

MINISTERIO DE SALUD
DIVISION DE PLANIFICACION Y PRESUPUESTO
DEPARTAMENTO DE CALIDAD EN LA RED
UNIDAD DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS DE SALUD

TRATAMIENTOS ANTIRETROVIRALES PARA LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH/SIDA

SÍNTESIS DE EVIDENCIA Y EVALUACIÓN DE
ALTERNATIVAS

Agosto 2003

Informe elaborado por: **Dr. Miguel Araujo**
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud
Departamento de Calidad

Búsqueda Bibliográfica: **Dr. Miguel Araujo**
Sra. Patricia Kraemer
Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud

Revisión y edición: **Dr. Fernando Otaíza**
Jefe Departamento de Calidad
División de Planificación y Presupuesto

Agradecimientos

Especial gratitud a Erika Koerner, de Patient Registries & Outreach Programs/PharmaResearch Corporation, por su colaboración para el acceso a The Antiretroviral Pregnancy Registry.

RESUMEN EJECUTIVO

Este documento analiza la efectividad y riesgos de dos tratamientos antiretrovirales alternativos para prevenir la transmisión madre-hijo del VIH, en mujeres portadoras sin indicación de tratamiento antiretroviral para su enfermedad de base. Uno de ellos corresponde a un esquema de monoterapia con Zidovudina conocido como protocolo 076, que ha sido el más utilizado en países industrializados y en Chile. El segundo es la terapia combinada altamente activa o terapia antiretroviral (TAR) óptima, de la cual existe evidencia de una mayor efectividad para prevenir la transmisión madre-hijo, pero también plantea incertidumbres respecto a su seguridad, especialmente para el niño.

En ausencia de ensayos clínicos que hayan comparado directamente la efectividad de ambos tipos de terapia, fue necesario analizar los tratamientos por separado, a partir de la mejor evidencia disponible sobre cada uno de ellos. En el caso del protocolo 076, existen ensayos clínicos aleatorizados concluyentes que demuestran su efectividad versus placebo. La efectividad de la TAR óptima deriva especialmente de estudios de cohorte. Pese a las limitaciones de este tipo de estudios, la existencia de una relación “dosis respuesta” entre la intensidad de la TAR y las tasas de transmisión, y la magnitud del efecto observado con la TAR óptima permiten concluir sin margen de duda la superioridad de ésta sobre la monoterapia.

Con relación a los riesgos de los dos tipos de tratamiento, la evidencia acumulada a la fecha no permite estimar con certeza la prevalencia de eventos adversos con cada uno de ellos, sin embargo, sí permite deducir que dichos eventos son extraordinariamente raros. Por esta razón, los riesgos potenciales de ambas terapias no modifican sustancialmente los efectos netos que resultan de comparar las dos opciones de tratamiento.

Para la comparación se utilizó un modelo probabilístico, incorporando todas las variables relevantes que pueden incidir sobre la diferencia en las tasas de transmisión. Dado el margen de error inherente a los datos, se practicó un análisis de sensibilidad para evaluar el efecto que producía sobre el resultado final, utilizar otros valores posibles de las variables.

La conclusión es que la TAR óptima es significativamente más efectiva para reducir la probabilidad de transmisión vertical del VIH, sin que sus riesgos potenciales contrarresten esa mayor efectividad de manera sensible. La utilización de TAR óptima con este objetivo debiera reducir los casos de transmisión vertical en nuestro país a un tercio.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

