

Ponencia Mixta: Farmacología perinatal

Fármacos antiretrovirales i embarazo

Dr. Oriol Coll, Dr Ricard Vidal, Dr. Marcos Azulay

ICGON. Institut Clínic de Ginecologia Obstetrícia i Neonatologia. Hospital Clínic.

Universitat de Barcelona.

C/ Villarroel 170 08036 Barcelona

Introducción

En los EEUU nacen cada año más de 6.000 niños hijos de madre infectadas por el VIH. En todo el mundo esta cifra asciende a 2.3 millones. España es el país europeo con mayor número de casos de SIDA (53.094 hasta diciembre de 1998) y también es el país europeo con mayor número de casos por transmisión madre-hijo, habiéndose comunicado 699 casos desde 1984 hasta el 31 de diciembre de 1996. España es un país con una elevada prevalencia de infección por el VIH en gestantes.

La transmisión materno fetal por el VIH se produce en ausencia de tratamiento en el 15-25% de los hijos de madres infectadas. Esta transmisión se puede producir durante la gestación, durante el parto o durante la lactancia materna. Se han ensayado distintas estrategias para disminuir esta transmisión. La más estudiada y eficaz es el uso de tratamientos antiretrovirales.

El primer paso se produjo en 1994 cuando el ensayo clínico randomizado doble ciego zidovudina versus placebo (tabla 1) demostró una reducción de la transmisión madre-hijo del VIH del 25.5% al 8.3% (Connor et al 1994) (tabla 1).

Basado en estos estudios distintas sociedades científicas (NIH; SEGO/AEP etc...) recomendaron el cribaje sistemático de la gestante para el VIH así como el uso de zidovudina en la profilaxis de la infección del recién nacido (SEGO 1994, Coll O y Omeñaca F)

Importancia de la duración de la pauta

El estudio ACTG 076 evaluó la utilidad de una pauta larga de tratamiento de la madre durante varias semanas de la gestación, intraparto y al recién nacidos. Esta pauta

aunque muy eficaz es muy compleja en su administración. No todas las mujeres acuden precozmente a los controles clínicos durante la gestación y incrementa mucho el costo de la pauta sobretodo en los países del tercer mundo donde los recursos sanitarios son muy limitados. Otros ensayos clínicos posteriores han evaluado pautas más cortas en distintos lugares del mundo algunos de los cuales son con lactancia materna lo que dificulta la interpretación de los resultados pero es mucho más real dada la dificultad en administrar lactancia artificial por su coste y por las condiciones sanitarias. Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 2.

Los resultados favorables obtenidos en estudio Tailandés obligaron a la interrupción prematura de los otros 2 estudios. Los resultados de los 3 estudios con pauta corta son muy similares. Es posible que en los 2 últimos trabajos cuya evaluación final de la transmisión vertical se realizó a los 3 y 6 meses respectivamente, esta se incrementara debido a la lactancia materna. En el último estudio se administró a la madre zidovudina durante una semana postparto sin que apreciase una disminución de la eficacia de la pauta. Por otra parte como era de esperar, la pauta corta parece más eficaz en las madres que no lactaron a sus hijos (50% de reducción frente al 37% y 38%). Aunque las pautas cortas sean mucho más baratas que la del PACTG 076 (50 dólares vs 800 dólares), este coste sigue siendo prohibitivo para los países subdesarrollados

Importancia del momento del inicio de la zidovudina

Posteriormente otros estudios han demostrado que la tasa de transmisión vertical depende del momento de inicio de la pauta de zidovudina. Varios estudios han sugerido su utilidad incluso cuando su inicio se produce hasta 48 horas postparto. (Wade N et al). La eficacia es superior cuanto antes se administre la zidovudina. En las tablas siguientes se presentan resultados similares obtenidos de registros de niños expuestos al VIH en los estados de Nueva York (tabla 3) y de Carolina del Norte (tabla 4) en los EEUU y en la provincia canadiense de British Columbia (Burdge et al 1998).

Zidovudina y cesárea

La eficacia de las pautas con zidovudina se incrementa de forma muy significativa cuando se asocia con la realización de una cesárea electiva (Mofenson AIDS in press) (transmisión del 2%)

La cesárea per sé parece tener un importante efecto tanto en mujeres no tratadas como en mujeres tratadas con zidovudina

Las demás estrategias terapéuticas de momento no han demostrado su utilidad. Un estudio randomizado realizado en Malawi evaluó el papel del lavado del canal del parto con clorexidina sin que en el grupo tratado se observara una menor tasa de transmisión vertical del VIH aunque en el subgrupo de pacientes con rotura prolongada de membranas si se observara un efecto. El ACTG 185 en el que se valoraba el valor de la gammaglobulina hiperinmune tampoco se observó ningún efecto beneficioso

El estudio ANRS 075 realizado en Francia de brazo único valoró la tasa de transmisión vertical usando la pauta ACTG + 3TC a partir de la 32 semana y al recién nacido. Los resultados preliminares (datos no publicados, Mandelbrot comunicación personal) hallaron una transmisión vertical global del 2.3% con ningún caso de transmisión en los casos en los que se realizó cesárea electiva.

