo el nivel viral materno puede ser una de las estrategias de intervención más efectivas.

Sin embargo, los datos también indican claramente que el riesgo de transmisión se determina por múltiples factores. En ocasiones la transmisión ocurrió aun a concentraciones plasmáticas bajas de ARN viral materno, y no hubo un umbral de viremia materna por arriba del cual siempre ocurriera la transmisión. De la misma manera, puede no haber un umbral por debajo del cual la transmisión nunca ocurra, aunque en estos dos estudios, como en los estudios de Tailandia,^{4,12} no se observó transmisión entre mujeres con niveles plasmáticos de ARN viral indetectables. Otros estudios han reportado transmisión por mujeres con niveles de ARN viral indetectables, y los límites de confianza superiores para las tasas de transmisión en mujeres con niveles muy bajos o indetectables en estudios reportados fueron entre 2.8⁹ y 5.1%.¹⁰

Estos reportes también implican que el manejo obstétrico que insiste en la prevención del nacimiento prematuro, del bajo peso al nacer, de la rotura de las membranas más de cuatro horas antes del parto y de la corioamnionitis pueden reducir aún más el riesgo de transmisión. Ningún estudio se diseñó para valorar el efecto protector de la cesárea, el cual se ha observado en otros estudios.¹³ Una pregunta clave que perdura es si existe algún efecto protector adicional del nacimiento por cesárea para mujeres que reciben combinación potente de tratamiento antirretroviral y tienen concentraciones de ARN plasmático viral muy bajas o indetectables.

El estudio 185 del ACTG³ no pudo determinar la eficacia de la globulina hiperinmune VIH para mujeres que no amamantaron a sus hijos y que además recibieron tratamiento antirretroviral, debido a que la tasa de transmisión perinatal en el grupo control fue demasiado baja. En países con pocos recursos, un interrogante aún sin contestar es si los cursos cortos de tratamiento antirretroviral periparto seguidos de inmunización pasiva con globulina hiperinmune VIH o inmunización activa de los lactantes con una vacuna VIH pueden proporcionar protección durante la lactancia para bebés alimentados del seno materno.

Ninguno de los dos estudios examinó el papel de los niveles virales en las secreciones genitales. Aunque éstos correlacionan con los niveles plasmáticos, un estudio encontró que las mujeres con altas cargas virales genitales están en mayor riesgo de transmisión perinatal que aquellas con niveles bajos después de hacer ajustes para niveles virales plasmáticos;¹⁴ este hallazgo sugiere que la estrategia de disminuir la carga viral en las secreciones genitales puede proporcionar protección adicional. Esta posibilidad debe examinarse más a fondo.

Como fue el caso del protocolo 076 del ACTG,¹ ningún estudio pudo determinar la importancia relativa de las dos estrategias utilizadas —reducción de niveles de ARN viral maternos y tratamiento profiláctico de los lactantes. El tratamiento profiláctico de los lactantes puede ser efectivo además de o incluso en ausencia de tratamiento materno. En un estudio observacional, Wade y col.⁸ encontraron una menor tasa de infección entre los lactantes tratados con zidovudina durante seis semanas, iniciando en las primeras 48 horas de vida, que entre los lactantes que no recibieron tal tratamiento (9.3 vs 26.6%). Recientemente, un estudio aleatorizado controlado con placebo en lactantes amamantados durante mucho tiempo demostró efica-

cia en 37% a las seis semanas posparto para un régimen de zidovudina y lamivudina que iniciaron con el tratamiento de la madre durante el trabajo de parto, seguido de una semana de tratamiento para la madre y su hijo.⁷ El estudio aleatorizado auspiciado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en Tailandia⁴ encontró que un régimen de zidovudina administrado sólo durante las últimas cuatro semanas del embarazo y el trabajo de parto (sin tratamiento para el lactante) tuvo 50% de eficacia. La tasa es menor que el 68% de eficacia en el protocolo 076 del ACTG, el cual incluyó tratamiento para madre e hijo. La menor eficacia en el estudio efectuado en Tailandia puede deberse a la falta de tratamiento profiláctico de lactantes o al régimen antenatal más corto.

Aún quedan varios interrogantes en relación con el tratamiento profiláctico de los lactantes. ¿Qué tan efectivo es para los lactantes de mujeres que no reciben tratamiento antenatal? ¿Qué eficacia adicional proporciona el tratamiento profiláctico a los lactantes cuando se administra junto con tratamiento antenatal? ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento? ¿Cuánto tiempo después del nacimiento debe iniciarse el tratamiento profiláctico? ¿Cuál es el fármaco más efectivo?

En Estados Unidos, las estrategias actuales recomendadas para reducir la transmisión perinatal del VIH incluyen asesoramiento y prueba del VIH voluntarios en mujeres embarazadas; el tratamiento con zidovudina, administrado a mujeres infectadas antenatalmente y durante el periodo intraparto y a sus hijos; manejo obstétrico que intenta minimizar la exposición de los lactantes a sangre y secreciones genitales maternas; y evitar la lactancia materna. También se ha recomendado que la elección del tratamiento antirretroviral para la mujer embarazada debe basarse en las mismas consideraciones usadas para mujeres que no están embarazadas, con discusión de los riesgos y beneficios conocidos y desconocidos de tal tratamiento durante el embarazo. Existen estudios que sugieren fuertemente que una reducción máxima de los niveles virales plasmáticos maternos disminuirá aún más el riesgo de transmisión perinatal, además de prolongar la supervivencia de la madre. Sin embargo, se necesita una discusión cuidadosa de los riesgos y beneficios, ya que poco se sabe acerca de la seguridad de muchos fármacos antirretrovirales durante el embarazo. Además, los niños expuestos no se han seguido durante el tiempo suficiente para que los riesgos a largo plazo se evalúen por completo.

El éxito de las intervenciones perinatales ha conducido a muchos a considerar la eliminación de la infección por el VIH en los niños como una meta en Estados Unidos. Aunque esta meta puede ser teóricamente posible con las estrategias actuales, aún quedan muchos desafíos de la salud pública. Estos desafíos incluyen asegurar la disponibilidad de la atención prenatal para poblaciones de alto riesgo, tales como mujeres con abuso de drogas y adolescentes; hacer del estudio del VIH en todas las mujeres embarazadas el estándar de atención; vigilancia y evaluación del efecto de resistencia a fármacos antirretrovirales; dirigir los efectos tóxicos potenciales de los regímenes antirretrovirales, y mejorar el apego a los complejos esquemas de tratamiento. Al mismo tiempo, la atención y el apoyo también deben enfocarse en aplicar lo que hemos aprendido hasta ahora en los países en desarrollo. Aunque nuestro entendimiento de los factores de riesgo para la transmisión perinatal del VIH continúa avanzando, los esfuerzos para reducir la transmisión perinatal del VIH en países en desarrollo, donde la necesidad y los desafíos son aún mayores, apenas comienzan.

REFERENCIAS

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al.* reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
2. Lindegren ML, Byers RJ, Thomas P, *et al.* The perinatal HIV/AIDS epidemic in the United States: success in reducing perinatal transmission. *JAMA* (in press).
3. Stiehlm ER, Lambert J, Mofenson LM, *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. *J Infect Dis* 1999;179:567-75.
4. Shaffer N, Chuanchowong R, Mock PA, *et al.* Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:773-80.
5. Wiktor SZ, Ekpin E, Karon JM, *et al.* Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:781-5.
6. Dabis F, Msellati P, Meda N, *et al.* 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. *Lancet* 1999;353:786-92.
7. Saba J. The results of the PETRA intervention trial to prevent perinatal transmission in subSaharan Africa. Presented at the Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, January 31-February 4, 1999.
8. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, *et al.* Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1409-14.
9. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehlm ER, *et al.* Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999;341:385-93.
10. García PM, Kalish LA, Pitt J, *et al.* Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med* 1999;341:394-402.
11. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, *et al.* Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. *AIDS* 1999;13:407-14.
12. Shaffer N, Roongpisuthipong A, Siriwasin W, *et al.* Maternal virus load and perinatal human immunodeficiency virus type 1 subtype E transmission, Thailand. *J Infect Dis* 1999;179:590-9.
13. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a metaanalysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999;340:977-87.
14. Chuchoowong R, Shaffer N, Siriwasin W, *et al.* High cervicovaginal HIV-1 levels increase risk of perinatal transmission and can be reduced by a short course of antenatal zidovudine. *J Infect Dis* (in press).

Curso corto de zidovudina para la prevención de la infección perinatal

LYNNE M. MOFENSON. SHORT-COURSE ZIDOVUDINE FOR PREVENTION OF PERINATAL INFECTION.
 TRADUCIDO DE THE LANCET 1999;353:766-7.