Se están ensayando otras medidas para disminuir de forma más importante la transmisión madre-hijo del VIH. En el momento actual se está realizando un estudio randomizado doble ciego para evaluar el posible efecto de la nevirapina (ACTG 316) en EEUU y desde 1999 también en Europa (España inclusive). El ensayo consiste en la administración de nevirapina en forma de dosis única intraparto 200mg. VO y posteriormente al recién nacido en las primeras 48-72 horas

En 1987 solo se disponía un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido (ITIN) (AZT o zidovudina) como tratamiento antiretroviral. Este fármaco de forma aislada no mejoraba el pronóstico vital de los pacientes. Al principio de los años 90 aparecieron otros medicamentos del mismo grupo como el ddl (didanosina), el ddC (zalcitabina), el 3TC (lamivudina) o el D4T (stavudina) que fueron usados de forma aislada o combinada.

Desde 1996, la aparición de los inhibidores de las proteasas (IP) (indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir) y el concepto de HAART (highly suppressive antiretroviral therapy) se ha logrado disminuir de forma considerable la morbilidad y la mortalidad asociada a la infección VIH. También han aparecido fármacos dentro de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa pero no nucleósidos (ITINN) cuyo producto más significativo es la nevirapina. Con la combinación de al menos 3 fármacos se consigue en un alto porcentaje de casos la supresión de la carga viral en sangre periférica (RNA indetectable por PCR) con un incremento de los CD4 y la desaparición

del riesgo de infecciones oportunistas. Aunque las indicaciones de inicio de terapia se han modificado muy a menudo así como las pautas antiretrovirales, en el momento actual la mayoría de los pacientes infectados reciben al menos 3 medicamentos. Las pautas más usadas son 2 ITIN + 1 IP o ITINN aunque existen otras pautas así como tratamientos con más de 3 fármacos. Por desgracia la aparición de fallo terapéutico, de toxicidad o de efectos indeseables es muy frecuente por lo que los cambios de pauta son muy frecuentes.

En el momento actual las pautas en forma de monoterapia no son aceptables desde el punto de vista infectológico. Así en el momento actual, debe ofrecerse a las mujeres tratamiento antiviral efectivo por 2 motivos: 1- Tratar la infección materna y retrasar la posible aparición del deterioro inmunológico, 2- prevenir la transmisión vertical. La mayoría de los estudios sobre transmisión vertical encuentran una asociación entre carga viral, CD4 y transmisión vertical.

En el momento actual se sospecha que estas pautas supresoras disminuirán la transmisión vertical a menos del 1% pero no se dispone todavía de datos concluyentes.

Aunque el tratamiento idóneo sea el HAART, aparecen varias preguntas: 1- Cual es el riesgo teratogénico y mutagénico de los distintos antoretrovirales solos o en combinación 2-

Existen dudas sobre la inocuidad de estos medicamentos sobretodo durante el primer trimestre. Según la clasificación de los CDC, solo 4 de ellos están en el grupo B (ddl, ritonavir, saquinavir y nelfinavir). Todos los demás están en a clase C (su seguridad en el embarazo no ha sido establecida en humanos y los estudios animales o bien no han sido realizados o tienen un riesgo fetal)

Existe cierta controversia sobre el riesgo real de estos fármacos. Mientras que el registro prospectivo sobre antiretrovirales, y los ensayos clínicos en los que se administró zidovudina (seguimiento medio de 4 años) no se ha observado un incremento de las malformaciones ni de otra toxicidad, otros estudios como los Colaborativos Francés y Suizo hallan un incremento de los problemas neonatales. En ambos casos el número de niños expuestos es demasiado reducido para definir conclusiones más definitivas y el tiempo de seguimiento es demasiado corto en los casos de niños expuestos a terapias que contienen inhibidores de las proteasas Según la información actual el único fármaco que debe ser proscrito durante la gestación es el efavirenz.