La prevención de la transmisión perinatal del VIH-1 se volvió una realidad en 1994, cuando el protocolo 076 del Grupo de Estudios Clínicos Pediátricos en SIDA (PACTG) mostró que un régimen de seis

semanas de zidovudina (ZDV), administrado a la madre durante el embarazo y el trabajo de parto y posteriormente al neonato durante seis semanas redujo las tasas de transmisión en cerca de 70%

Cuadro 1. Régimen de zidovudina para la prevención de la transmisión perinatal del VIH-1

<i>Estudio</i>	<i>Anteparto</i>	<i>Intraparto</i>	<i>Posparto</i>		<i>Eficacia relativa</i>	<i>Lactancia materna</i>
			<i>Mujer</i>	<i>Lactante</i>		
PACTG 076	100 mg vía oral cinco veces al día iniciando en las semanas 14 a 34 de la gestación	2.0 mg/kg en infusión IV durante 1 h, seguidos de infusión continua de 1.0 mg kg ⁻¹ h ⁻¹	No	2 mg/kg vía oral cada 6 h durante seis semanas	68% (para el estado de la infección a la edad de 18 meses)	No
Tailandia	300 mg vía oral dos veces al día iniciando en la semana 36 de la gestación	300 mg vía oral cada 3 h	No	No	50% (para el estado de la infección a la edad de seis meses)	No
Costa de Marfil	300 mg vía oral dos veces al día iniciando en la semana 36 de la gestación	300 mg vía oral cada 3 h	No	No	37% (para el estado de la infección a la edad de tres meses)	Sí
Costa de Marfil/ Burkina Faso	300 mg vía oral dos veces al día iniciando en las semanas 36 a 38 de la gestación	600 mg vía oral al inicio del trabajo de parto	300 mg vía oral dos veces al día durante una semana	No	38% (para el estado de la infección a la edad de seis meses)	Sí

(cuadro 1).¹ Con la adopción de este régimen en Estados Unidos y Europa, las tasas de transmisión perinatal han declinado a 6% o menos.² Se han reportado tasas de transmisión de 2% cuando la profilaxis con ZDV se combina con cesárea electiva.²

En términos absolutos, el impacto de la prevención de la transmisión perinatal será mayor en los países en vías de desarrollo que en los industrializados. En los países occidentales, la seroprevalencia del VIH-1 entre mujeres en edad reproductiva es generalmente menor del 1%,³ mientras que en países en vías de desarrollo la seroprevalencia entre

mujeres embarazadas puede ser hasta de 32%,⁴ y diariamente nacen 1,600 niños infectados. Lancet reporta un curso corto de ZDV administrada vía oral antenatalmente y durante el trabajo de parto a mujeres que no amamantan a sus hijos en Tailandia, informa también del mismo régimen de mujeres que amamantan a sus hijos en Costa de Marfil y de un régimen similar que incluyó tratamiento posparto para la madre durante una semana en Costa de Marfil y Burkina Faso (estudio DITRAME). Debido a que ambos estudios africanos se suspendieron prematuramente a la luz de los resultados del estudio tailandés, su poder para dirigir de forma defini-

tiva la eficacia de la ZDV en las mujeres que amamantan a sus hijos es limitada. Sin embargo, sus hallazgos son notablemente consistentes entre sí y la reducción de la tasa de transmisión del VIH-1 en el grupo de ZDV en el estudio DITRAME continuó siendo estadísticamente significativa a los seis meses. Si la eficacia disminuye con la lactancia materna continua tendrá que determinarse con mayor seguimiento de los niños en los estudios, pero los datos del DITRAME sugieren que tal disminución es improbable.

Con estas advertencias, pueden hacerse varias conclusiones. Primero, la eficacia de la profilaxis con curso corto de ZDV es claramente inferior entre los bebés amamantados que entre los no amamantados y se necesitan estudios adicionales para identificar medidas para disminuir aún más la transmisión entre niños amamantados. Segundo, un tratamiento para la madre con ZDV durante una semana después del parto parece no proporcionar protección adicional. El riesgo de la adquisición posparto de la infección fue mayor entre las edades de 8 y 45 días, después de finalizar el curso posparto de ZDV, lo cual sugiere el posible valor de una estrategia enfocada a una medida profiláctica en este periodo junto con el destete temprano. Tercero, en África, aun con estos regímenes simplificados hubo dificultades logísticas con el asesoramiento y la prueba del VIH-1 y con la administración del fármaco durante el trabajo de parto.

Mientras que se están realizando estudios para identificar medidas preventivas aún más simples y más costo-efectivas, debe volcarse la atención hacia la implantación de estos regímenes que han probado ser efectivos en naciones en vías de desarrollo. La prevención de la transmisión perinatal debe ser vista en el contexto del fortalecimiento y expansión de la infraestructura y capacidad de los servicios de salud prestados a madres e hijos. Los países deben valorar sus necesidades de recursos, así como las barreras para la implantación de programas para prevenir la transmisión perinatal del VIH-1.

¿Qué se requiere para implantar estos regímenes profilácticos de curso corto? Primero, la atención prenatal debe ser disponible y accesible. Sin embargo, de forma global, 32% de las mujeres no reciben atención prenatal.⁵ Segundo, una mujer debe saber su estado del VIH-1, de manera que debe haber servicios de asesoramiento y prueba del VIH-1 y que la mujer acepte someterse a la prueba y regrese por

los resultados. Datos de 13 sitios en países en vías de desarrollo indican que la aceptación de la prueba es generalmente alta.⁶ Sin embargo, el porcentaje de mujeres que regresan por los resultados varió de manera más amplia y fue menor entre las mujeres VIH-1 positivas. En los dos estudios africanos reportados aquí, aunque 74 a 84% de las mujeres embarazadas aceptaron someterse a prueba, sólo 59 a 61% de las mujeres infectadas regresaron por los resultados. Se necesita investigar por qué las mujeres se rehúsan a someterse a la prueba del VIH-1 y no regresan por los resultados, así como valorar el uso de algoritmos de prueba del VIH-1.^{7,8}

Una vez que la mujer conoce su estado del VIH-1, debe recibir ZDV y apegarse al régimen. Aunque la ZDV en ciclo corto es más barata que el régimen del protocolo 076 del PACTG (cerca de 50 vs 800 dólares), su costo aún es prohibitivo para muchos países en vías de desarrollo. Además de los costos, quienes establecen las políticas necesitan saber la extensión precisa de la infección perinatal en su país, el impacto socioeconómico a largo plazo de no prevenir tal infección y los beneficios adicionales que pueden ganarse con el fortalecimiento de los servicios de salud para las madres y sus hijos. Se necesitan formas innovadoras para proporcionar ZDV a bajo costo, incluyendo reducciones en los precios del fármaco para los países en desarrollo y colaboraciones industriales internacionales, similares a los programas de inmunización en la niñez. La UNAIDS está fundando crear programas piloto de prevención en varios países en desarrollo.

Para asegurar la administración intraparto de ZDV, el parto debe ser asistido por un médico obstetra. Sin embargo, en todo el mundo, 43% de las mujeres dan a luz sin un obstetra.⁵ Aunque el apego a la parte prenatal del régimen de ZDV fue alto en los tres estudios, en el estudio DITRAME, 40% de las mujeres no llegaron a la clínica para el parto y en el estudio de Costa de Marfil, 12% no llegó a la clínica y 51% parió en la primera hora después de llegar. Por el contrario, 90% de las dosis intraparto se administraron en el estudio tailandés. Esta discrepancia probablemente refleje diferencias en organización y accesibilidad de servicios obstétricos.

Para prevenir la transmisión posparto, debe haber una estrategia segura y efectiva para reducir el riesgo sustancial de transmisión del VIH-1 a través de la leche materna.⁹ Sin embargo, los efectos del uso de sustitutos de leche en la morbilidad y mortalidad en general del lactante deben sopesarse contra

el beneficio de evitar la transmisión del VIH-1. El hallazgo de que la alimentación con fórmula no condujo a exceso de morbilidad o mortalidad en los lactantes en Durban, Sudáfrica¹⁰ puede no ser así en África rural. Cualquier programa que introduzca sustitutos de la leche materna o destete temprano para mujeres infectadas con el VIH-1 en países en desarrollo debe incluir la valoración de las consecuencias en la salud para los lactantes y de las consecuencias sociales para las mujeres.

El hallazgo de que la eficacia de la profilaxis con ZDV de curso corto se sostiene a una extensión razonable en mujeres que amamantan a sus hijos en los estudios africanos es importante para las naciones en desarrollo, donde las mujeres infectadas con el VIH-1 continúan amamantando a sus hijos a causa de la falta de alternativas seguras o debido a la preocupación de ser señaladas como infectadas por el VIH-1 y estigmatizadas si no amamantan a sus hijos. La idea de que el beneficio de la ZDV puede perderse completamente con la transmisión posnatal del VIH-1 a través de la leche materna, o de que el rebote potencial en la carga viral sanguínea después del cese de ZDV puede promover la transmisión a través de la leche materna, no se ha comprobado por el estudio DITRAME —el riesgo creciente de infección posnatal después de los seis meses de edad fue consistentemente menor en el grupo de ZDV que en el placebo.

Intervenciones simples y más globalmente aplicables, tales como limpieza vaginal durante el trabajo de parto y la suplementación con vitaminas o micronutrientes, también se están investigando. Reportes iniciales de dos estudios no indicaron reducciones en la transmisión perinatal del VIH-1.^{11,12} Sin embargo, estas medidas disminuyeron significativamente la morbilidad y mortalidad en la madre y el lactante.^{13,14} Hallazgos similares se han reportado en mujeres no infectadas.^{15,16} Estas intervenciones baratas y simples deben considerarse para su implantación universal en naciones en desarrollo, ya que proporcionan beneficios en la salud sin importar el estado del VIH-1.

Los beneficios en la mortalidad y morbilidad maternas que pueden aumentar con la reducción de las tasas de transmisión perinatal del VIH-1 son elocuentemente discutidas por Wendy Graham y Marie-Louise Newell. También habrá beneficios en términos de la salud del lactante. Las herramientas para reducir las tasas de transmisión están disponibles. Se necesita voluntad política para usarlas.

REFERENCIAS

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
2. Mofenson LM, Fowler MG. Interruption of materno-fetal transmission. *AIDS* (in press).
3. Davis SF, Rosen DH, Stienberg S, Wortley PM, Karon JM, Gwinn M. Trends in HIV-1 prevalence among childbearing women in the United States, 1989-1994. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 1998;19:158-64.
4. Taha TE, Dallabetta GA, Hoover DR, *et al.* Trends of HIV-1 and sexually transmitted diseases among pregnant and postpartum women in urban Malawi. *AIDS* 1998;12:197-203.
5. World Health Organization. Coverage of maternal care: a listing of available information, 4th ed. Geneva: WHO, 1997.
6. Cartoux M, Meda N, Van de Perre P, *et al.* Acceptability of voluntary international survey. *AIDS* 1998;12:2489-93.
7. Cartoux M, Msellati P, Meda N, *et al.* Attitude of pregnant women toward HIV testing in Abidjan, Côte d'Ivoire and Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. *AIDS* 1998;12:2337-44.
8. Downing RG, Otten RA, Marum E, *et al.* Optimizing the delivery of HIV counseling and testing services: the Uganda experience using rapid HIV-1 antibody test algorithms. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 1998;18:384-88.
9. Leroy V, Newell ML, Dabis F, *et al.* International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1998;352:597-600.
10. Bobat R, Moodley D, Coutoudis A, Coovadia H. Breastfeeding by HIV-1 infected women and outcome in their infants: a cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 1997;11:1627-33.
11. Bigger RJ, Miotti PG, Taha TE, *et al.* Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV-1 transmission. *Lancet* 1996;347:1647-50.
12. Semba R. Nutritional interventions: vitamin A and breastfeeding. III International Symposium: Global Strategies to Prevent Perinatal HIV-1 Transmission. Valencia, Spain, Nov 9-10, 1998.
13. Taha TE, Biggar RJ, Broadhead RL, *et al.* Effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *BMJ* 1997;315:216-9.
14. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, *et al.* Randomised trial of effects of vitamin supplementation on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *Lancet* 1998;351:1477-82.
15. Scholl TO, Hediger ML, Bendich A, Schall J, Smith WK, Krueger PM. Use of multivitamin/mineral supplements: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997;146:134-41.
16. Rouse DJ, Hauth JC, Andrews WWW, Mills BB, Maher JE. Chlorhexidine vaginal irrigation for the prevention of peripartur infection: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:617-22.

Curso corto de zidovudina oral para la prevención de la transmisión madre-hijo del VIH-1 en Abidjan, Costa de Marfil: estudio aleatorizado

STEFAN Z. WIKTOR, EHOUNOU EKPINI, JOHN M. KARON, *ET AL.* SHORT-COURSE ORAL ZIDOVUDINE FOR PREVENTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV-1 IN ABIDJAN, CÔTE D'IVOIRE: A RANDOMISED TRIAL. TRADUCIDO DE THE LANCET 1999;353:781.

ANTECEDENTES

En África, el riesgo de transmisión madre a hijo de la infección por el VIH-1 es alto. El curso corto de zidovudina oral perinatal puede disminuir el índice de transmisión. Evaluamos la seguridad y eficacia de tal régimen entre mujeres VIH-1 seropositivas que amamantan a sus hijos en Abidjan, Costa de Marfil.

MÉTODOS

De abril de 1996 a febrero de 1998 todas las mujeres embarazadas VIH-1 seropositivas que asistieron a una clínica prenatal pública en Abidjan se incluyeron en el estudio en la semana 36 de la gestación y se asignaron aleatoriamente para recibir placebo o zidovudina (tabletas de 300 mg), una tableta dos veces al día antes de que iniciara el trabajo de parto, una tableta al inicio del trabajo de parto y una cada tres horas hasta el nacimiento. Utilizamos PCR del ADN del VIH-1 para probar el estado de infección de los bebés en el momento del nacimiento, a las cuatro semanas y a los tres meses. Detuvimos el estudio el 18 de febrero de 1998, cuando estuvieron disponibles los resultados de una investigación en Bangkok, Tailandia, en la cual se usó el mismo régimen en una población no alimentada al seno materno.

HALLAZGOS

Se reclutaron 280 mujeres (140 en cada grupo). La duración promedio del régimen prenatal fue de 27 días (rango 1-80) y la duración promedio del trabajo de parto fue de 7.5 horas. El tratamiento fue bien tolerado sin deserciones debidas a eventos adversos. Todos los bebés fueron amamantados. Entre los niños con estado infeccioso conocido a los tres meses de edad, 30 (26.1%) de 115 bebés en el grupo placebo y 19 (16.5%) de 115 del grupo de zidovudina se identificaron como infectados con el VIH-1. El riesgo estimado de transmisión del VIH-1 en los grupos de placebo y zidovudina fue de 21.7 y 12.2% ($p = 0.05$) a las cuatro semanas, y de 24.9 y 15.7% ($p = 0.07$) a los tres meses. La eficacia fue de 44% (95% IC -1 a 69) a las cuatro semanas de vida y de 37% (-5 a 63) a los tres meses.

INTERPRETACIÓN

El ciclo corto de zidovudina oral fue seguro, bien tolerado y disminuyó la transmisión madre a hijo del VIH-1 a los tres meses de vida. Se necesitarán esfuerzos sustanciales para asegurar la implantación amplia de tal régimen.

Curso corto de zidovudina para prevenir la transmisión perinatal del VIH-1 en Bangkok, Tailandia: estudio controlado aleatorizado

NATHAN SHAFFER, RUTT CHUACHOOWONG, PHILIP A. MOCK, *ET AL.* SHORT-COURSE ZIDOVUDINE FOR PERINATAL HIV-1 TRANSMISSION IN BANGKOK, THAILAND: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. TRADUCIDO DE THE LANCET 1999;353:773.

ANTECEDENTES

Muchos países en desarrollo no han implantado el régimen de zidovudina 076 del Grupo de Estudios Clínicos en SIDA para la prevención de la transmisión perinatal del VIH-1 debido a su complejidad y costo. Investigamos la seguridad y eficacia de un curso corto de zidovudina oral administrado durante el último periodo del embarazo y el trabajo de parto.

MÉTODOS

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, mujeres embarazadas infectadas con el VIH-1 en dos hospitales de Bangkok se asignaron por medio de un sorteo a recibir placebo o una tableta de zidovudina 300 mg dos veces al día a partir de la semana 36 de la gestación y cada tres horas desde el inicio del trabajo de parto hasta el nacimiento. A las madres se les dio fórmula para el lactante y se les pidió que no amamantaran. El principal resultado medido fue el estado de la infección por el VIH-1 de los bebés, probado con PCR de ADN del VIH-1 al momento del nacimiento, a los dos y a los seis meses. Medimos las concentraciones virales plasmáticas de la madre mediante PCR del ARN.

HALLAZGOS

Entre mayo de 1996 y diciembre de 1997, 397 mujeres se

asignaron aleatoriamente; 393 dieron a luz a 395 bebés. La duración promedio del tratamiento prenatal fue de 25 días y el promedio del número de dosis durante el trabajo de parto fue de 3. Noventa y nueve por ciento de las mujeres tomaron al menos 90% de las dosis prenatales programadas. Los efectos adversos fueron similares en los grupos de estudio. De 392 bebés con al menos una prueba de PCR, 55 fueron positivos: 18 en el grupo de zidovudina y 37 en el grupo placebo. Los riesgos de transmisión estimados fueron de 9.4% (IC 95% 5.2-13.5) en el grupo de zidovudina y de 18.9% (13.2-24.2) en el grupo placebo ($p = 0.006$; eficacia 50.1% [15.4-70.6]). Entre el reclutamiento y el parto, las mujeres del grupo de zidovudina tuvieron una disminución promedio de la carga viral de 0.56 log. Aproximadamente 80% del efecto del tratamiento se explicó por la disminución de las concentraciones virales maternas al momento del parto.

INTERPRETACIÓN

Un ciclo corto de zidovudina oral dos veces al día fue seguro y bien tolerado y, en ausencia de la alimentación al seno materno, puede disminuir a la mitad el riesgo de la transmisión madre a hijo del VIH-1. Este régimen podría prevenir muchas infecciones por el VIH-1 durante el embarazo y el trabajo de parto en los países menos desarrollados incapaces de implantar el régimen 076 completo.

Eficacia, tolerancia y aceptación a seis meses de un régimen corto de zidovudina oral para reducir la transmisión vertical del VIH en niños amamantados en Costa de Marfil y Burkina Faso: estudio multicéntrico controlado con placebo doble ciego

FRANÇOIS DABIS, PHILIPPE MSELLATI, NICOLAS MEDA, *ET AL* DEL GRUPO DE ESTUDIO DITRAME. 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. *TRADUCIDO DE THE LANCET* 1999;353:786.