Tablas

Tabla I. Profilaxis transmisión vertical con zidovudina en el parto y periodo neonatal

| | Vía de administración | Dosis | Duración |
|---------------|-----------------------|------------------------------|---------------|
| Parto | e.v. | 2mg/kg inicial + 1mg/kg/hora | Todo el parto |
| Recién nacido | v.o.(jarabe) | 2mg/kg/6h | 6 semanas |

Tabla 2

| Estudio | Anteparto | Intraparto | Postparto Niño | Lactancia | Eficacia relativa |
|-----------------------------------|---|---|----------------------------------|-----------|----------------------|
| PACTG 076 | 100 mg/5veces dia V.O. Inicio: 14-34 sem. | 2mg/kg/peso 1h 1mg/kg/peso/hora E.V. continuo | 2mg/kg/peso V.O./6h 6 sem. | No | 68% |
| Tailandia# | 300mg/12h. V.O. Inicio: 36 sem. | 300mg/12h V.O. | No | No | 50% |
| Costa de Marfil& | 300mg/12h V.O. Inicio: 36 sem | 300mg/12h V.O. | No | Si | 37% |
| Costa de Marfil /Burkina Faso* | 300mg/12h V.O. Inicio 36-38sem | 600mg al inicio del parto. V.O. | No | Si | 38% |

Shaffer N et al 1999

& Wiktor S et al 1999

* Dabies F et al 1999.

Tabla 3. Registro pediátrico de Nueva York de Niños expuestos al VIH
(8/95-1/97) n= 939 (Wade N et al 1998)

| | N | Infectados | T.V.(%) | (IC 95%) | RR (IC 95%) |
|----------------|-----|------------|---------|-------------|-------------------|
| Prenatal | 423 | 26 | 6.1 | (4.1-8.9) | 0.23 (0.16-0.34)* |
| Intraparto | 50 | 5 | 10.0 | (3.3-21.8) | 0.38 (0.18-0.81)* |
| < 48 postnatal | 86 | 8 | 9.3 | (4.1-17.5) | 0.35 (0.19-0.65)* |
| ≥ 3dias | 38 | 7 | 18.4 | (7.7-34.3) | 0.69 (0.35-1.36) |
| No profilaxis | 237 | 63 | 26.6 | (21.1-32.7) | 1 |
| Desconocido | 105 | 12 | 11.4 | (6.0-19.1) | --- |
| Total | 939 | 121 | 12.9 | (10.8-15.2) | |

* P< 0.05

Tabla 4. Transmisión vertical según momento de inicio de la zidovudina en los hijos de madres infectadas por el VIH nacidos en Carolina del Norte

n= 568 (Fiscus et al 1998)

| | N | Infectados | T.V.(%) | (IC 95%) |
|----------------|-----|------------|---------|-------------|
| Prenatal | 373 | 12 | 3.2 | (1.7-5.5) |
| Intraparto | 28 | 3 | 10.7 | (2.3-28.2) |
| > 48 postnatal | 7 | 3 | 42.9 | (9.9-81.6) |
| Neonatal | 8 | 1 | 12.5 | (0.3-52.7) |
| No profilaxis | 152 | 47 | 30.9 | (23.7-38.9) |

Bibliografía

- 1- Connor EM et al N Engl J Med 1994;331:1173-80
- 2- SEGO (Coll O y Omeñaca). Recomendaciones sobre el uso de la zidovudina (ZDV) en la prevención de la transmisión vertical del VIH. Prog Obs Gin 1995; 38:143-154
- 3- Shaffer N, Chuachoowong, Mock P, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young N et al. Short-course zidovudine for perinatal transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. Lancet 1999;353:773-80
- 4- Wiktor S, Ekpini E, Karon J, Nkengasong J, Maurice C, Severin S. . Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomized trial. Lancet 1999;353:781-85
- 5- Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O. 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
- 6- Wade N, Birkhead G, Warren B, Charbonneau T, French T, Wang L, et al. Abbreviated regimen of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1998;339:1409-14
- 7- Fiscus A, Schoenbach V, Wilfert C. Short Courses of zidovudine and perinatal transmission of HIV-N Engl J Med
- 8- Burdge D, Money D, Forbes J, Patrick D. The relative importance of antepartum antiretroviral therapy versus intrapartum and neonatal treatment in preventing maternal infant HIV transmission. In Conference record of the 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, June 18-July 3, 1998 abstract.
- 9- Recommendations for the management of HIV infected women and their infants. A European consensus. European commission. 1999

- 10- Stratton P; Tuomala RE; Abboud R; Rodriguez E; Rich K; Pitt J; et al. Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1999;20:179-186.
- 11- Sperling RS; Shapiro DE; McSherry GD; Britto P; Cunningham BE; Culnane M; et al Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS*, 1998;12:1805-1813.
- 12- Kind C; Rudin C; Siegrist CA; Wyler CA; Biedermann K; Lauper U; et al Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. *AIDS*, 1998;12:205-10 1998.
- 13- Coll O, Hernández M, Boucher CAB, te al. Vertical HIV-1 transmission correlates with a high maternal