MÉTODOS

Se realizó un estudio aleatorio doble ciego controlado con placebo en clínicas públicas de Abidjan, Costa de

Marfil y Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. Las participantes elegidas fueron mujeres mayores de 18 años de edad con diagnóstico confirmado de infección por el VIH-1 y embarazo de 36 a 38 semanas, que hubieran

consentido por escrito. Los criterios de exclusión fueron: anemia severa, neutropenia, funcionamiento anormal del hígado y enfermedad drepanocítica. Las mujeres se distribuyeron aleatoriamente para recibir zidovudina (n = 214; 300 mg dos veces al día hasta el trabajo de parto, 600 mg al iniciarlo y 300 mg dos veces al día durante siete días después del parto) o placebo (n = 217). El principal resultado fue el diagnóstico de la infección por el VIH-1 en el recién nacido con base en pruebas de PCR de ADN secuencial en los días 1 a 8, 45, 90 y 180. Comparamos la probabilidad de infección a una edad determinada en los dos grupos. Los análisis fueron de intención a tratar.

HALLAZGOS

Las mujeres se eligieron de septiembre de 1995 a febrero de 1998, cuando se interrumpió el reclutamiento al grupo placebo. El análisis se basó en 421 mujeres y 400 recién nacidos vivos. Las características demográficas, clínicas y de laboratorio basales fueron similares en ambos grupos. La probabilidad Kaplan-Meier de infección por el VIH en el recién nacido a los

seis meses fue de 18% en el grupo de zidovudina (n = 192) y de 27.5% en el grupo placebo (n = 197; eficacia relativa de 0.38 [IC 95% 0.05 - 0.60]; $p = 0.027$). Los ajustes para el centro, el periodo de reclutamiento, la forma de nacimiento, la cuenta materna de células CD4, la duración del trabajo de parto, la rotura prolongada de membranas y la duración de la alimentación al seno materno no cambiaron el efecto del tratamiento. La proporción de mujeres que tomaron más del 80% de la dosis máxima planeada fue de 75% antes del parto, de 81% durante el trabajo de parto y de 83% después del mismo, sin diferencias estadísticas entre los grupos. No se reportaron episodios biológicos o clínicos adversos mayores entre las mujeres y los niños del grupo de zidovudina.

INTERPRETACIÓN

Un ciclo corto de zidovudina oral administrado durante el periparto es bien aceptado y bien tolerado, y proporciona una reducción del 38% de la transmisión vertical temprana de la infección por el VIH-1 a pesar de la alimentación al seno materno.

Eficacia de la zidovudina y la inmunoglobulina hiperinmune del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) para reducir la transmisión perinatal del VIH en mujeres infectadas y con enfermedad avanzada: resultados del protocolo 185 del Grupo de Estudios Clínicos Pediátricos en SIDA

E. RICHARD STIEHM, JOHN S. LAMBERT, LYNNE M. MOFENSON Y COL. 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.

TRADUCIDO DE THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES 1999;179:567-75.

El protocolo 185 del Grupo de Estudios Clínicos Pediátricos en SIDA evaluó si la zidovudina (ZDV) combinada con infusiones de inmunoglobulina hiperinmune del virus de la inmunodeficiencia humana (IGVIH) administradas mensualmente durante el embarazo y al neonato al momento de nacer disminuiría significativamente la transmisión perinatal del VIH en compara-

ción con el tratamiento con ZDV e inmunoglobulina intravenosa (IMIV) sin anticuerpos VIH. Los sujetos tenían cuentas celulares CD4 iniciales $\leq 500/\mu\text{L}$ (22% tenía cuentas $< 200/\mu\text{L}$) y requirieron ZDV para la salud materna (24% recibió ZDV antes del embarazo). La transmisión se asoció con bajas cuentas celulares CD4 en la madre al inicio (razón de momios, 1.58 para

una disminución de 100 células; $p = .005$; 10.0 vs 3.6% de transmisión para una cuenta < 200 vs $\geq 200/\mu\text{L}$), pero no con el tiempo de inicio de la ZDV (5.6 vs 4.8% si iniciaba antes vs durante el embarazo; $p = .75$). La tasa de transmisión Kaplan-Meier para quienes recibieron IGVIH fue de 4.1% (intervalo de confianza 95%, 1.5-6.7%) y para quienes recibieron IGIV fue de

6.0% (2.8-9.1%) ($p = .36$). La transmisión inesperadamente baja confirmó que la profilaxis con ZDV es altamente efectiva, aun para mujeres con enfermedad avanzada por el VIH y tratamiento previo con ZDV, aunque limitó la capacidad del estudio para determinar si la inmunización pasiva disminuye la transmisión perinatal.

Dosis única de nevirapina comparada con zidovudina, intraparto y neonatal, para prevenir la transmisión madre-hijo del VIH-1 en Kampala, Uganda: ensayo aleatorizado HIVNET 012

LAURA A. GUAY, PHILIPPA MUSOKE, THOMAS FLEMING Y COL. THE INTRAPARTUM AND NEONATAL SINGLE-DOSE NEVIRAPINE COMPARED WITH ZIDOVUDINE FOR PREVENTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV-1 IN KAMPALA, UGANDA: HIVNET 012 RANDOMISED TRIAL. TRADUCIDO DE THE LANCET 1999;354:795-802.

ANTECEDENTES

El protocolo HIVNET 012 originalmente se diseñó como un estudio controlado con placebo doble ciego aleatorio de fase III que incluiría a 1,500 personas, para determinar la seguridad y eficacia de la zidovudina (ZDV) oral y de la nevirapina (NVP) oral en la prevención de la transmisión vertical de la infección por el VIH-1 en mujeres embarazadas y sus hijos en Uganda. Sin embargo, después del anuncio de los resultados del estudio tailandés con ZDV auspiciado por los CDC en febrero de 1998, el grupo placebo se suspendió después de que 49 mujeres incluidas en el estudio habían dado a luz. Posterior a la aprobación de la Oficina de Análisis Institucional en Uganda y Estados Unidos, continuó el reclutamiento aleatorio en los dos grupos activos para proporcionar información en la selección del más promisorio de los dos grupos activos para inclusión en un protocolo revisado con un grupo control adecuado.

MÉTODOS

Las pacientes elegibles fueron mujeres embarazadas infectadas con el VIH en Uganda (a las 36 semanas de gestación) que no hubieran recibido tratamiento antiviral durante el embarazo. El tamaño de la mues-

tra blanco fue de 556 mujeres (500 pares de madres e hijos completamente evaluables de madre e hijo) en los dos grupos activos; esto se decidió así para proporcionar, al menos, 80% de probabilidad de elegir correctamente la NVP como el grupo activo más promisorio para inclusión en el protocolo revisado si la NVP en verdad era al menos equivalente a la ZDV en términos de la tasa de transmisión del VIH. Las mujeres se distribuyeron aleatoriamente para recibir NVP (dosis de 200 mg vía oral durante el trabajo de parto y 2 mg/kg para sus hijos en las primeras 72 horas de vida) o ZDV (600 mg vía oral más 300 mg cada 3 h durante el trabajo de parto y 4 mg/kg vía oral dos veces al día a sus hijos durante siete días después del nacimiento). Los principales eventos medidos fueron la tasa de infección por el VIH y la supervivencia libre del VIH a las 6 a 8 y a las 14 a 16 semanas de edad. Los recién nacidos se definieron como infectados por el VIH con base en un análisis cualitativo positivo del ARN del VIH (análisis Roche AMPLICOR) que se confirmó mediante un análisis cuantitativo del ARN del VIH (análisis Roche AMPLICOR MONITOR) o a través de un cultivo del VIH en una segunda muestra sanguínea. En el caso de la muerte de un lactante, en el que había sólo un análisis positivo del ARN en la muestra antes de la muerte, se consideraba que el lactante estaba infectado con el VIH-1.

RESULTADOS

Se incluyeron 645 mujeres al 30 de abril de 1999, fecha límite de inclusión. De estas 645 madres, 19 recibieron aleatoriamente placebo, 313, ZDV y 313, NVP. A su vez, se perdió el seguimiento de cinco madres asignadas al grupo de ZDV y de tres al de NVP antes del parto. Con 11 grupos de gemelos y uno de trillizos, nacieron 312 niños de las 308 asignadas a la ZDV, mientras que nacieron 319 niños de 310 madres del grupo de NVP. A menos que se indique lo contrario, este resumen ejecutivo se enfocará en los resultados demográficos y de eficacia en las 308 madres que recibieron ZDV y en las 310 que recibieron NVP y en sus hijos. (Al momento en que se realizó este reporte, se disponía de datos de toxicidad de los primeros 556 pares de madres e hijos que fueron asignados aleatoriamente a ZDV y NVP).

La mediana de edad de las madres fue de 24 años (primer y tercer cuartiles 21, 27), la cuenta mediana de células CD4 a la semana 36 de la gestación fue aproximadamente de 448 células/ μ L (primer y tercer cuartiles 275, 643) y la mediana de la concentración plasmática de ARN del VIH-1 fue de 26,943 copias/mL (primer y tercer cuartiles 7,872, 81,550).

La frecuencia de cesáreas fue ligeramente mayor en el grupo de ZDV que en el de NVP (13.3 vs 11.0%). La rotura de membranas ocurrió más de cuatro horas antes del parto con menor frecuencia en las madres que recibieron ZDV que en las que recibieron NVP (12.5 vs 16.2%). Otras características basales de las mujeres, incluyendo la cuenta celular CD4 materna, la concentración plasmática de ARN del VIH-1 y la duración del trabajo de parto, fueron similares en los dos grupos de tratamiento.

Hubo tres nacimientos de bebés muertos (dos en el grupo de ZDV y uno en el de NVP). La mediana del Apgar al primer minuto fue de 10 (cuartiles 9, 10), a los cinco minutos de 10 (cuartiles 10, 10) y la mediana del peso al nacer fue de 3,100 g (cuartiles 2,800, 3400). No hubo recién nacidos que pesaran menos de 1,500 g al nacer, ocho (1.3%) pesaron entre 1,500 y 2,000 g y 33 (5.3%) pesaron entre 2,000 y 2,500 g.

El género de los recién nacidos estuvo bien balanceado: fueron niñas 51.3% del grupo de ZDV y 49.4% de los del de NVP. Los recién nacidos cuyas madres recibieron NVP tendían a tener un peso menor al nacer: 68 (23.0%) de los lactantes del grupo de ZDV pesaron menos de 2,800 g, en comparación con 91 (30.0%) del grupo de NVP. A las 14 semanas de

nacidos, 95.2% de los lactantes aún eran amamantados (95.4% en el grupo de ZDV y 95.0% en el de NVP).

Dos bebés no fueron seguidos antes de la dosificación y no proporcionaron ninguna información al análisis de la supervivencia libre del VIH. Estos dos más siete bebés adicionales que murieron antes de hacerles la prueba del VIH no proporcionaron datos al análisis del tiempo de infección por el VIH. Por lo tanto, el análisis de la supervivencia libre del VIH incluye datos de 307 lactantes del grupo de ZDV y de 309 del de NVP, mientras que el análisis del tiempo de infección con el VIH incluye datos de 302 del grupo de ZDV y de 307 del de NVP.

En el momento del análisis, a las seis a ocho semanas, 59 bebés del grupo de ZDV y 35 del de NVP estaban infectados con el VIH. A las semanas 14 a 16, 65 lactantes del grupo de ZDV y 37 del de NVP estaban infectados con el VIH. El porcentaje estimado de infección basado en un análisis Kaplan-Meier para los grupos de ZDV y NVP fue, respectivamente, de 10.4 y 8.2% para el primer día, de 21.3 y 11.9% a las seis a ocho semanas y de 25.1 y 13.1% a las 14 a 16 semanas. Los valores *p* para estas diferencias a los tres días, seis a ocho semanas y 14 a 16 semanas fueron 0.354, 0.0027 y 0.0006, respectivamente.

Con respecto a la supervivencia libre del VIH, a las seis a ocho semanas 66 lactantes de grupo de ZDV y 38 del de NVP estaban infectados con el VIH o habían muerto. A las 14 a 16 semanas, 74 lactantes del grupo de ZDV y 41 del de NVP estaban infectados o habían muerto. El porcentaje Kaplan-Meier (KM) estimado de lactantes que estaban infectados con el VIH o habían muerto para los grupos de ZDV y NVP fue de 12.2 y 8.8% a los tres días, de 23.1 y 12.8% a las seis a ocho semanas, y de 27.6 y 14.4% a las 14 a 16 semanas. Los valores *p* para estas diferencias a los tres días, seis a ocho semanas y 14 a 16 semanas fueron 0.175, 0.0012 y 0.0002, respectivamente.

Las muertes maternas e infantiles reportadas y los efectos colaterales (incluyendo anemia y rash) fueron similares en ambos grupos. La infección fue la mayor causa de episodios adversos graves en las madres y los hijos, incluyendo la muerte, en ambos grupos. De los 59 episodios adversos graves reportados en los lactantes en los primeros 56 días de nacidos, hubo cuatro (1.4%) en el grupo de ZDV y dos (0.7%) en el de NVP, que se consideraron posible, pero poco probablemente relacionados con el fármaco en estudio. De los 25 episodios adversos graves

reportados entre las madres en las primeras seis semanas del parto, hubo un episodio (grupo de ZDV) posible, pero poco probablemente relacionado con el fármaco.

CONCLUSIÓN

Un régimen de tratamiento consistente de una sola dosis oral de 200 mg de NVP administrada a la madre, al inicio del trabajo de parto y una dosis de 2 mg/kg administrada al lactante en las primeras 72 horas de vida, redujo significativamente el riesgo de transmisión perinatal en una población que alimenta al seno

materno durante las primeras 14 semanas de vida en comparación con un régimen de tratamiento consistente de ZDV oral administrada durante el trabajo de parto y al lactante durante la primera semana de vida. Los regímenes de ZDV y NVP parecen tener tasas bajas similares de episodios adversos graves y no graves en las madres y sus hijos. No se sabe si hay alguna toxicidad a largo plazo para ambos grupos. El impacto relativo de estos regímenes en la supervivencia a largo plazo y en la transmisión posterior asociada con la lactancia materna tampoco se conoce. Por lo tanto, el seguimiento a largo plazo de todos los lactantes del HIVNET 012 sigue siendo una gran prioridad.

Forma de nacimiento y riesgo de transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1: metanálisis de 15 estudios de cohorte prospectivos

THE 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. TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;340:977-87.

ANTECEDENTES

Para evaluar la relación entre la cesárea electiva y la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) realizamos un metanálisis usando datos de pacientes individuales de 15 estudios de cohorte prospectivos.

MÉTODOS

Estudios norteamericanos y europeos de al menos 100 pares de madres e hijos se incluyeron en el metanálisis. Se usaron definiciones uniformes de formas de parto. Las cesáreas electivas se definieron como las realizadas antes del inicio del trabajo de parto y de la rotura de las membranas. Se usó análisis multivariado de regresión logística para ajustar para otros factores que se sabe se asocian con la transmisión vertical.

RESULTADOS

El análisis primario incluyó datos de 8,533 pares de

madres e hijos. Después de ajustar para administración de tratamiento antirretroviral, el estado materno de la enfermedad y el peso al nacer del menor, la probabilidad de transmisión vertical del VIH-1 disminuyó en aproximadamente 50% con cesárea electiva, en comparación con otras formas de nacimiento (razón de momios ajustada, 0.43; intervalo de confianza 95%, 0.33 a 0.56). Los resultados fueron similares cuando la población en estudio se limitó a aquellas con rotura de membranas poco antes del parto. La probabilidad de transmisión se redujo en aproximadamente 87% con cesárea electiva y administración de tratamiento antirretroviral durante los periodos prenatal, intraparto y neonatal, en comparación con otras formas de nacimiento y ausencia de tratamiento (razón de momios ajustada, 0.13; intervalo de confianza 95%, 0.09 a 0.19). Entre los pares de madres e hijos que recibieron tratamiento antirretroviral durante los periodos prenatal, intraparto y neonatal, las tasas de transmisión vertical fueron de 2.0% entre las 196 madres que se sometieron a cesárea electiva y de 7.3% entre las 1,255 madres con otras formas de nacimiento.

CONCLUSIONES

Los resultados de este metanálisis sugieren que la

cesárea electiva reduce el riesgo de transmisión del VIH-1 de la madre al hijo independientemente de los efectos del tratamiento con zidovudina.

Cesárea electiva para reducir la transmisión del VIH

LAURA E. RILEY, MICHAEL F. GREENE. ELECTIVE CESAREAN DELIVERY TO REDUCE THE TRANSMISSION OF HIV. TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;340:1032-3.

Cada año en Estados Unidos 6,000 a 7,000 mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) dan a luz. En todo el mundo, cerca de 2.3 millones de mujeres infectadas con el VIH dan a luz anualmente. La transmisión del VIH de madre a hijo (transmisión vertical) depende de varios factores maternos, virológicos, inmunológicos y fetales. Aunque la transmisión puede ocurrir antes del nacimiento o incluso después (a través de la leche materna), aproximadamente 70% de los casos de transmisión vertical ocurren durante el nacimiento. Los esfuerzos para prevenir la transmisión vertical deben reducir el riesgo durante el embarazo, el parto y el puerperio. En el estudio 076 del Grupo de Estudios Clínicos en SIDA (ACTG), el tratamiento con zidovudina (ZDV) redujo la tasa de transmisión vertical de infección por el VIH de 25.5 a 8.3%.¹ En este estudio la ZDV se administró a mujeres vía oral anteparto y vía intravenosa durante el parto y posteriormente se administró oralmente a sus lactantes durante seis semanas después del nacimiento. La incorporación del protocolo en la práctica clínica redujo significativamente la tasa de transmisión vertical del VIH. Otros estudios han demostrado que los cursos más cortos, menos elaborados y menos caros de tratamiento antirretroviral perinatal, que son más prácticos en el mundo en desarrollo, son también eficaces.

Un paso lógico para disminuir aún más la tasa de transmisión vertical del VIH es identificar y por lo tanto evitar los factores obstétricos que promueven la transmisión durante el nacimiento, especialmente la exposición del lactante al virus en sangre y secreciones maternas durante el parto vaginal. De hecho, estudios de cohorte realizados en Europa sugirieron una asociación entre la forma de nacimiento y el riesgo de transmisión vertical del VIH.²⁻⁴ Aunque existen datos contradictorios acerca del efecto protector de la cesárea, el Grupo Internacional de VIH Perinatal re-

porta una disminución significativa en el riesgo de transmisión con la cesárea electiva.⁵

El estudio es un metanálisis de datos de pacientes individuales en 15 estudios de cohorte prospectivos (cinco europeos y diez norteamericanos) conducidos de 1982 a 1996. El metanálisis comparó la tasa de transmisión vertical del VIH asociada con cesárea electiva realizada antes del inicio del trabajo de parto y rotura de las membranas fetales con la tasa asociada con parto vaginal o cesárea realizada después del inicio del trabajo de parto o de la rotura de las membranas. El análisis primario se restringió a 8,533 pares de madres e hijos para quienes se sabía la vía y circunstancias del parto, así como el estado neonatal del VIH. La tasa del uso de tratamiento antirretroviral profiláctico fue mayor en los estudios realizados después del estudio 076 del ACTG.

Después del ajuste para covariantes, incluyendo el uso de tratamiento antirretroviral, enfermedad materna avanzada y bajo peso al nacer (< 2,500 g), la cesárea electiva se asoció fuertemente con un bajo riesgo de transmisión vertical del VIH (razón de momios, 0.43; intervalo de confianza 95%, 0.33 a .056). En ausencia de tratamiento antirretroviral, la tasa de transmisión fue de 10.4% con cesárea electiva, en comparación con 19.0% con otras formas de nacimiento. Con el uso de tratamiento antirretroviral, la tasa de transmisión fue únicamente de 2.0% con cesárea electiva, en comparación con 7.3% con otras formas de nacimiento. El análisis de subgrupos de pares de madres e hijos mostró que el efecto protector de la cesárea electiva permaneció aun cuando hubo un corto periodo entre la rotura de las membranas y el parto.

Los resultados de este metanálisis corroboran los de estudios de cohorte más pequeños²⁻⁴ que muestran que la cesárea electiva disminuye el riesgo de transmisión vertical del VIH. A diferencia de estudios previos,

este estudio distinguió entre cesárea electiva y no electiva. El análisis sugiere que la rotura de membranas o el trabajo de parto por sí mismo incrementan el riesgo de transmisión vertical del VIH. Los resultados también coinciden con los de un ensayo controlado aleatorio que reportó una tasa de 3% de infección entre los lactantes paridos por cesárea electiva a la edad gestacional de 38 semanas y una tasa de 10% entre los lactantes paridos vía vaginal.⁶

El Grupo Internacional de VIH Perinatal señala que los beneficios de la cesárea deben sopesarse contra los riesgos del procedimiento. La cesárea se asocia con una mayor pérdida de sangre y mayores tasas de muerte materna, infección posoperatoria de la herida, endometritis y otras infecciones que el parto vaginal.⁷ El sistema inmunológico dañado de las mujeres infectadas con el VIH las coloca en un riesgo aun mayor de sufrir estas complicaciones. Desafortunadamente, las mujeres con altas cargas virales cuyos recién nacidos son más propensos a beneficiarse con la cesárea también son las más propensas a sufrir serias complicaciones infecciosas de la misma.

Una importante limitación de este metanálisis es la falta de datos en la carga viral materna; "la enfermedad avanzada de la madre" fue el único marcador del estado de la enfermedad en este análisis. Múltiples estudios muestran que la carga viral, pero no la cuenta absoluta de linfocitos CD4+ o el porcentaje de linfocitos CD4+, se relaciona fuertemente con el riesgo de transmisión vertical del VIH.^{8,9} Además, todos los estudios de cohorte en este metanálisis se realizaron antes de 1996 cuando la monoterapia con ZDV era el estándar de manejo. Desde ese entonces, nuevos agentes antirretrovirales y la combinación del tratamiento antirretroviral han entrado en la práctica obstétrica. Los médicos están conscientes de que el tratamiento antirretroviral altamente activo disminuye de manera significativa la carga viral materna (con frecuencia a niveles no detectables), y este acercamiento debe disminuir el riesgo de transmisión vertical sin importar la forma del parto. Por lo tanto, la pregunta ahora es si la cesárea electiva todavía será protectora con el uso de tratamiento antirretroviral altamente activo.

Es posible que quienes son escépticos a los resultados de metanálisis o se muestran reacios a recomendar la cesárea quieran esperar hasta que se disponga de más datos. Sin embargo, es improbable que haya más información para ayudar a tomar esta decisión. El uso de sólo tratamiento antirretroviral altamente activo probablemente reducirá las tasas de

transmisión vertical tanto que los estudios para demostrar una mayor reducción del riesgo con cesárea necesitarían ser imposiblemente grandes. Para pacientes que no están recibiendo tratamiento antirretroviral altamente activo, los resultados de este metanálisis y los de la Colaboración Europea de la Forma del Parto hacen improbable que se realice otro estudio aleatorio. Los médicos que atienden a mujeres deben usar los datos disponibles para ayudar a sus pacientes a lidiar con estas difíciles decisiones, sopesando los riesgos de morbilidad quirúrgica contra los beneficios de la cesárea para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Estos datos y los principios de autonomía y de participación informada en la toma de decisiones con respecto al cuidado de la salud requieren que el tema de la cesárea electiva se discuta con todas las mujeres infectadas por el VIH y que los deseos de la paciente se respeten. Una mujer con una carga viral por debajo del límite de detección puede decidir que nada puede ganarse con la cesárea electiva. Una mujer con una carga viral alta y baja cuenta CD4+ puede decidir que los riesgos para su salud que conlleva la cesárea electiva son demasiado grandes y rechaza tal intervención. En países en desarrollo, el riesgo de transmisión vertical será alto si las mujeres no tienen acceso al tratamiento antiviral efectivo. Bajo tales circunstancias, la cesárea sería benéfica a menos que la morbilidad asociada con el procedimiento sea sustancialmente mayor que en los países desarrollados.

El enfoque óptimo para prevenir la transmisión del VIH de la madre al recién nacido requiere la detección temprana de la infección materna por el VIH a través de escrutinios universales¹⁰ y el uso de tratamiento antirretroviral durante el embarazo y al neonato e intervenciones obstétricas intraparto, incluyendo la cesárea electiva.

REFERENCIAS

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
2. The European Collaborative Study. Caesarian section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1994;343:1464-7.
3. Kind C, Rudin C, Siegrist CA, *et al.* Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. *AIDS* 1998;12:205-10.
4. Maguire A, Sanchez E, Fortuny C, Casabona J. Potential risk factors for vertical HIV-1 transmission in Catalonia, Spain: the protective role of cesarean section. *AIDS* 1997;11:1851-7.

5. The 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. *N Engl J Med* 1999;340:977-87.
6. Semprini AE. An international randomised trial of mode of delivery in HIV infected women. In: Conference Supplement: 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3, 1998:20. Abstract
7. Miller JM Jr. Maternal and neonatal morbidity and mortality in cesarean section. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15:629-38.
8. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, *et al*. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission: effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA* 1996;275:599-605.
9. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:126-35.
10. Reducing the odds: preventing perinatal transmission of HIV in the United States. In: Stoto MA, Almarino DA, McCormick MC, eds. Washington: National Academy Press, 1998.

Ciencia, ética y futuro de la investigación en la transmisión madre-hijo del VIH-1

PERINATAL HIV INTERVENTION RESEARCH IN DEVELOPING COUNTRIES WORKSHOP PARTICIPANTS. SCIENCE, ETHICS, AND THE FUTURE OF RESEARCH INTO MATERNAL INFANT TRANSMISSION OF HIV-1.
 TRADUCIDO DE THE LANCET 1999;353:832-5.

Las intervenciones efectivas y factibles para prevenir la transmisión perinatal del VIH-1 en las naciones en desarrollo son una necesidad urgente. Los temas científicos de inquietud incluyen la necesidad de identificar otros agentes antirretrovirales efectivos; definir el curso efectivo de tratamiento más corto; valorar intervenciones diferentes de los agentes antirretrovirales, e investigar intervenciones que puedan reducir la transmisión del VIH-1 a través de la lactancia materna. Un diseño científico sólido es fundamental para todos los estudios de investigación. Los estándares éticos deben guiar tales estudios e incluir la necesidad de que el problema estudiado sea una prioridad de la salud en el país anfitrión; que se asegure a los participantes el estándar más alto de atención alcanzable en el país; que los recursos para la atención a la salud del país no se perjudiquen; que se obtenga el consentimiento informado de los participantes, y que el proceso de discusión asegure que una intervención exitosa se considerará para su implantación. Existen circunstancias en las cuales una comparación sin un antirretroviral pueda estar éticamente justificada.

INTRODUCCIÓN

La Fundación Elizabeth Glaser Pediatric AIDS y el Emory/Atlanta Center for AIDS Research reunieron a un grupo de trabajo titulado *Perinatal HIV Intervention Research in Developing Countries: Public Health, Science, and Ethics* del 9 al 10 de junio de 1998, en la Escuela

Rollins de Salud Pública de la Universidad de Emory, Estados Unidos, en respuesta a la controversia sobre intervenciones perinatales. Nosotros, los participantes del grupo de trabajo, nos comprometimos individualmente a impulsar la investigación ética en la reducción de la transmisión perinatal del VIH-1, diseñada de acuerdo con las necesidades específicas de las comunidades y que responda completamente a su contexto económico, médico y social. Son una necesidad urgente las intervenciones efectivas y disponibles para prevenir la transmisión perinatal en naciones en desarrollo debido a que éstas sufren la vasta mayoría de todas las infecciones pediátricas por el VIH-1. En Estados Unidos, ha habido más de 8,000 casos reportados de SIDA infantil¹ y se estima que existen más de 15,000 infecciones por el VIH-1 en niños.² Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen aproximadamente 1,600 niños infectados con el VIH-1 cada día y que ocurren cerca de 600,000 nuevas infecciones anuales en niños en todo el mundo, 90% de los cuales ocurren en países en desarrollo.³

Hubo una disminución de 43% de los casos reportados de SIDA en niños en Estados Unidos de 1992 a 1996,⁴ que probablemente se deba al establecimiento de un estándar de atención en ese país que insiste en el asesoramiento y prueba del VIH-1 para todas las mujeres embarazadas, la provisión de un régimen de zidovudina (ZDV) para las mujeres embarazadas infectadas con el VIH-1,⁵ y manejo obsté-

trico cuidadoso. Además, menos mujeres VIH-1 positivas están dando a luz en algunas áreas. El régimen profiláctico con ZDV en tres partes (llamado por el estudio 076 del Grupo de Estudios Clínicos Pediátricos en SIDA [PACTG], el cual estableció su eficacia) incluye ZDV oral iniciada después de la semana 14 de la gestación, ZDV intravenosa durante el trabajo de parto y el mismo, y ZDV en jarabe para el lactante durante seis semanas después del parto.⁶ La ZDV disminuyó las concentraciones de ARN del VIH-1 en sólo 0.2 log en el estudio 076 del PACTG. No obstante, el régimen de ZDV 076 disminuyó la transmisión en 68% en el estudio 076 del PACTG y disminuyó las tasas a menos de 5 a 8% en mujeres y lactantes en múltiples estudios observacionales⁷⁻⁹ y en un estudio aleatorizado secundario.¹⁰ Asimismo, los resultados de un estudio¹¹ efectuado en Tailandia, publicado en febrero de 1998, mostró que un curso corto de ZDV, administrado vía oral durante las últimas cuatro semanas de la gestación y vía oral durante el trabajo de parto y el mismo, disminuyó la transmisión del VIH-1 en 51% para los lactantes que no eran amamantados. El costo de la ZDV es mucho menor que el régimen 076 de tres partes del PACTG, y el régimen de dos partes es más fácil de administrar. Los costos de asesoramiento y prueba aún son bajos, ya que el fármaco sólo se administra a mujeres embarazadas infectadas con el VIH-1. Ninguno de estos esquemas parece tener serios efectos colaterales a corto plazo en las mujeres o en los lactantes en el seguimiento durante seis años.¹² Los efectos a largo plazo se desconocen y están bajo estudio.

NECESIDAD DE INVESTIGACIÓN

El éxito que los esquemas de ZDV 076 y tailandés han mostrado en limitar la transmisión perinatal del VIH-1 significa que todos los países están invitados a revisar estas intervenciones probadas y disponibles para hacer todos los esfuerzos para implantarlas. Aunque el régimen tailandés proporciona una intervención factible para algunos países en desarrollo, los participantes en este grupo de trabajo tenían la inquietud de que existen numerosos factores que dificultan la adopción de este régimen en otras naciones en desarrollo. Primero, aunque el costo del esquema tailandés representa sólo una fracción del costo del régimen 076, aún es 5 a 20 veces más que el gasto en la atención a la salud anual total per cápita en muchos países en desarrollo.¹³ Segundo, ambos regímenes presuponen que el estado del VIH-1 de

una mujer embarazada se conoce durante el embarazo. La logística y las ramificaciones sociales de asesoría y prueba a mujeres para el VIH-1 son impresionantes y los costos frecuentemente son prohibitivos en naciones en desarrollo. Los programas de asesoría y prueba prenatales del VIH-1 son actualmente limitados en alcance y disponibilidad, y es improbable que se implanten en el futuro cercano en muchos lugares. Tercero, ambos regímenes asumen que una mujer recibe atención prenatal durante al menos unas semanas antes del parto, mientras, en muchos casos, las mujeres embarazadas en países en desarrollo pueden no acudir para recibir atención sino hasta muy avanzado el embarazo o durante el parto. Cuarto, ambos regímenes presuponen que el parto ocurre en una clínica donde puede administrarse y vigilarse el régimen con ZDV apropiado. En muchas naciones en desarrollo son frecuentes los partos en ausencia de profesionales del cuidado de la salud capacitados. Finalmente, el efecto del régimen tailandés u otros similares en una población de mujeres que amamantan a sus hijos se desconoce en la actualidad. En un futuro cercano estarán disponibles datos de la eficacia del régimen de ciclo corto en una población que amamanta a sus hijos a partir de estudios en Costa de Marfil. El reconocimiento de la importancia de la lactancia materna para la salud de los niños ha conducido a la OMS/UNAIDS United Nations Children's Fund a recomendar que, a pesar del riesgo de transmisión del VIH-1 de una madre infectada,¹⁴ las mujeres continúen amamantando en situaciones donde carecen del acceso ininterrumpido asegurado a sustitutos de la leche materna nutricionalmente adecuados y preparados con seguridad.

En reconocimiento de estas realidades actuales, una intervención óptimamente ejecutable para la prevención de la infección por el VIH-1 de madre a hijo en naciones en desarrollo necesitaría ser extremadamente barata para administrarse; aplicable a todas las mujeres embarazadas, o sólo a sus hijos; que no requiriera la presencia de equipo médico capacitado o tecnología médica avanzada para administrarla; y que pudiera implantarse durante o después del trabajo de parto y, por lo tanto, únicamente en una sola o en un limitado número de dosis. Una vez disponibles, estas intervenciones promisorias y más prácticas deberán valorarse rápidamente en naciones en desarrollo. Con cualquier intervención que se produzca o elija, permanecerá la necesidad de disminuir o eliminar la transmisión a través de la leche materna.

INTERROGANTES CIENTÍFICOS

Coincidimos en que se debe eliminar la brecha sustancial entre los requerimientos prácticos para la implantación de los únicos dos regímenes que han probado disminuir la transmisión perinatal del VIH-1 y las realidades económicas, médicas y sociales de las naciones en desarrollo si se quiere controlar en todo el mundo la infección perinatal del VIH-1. Este acuerdo nos lleva a un consenso de que los hallazgos del estudio CDC/Tailandia –mientras halagüenos y ejecutables en otros lugares– no eliminan la necesidad de identificar intervenciones nuevas, y tal vez más efectivas, incluyendo la que ocurre durante la lactancia materna. Se dispone de agentes antirretrovirales con propiedades tales como mayor vida media intracelular o efectos antivirales más rápidos.

Desarrollamos un consenso que incluyó cuatro temas científicos definidos de inquietud inmediata en investigación en transmisión perinatal del VIH-1 en lugares con escasos recursos. Primero, identificar otros agentes antirretrovirales efectivos que proporcionen un enfoque aun más factible que el régimen con ZDV de curso corto del CDC/Tailandia para prevenir la transmisión perinatal. Segundo, definir el curso más corto (por ejemplo intraparto únicamente o sólo al recién nacido) de tratamiento antirretroviral que sea factible y efectivo en reducir la transmisión perinatal. Tercero, valorar intervenciones simples y factibles diferentes a los agentes antirretrovirales eficaces en disminuir la transmisión madre-hijo del VIH-1, especialmente aquellos que pueden administrarse a todas las mujeres embarazadas sin el conocimiento del estado del VIH-1 de la mujer. Cuarto, valorar un espectro de intervenciones actualmente disponibles y nuevas que puedan reducir la transmisión del VIH-1 a través de la leche materna.

PRINCIPIOS ÉTICOS

Siguiendo los Lineamientos Éticos Internacionales del CIOMS/OMS para la Investigación Biomédica en Humanos, también coincidimos en que un diseño científico sólido es un principio ético fundamental de todos los estudios de investigación, y que los estándares éticos apropiados deben guiar tales estudios.¹⁵⁻²⁰ Con base en estos lineamientos internacionales, apoyamos los siguientes cinco principios éticos. Primero, el problema bajo estudio debe ser una prioridad de salud establecida por funcionarios de salud pública en el país anfitrión, y

debe ser relevante tanto para los participantes del estudio, como para el país. Segundo, los participantes del estudio deben asegurar el estándar de atención más alto prácticamente alcanzable en el país en el cual se está efectuando el estudio. Tercero, el estudio no debe dañar los recursos del cuidado de la salud o la infraestructura de la localidad. Cuarto, debe obtenerse de todos los participantes del estudio el consentimiento informado, incluyendo el conocimiento de que una decisión de no participar en un estudio no impedirá el acceso al estándar más alto de atención. Quinto, debe haber un proceso de discusión y entendimiento mutuo que involucre todas las partes relevantes de que si la intervención estudiada prueba ser efectiva y segura, se considerará para su implantación en el país en el cual se efectúa el estudio en un periodo razonable. Siempre que sea posible, debe formularse un plan escrito. Los estudios sólo son apropiados si existe una razonable probabilidad de que las poblaciones en las cuales se están realizando obtendrán resultados exitosos. El papel esperado de los investigadores locales e internacionales en este esfuerzo debe discutirse y entenderse antes de que inicie el estudio. Estas medidas intentan evitar la explotación de poblaciones vulnerables, así como restricciones excesivas en investigación, cuyos beneficios no pueden prevenirse ni garantizarse.

Los estándares éticos en el diseño de estudios de investigación siempre deben aplicarse de manera que reflejen las realidades económicas, de salud pública, médicas y sociales del país anfitrión.^{21,22} Reconocemos que existe sustancial heterogeneidad entre naciones en desarrollo, las cuales deben considerarse individualmente en el diseño de cada estudio de investigación.²³ También reconocemos que definir el estándar de atención más alto prácticamente alcanzable en el país anfitrión es difícil y puede ser diferente del estándar de atención existente. La mayoría de nosotros coincidimos en que, al menos, el estándar más alto de atención prácticamente alcanzable en el país anfitrión debe proporcionarse a todos los participantes del estudio. No existe obligación para proporcionarlo a los participantes del estudio en todo el mundo.

También reconocemos que cuando la atención a la salud se proporciona a todos los participantes del estudio –sin importar si reciben o no una intervención experimental– conforme al estándar más alto de atención prácticamente alcanzable en el país anfitrión, el estudio clínico debe percibirse como ventajoso para los participantes potenciales cuando este estándar de atención no es universalmente disponible para ellos.

Aunque esto puede servir como un poderoso incentivo para algunos participantes potenciales, la alternativa de no proporcionar el estándar más alto de atención puede ser peor desde el punto de vista ético.

DISEÑO DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS

Coincidimos en que los interrogantes científicos son los determinantes principales del diseño de estudio. El diseño de equivalencia (comparación de dos intervenciones) y el diseño de superioridad (comparación de una intervención con un grupo no tratado que recibe el estándar más alto de atención) responden a diferentes interrogantes. La selección del diseño de estudio (diseño de equivalencia o superioridad) se discutió, y decidimos que esta elección debe tomar en cuenta las circunstancias y la población del país anfitrión, así como el tiempo requerido para obtener una respuesta. Un estudio de equivalencia que incluye una intervención que no puede implantarse en el país anfitrión probablemente no producirá información útil para quienes formulan las políticas si la intervención no ejecutable prueba ser más eficaz. Esto se debe a que tal diseño de estudio no revelará si la intervención menos eficaz es una mejora sobre el nivel actual de atención. Además, una intervención que previamente no ha probado ser efectiva en el lugar del estudio puede no servir como un control apropiado. La selección de un diseño que requiere un mayor periodo de estudio debe tomar en cuenta el impacto neto en individuos que pueden no recibir los beneficios de un régimen efectivo durante el tiempo adicional necesario para efectuar el estudio. Sin embargo, el lapso para obtener una respuesta puede usarse como una justificación ética para el diseño de estudio sólo si existe un compromiso para la traducción inmediata de los hallazgos a los programas de salud pública. Finalmente, los datos confiables de eficacia y subsecuentes análisis costo-beneficio son necesarios para convencer a quienes toman las decisiones del nivel de prioridad a la adopción de una nueva intervención.

Coincidimos en que no existe un diseño de estudio "mejor", único, universal para dirigir los temas científicos ya identificados. La mayoría de nosotros coincide en que los estudios deben diseñarse para proporcionar al menos el estándar más alto de atención prácticamente alcanzable en el país en el cual el estudio se está realizando. Además, debe haber un entendimiento que involucre a todas las partes relevantes de que si la intervención bajo estudio prueba ser efectiva y segura,

se considerará su implantación en el país en un tiempo razonable.

Primero, en el país anfitrión, donde fácilmente pueda implantarse ya sea el régimen 076 de ZDV de tres partes o el régimen tailandés de ZDV de dos partes (u otro régimen que haya probado ser eficaz), y donde razonablemente pueda concluirse que el esquema reducirá la transmisión, los estudios antirretrovirales anteparto subsecuentes deben usar uno de tales regímenes como la comparación apropiada. Esto incluye a los países donde la medida se proporciona en la actualidad en instituciones gubernamentales; donde los fondos se hayan destinado a proporcionarlo en el primer año; donde el costo sea suficientemente bajo para que una proporción sustancial de mujeres embarazadas pueda comprarlos; o donde la ZDV se proporcione a un número sustancial de mujeres a través de planes de seguridad social, programas auspiciados por el gobierno o programas de donadores.

Segundo, en caso de que no exista tratamiento antirretroviral actualmente disponible en el país anfitrión, ni la expectativa razonable de su disponibilidad durante el tiempo del estudio planeado, es imperativo probar e identificar rápidamente un régimen más efectivo que una intervención no anti VIH-1 y más ejecutable que los esquemas probados de ZDV. La mayoría de los integrantes de este grupo de trabajo cree que una comparación no antirretroviral puede estar éticamente justificada en tales lugares. En el caso específico de intervenciones no antirretrovirales (por ejemplo, lavado vaginal o tratamiento antibiótico), la mayoría de nosotros también cree que una intervención no farmacológica puede estar éticamente justificada.

Tercero, cuando se ha encontrado que una intervención intraparto o administrada al recién nacido (únicamente), o ambas, es efectiva en disminuir la transmisión madre-hijo en el contexto de un estudio clínico científicamente válido, y es ejecutable por el sector de salud pública en el país en el cual el estudio planeado se realizará, tal intervención debe usarse como el brazo control en todos los estudios clínicos subsecuentes hasta que se desarrolle una intervención aún mejor.

Cuarto, hasta que se haya encontrado una intervención intraparto o administrada al recién nacido (únicamente), o ambas, efectiva en disminuir la transmisión madre-hijo, un diseño controlado de no intervención puede estar éticamente justificado en países en donde no se disponga en la actualidad de trata-

miento antirretroviral ni exista la razonable expectativa de su disponibilidad durante el tiempo del estudio planeado.

Quinto, en la actualidad, el único medio que ha probado disminuir la transmisión del VIH-1 a través de la lactancia materna es el cese de la misma. Existe la necesidad de definir aún más el riesgo asociado con la alimentación de reemplazo (alternativa a la lactancia materna). En particular, se necesita determinar si ocurre alguna consecuencia negativa social y para la salud de ésta, así como valorar el potencial de estas consecuencias negativas para contrarrestar las ganancias resultantes de la reducción de la transmisión del VIH-1.

Sexto, debido a que no existen datos de la eficacia de las intervenciones posparto (tales como antirretrovirales), ya sea en presencia o ausencia de la lactancia materna, intervenciones posparto experimentales que usan un diseño controlado de intervención no antirretroviral pueden estar éticamente justificadas.

Hacemos hincapié en que existe una obligación global de disminuir las disparidades mundiales en el cuidado de la salud. Reconocemos, sin embargo, que esperar que esta profunda injusticia global se rectifique pronto es poco realista. Mientras tanto, es fundamental identificar las intervenciones efectivas que puedan reducir el VIH-1 perinatal.

REFERENCIAS

- 1997 year-end edition, HIV/AIDS surveillance report. Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, GA. 1998;9:1-43.
- Davis SF, Byers RH, Lindegren ML, *et al.* Prevalence and incidence of vertically acquired HIV infection in the United States. *JAMA* 1995;247:952-5.
- Prevention of HIV transmission from mother-to-child: planning for programme implementation. UNAIDS, World Health Organization, Geneva, Switzerland: March 23-24, 1998.
- Centers for Disease Control. Update: perinatally acquired HIV/AIDS -United States, 1997. *MMWR* 1997;1086-92.
- Centers for Disease Control. Public health service task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with human immunodeficiency virus-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the US. *MMWR* 1998;47(suppl RR-2):1-30.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of HIV type 1 with ZDV treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
- Fiscus SA, Adimora AA, Schoenbach VJ, *et al.* Importance of maternal ZDV therapy in the reduction of perinatal transmission of HIV: abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington DC: Jan 22-29, 1997:abstr 379.
- Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, *et al.* Evidence for intermediate rates of perinatal HIV transmission with partial 076 regimens: results of an observational study. Abstracts of the 5th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL: Feb 1-5, 1998:abstr 244.
- Mayaux MJ, Teglas JP, Mandelbrot L, *et al.* Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 transmission in France. *J Pediatr* 1997;131:857-62.
- Mofenson L, Stiehm ER, Lambert J, *et al.* Efficacy of ZDV in reducing perinatal HIV-1 transmission in HIV-1 infected women with advanced disease (abstr). In: Proceedings of 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada: September 1997;abstr 1-117.
- Centres for Disease Control. Administration of ZDV during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission-Thailand. *MMWR* 1998;47:151-4.
- Culnane M, Fowler MG, Lee S, *et al.* Evaluation for late effects of in utero (IU) ZDV exposure among uninfected infants born to HIV positive women enrolled in 076 and 219. *Clin Infect Dis* 1997;25(abstr).
- World Bank Sector Strategy Health, Nutrition and Population, 1997.
- HIV and infant feeding. UN Children's Fund. UNAIDS. WHO:June, 1998.
- Council of International Organizations of Medical Services (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO): International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva: CIOMS, 1993.
- De Zoysa I, Elias CJ, Bently ME. Ethical challenges in efficacy trials of vaginal microbicides for HIV prevention. *Am J Public Health* 1998;88:571-5.
- Karim SSA. Placebo controls in HIV perinatal transmission trials: a South African's viewpoint. *Am J Public Health* 1998;88:564-6.
- Bayer R. Research to prevent maternal fetal transmission of HIV: racist exploitation or exploitation of racism? *Am J Public Health* 1998;88:567-70.
- Susser M. Editor's note: the prevention of perinatal HIV transmission in the less developed world. *Am J Public Health* 1998;88:547-8.
- Faden R, Kass N. Editorial: HIV research, ethics, and the developing world. *Am J Public Health* 1998;88:548-50.
- Bloom BR. The highest attainable standard: ethical issues in AIDS vaccines. *Science* 1998;279:186-8.
- Levine RJ. The "Best Proven Therapeutic Method" standards in clinical trials in technologically developing countries: IRB, 1998: a review of human subjects research: 20(number 1):5-9.
- Pragmatism in codes of research ethics (editorial). *Lancet* 1998;351:225.