VIH = Virus de inmunodeficiencia humana

SIDA = Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

ARV = Antiretrovirales, drogas

TAR = Terapia con antiretrovirales

IP = Inhibidor de proteasa

NRTI = Inhibidor análogos nucleósido de transcriptasa reversa

NNRTI = Inhibidor análogo no nucleósido de transcriptasa reversa

ZDV = Zidovudina

3TC = Lamivudina

ddI = Didanosina

ddC = Zalcitabina

d4T = Estavudina

ECA = Ensayo clínico aleatorizado

RS = Revisión sistemática

CDC = Centers for Disease Control and Prevention

NIH = National Institutes of Health

INDICE

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUCCION | 8 |
| 2. OBJETIVO | 8 |
| 3. DESCRIPCION DEL PROBLEMA | 8 |
| 3.1 Situación en Chile | 8 |
| 3.2 Justificación | 9 |
| 3.3 Recomendaciones Disponibles en la Literatura | 10 |
| 3.3.1 <i>Public Health Service Task Force (USA)</i> | 10 |
| 3.3.2 <i>British HIV Association</i> | 10 |
| 3.3.3 <i>España</i> | 11 |
| 3.3.4 <i>Conclusión y comentarios</i> | 12 |
| 3.4 Variables que afectan la transmisión del VIH-1 | 12 |
| 3.5 Variables de Resultado | 13 |
| 3.5.1 <i>Variables clínicas:</i> | 13 |
| Tasa de transmisión | 13 |
| Morbimortalidad | 13 |
| Efectos adversos de la terapia para la madre y el niño | 13 |
| 3.5.2 <i>Variables intermedias</i> | 14 |
| 4. METODOS | 15 |
| 4.1 Búsqueda bibliográfica | 15 |
| 4.2 Criterios de Inclusión de los estudios | 15 |
| 4.3 Análisis | 16 |
| 4.3.1 <i>Efectividad relativa de los distintos esquemas de tratamiento ARV</i> | 16 |
| 4.3.2 <i>Efectos adversos de los distintos esquemas de tratamiento ARV</i> | 17 |
| 4.3.3 <i>Análisis de alternativas</i> | 18 |
| 5. RESULTADOS | 19 |
| 5.1 Efectividad de los ARV para reducir la transmisión vertical | 19 |
| 5.1.1 <i>Consideraciones metodológicas</i> | 19 |
| 5.1.2 <i>Descripción de los estudios</i> | 20 |
| 5.1.2.1 <i>Ensayos clínicos aleatorizados</i> | 20 |
| <i>Análisis de subgrupos</i> | 24 |
| <i>Análisis de resultados en términos absolutos</i> | 25 |
| <i>Síntesis de resultados</i> | 25 |
| Estudios en pacientes sin tratamiento antiretroviral para su enfermedad de base | 25 |
| Estudios en pacientes bajo tratamiento antiretroviral | 25 |
| <i>Ensayos aleatorizados en curso</i> | 26 |
| 5.1.2.2 <i>Otros estudios experimentales</i> | 26 |
| 5.1.2.3 <i>Estudios de Cohorte</i> | 27 |
| <i>Síntesis de resultados</i> | 31 |
| 5.1.3 <i>Conclusión final sobre la efectividad de la monoterapia (Protocolo 076) y las terapias</i> | 32 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>altamente activas para la prevención de la transmisión vertical</i> | |
| 5.2 Efectos adversos de los ARV en el embarazo | 32 |
| 5.2.1. <i>Efectos teratogénicos</i> | 32 |
| 5.2.2. <i>Carcinogénesis</i> | 34 |
| 5.2.3. <i>Prematuridad, alteraciones del desarrollo</i> | 34 |
| 5.2.4. <i>Disfunción mitocondrial</i> | 35 |
| 5.2.5. <i>Acidosis láctica materna con compromiso fetal</i> | 36 |
| Conclusiones sobre los efectos adversos que afectan al feto/recién nacido | 37 |
| 5.2.6 <i>Efectos adversos de los ARV en general y adherencia a los tratamientos</i> | 38 |
| Monoterapia versus biterapia | 39 |
| Biterapia versus terapias altamente activas | 39 |
| Conclusiones sobre la probabilidad de adherencia al tratamiento con ZDV y con terapia altamente activa | 40 |
| 5.3 Análisis de alternativas | 40 |
| 5.3.1 <i>Datos y supuestos utilizados en la construcción del modelo</i> | 40 |
| 5.3.2 <i>Resultados</i> | 43 |
| 5.3.3 <i>Análisis de sensibilidad</i> | 44 |
| 6. CONCLUSIONES | 45 |
| 7. REFERENCIAS | 46 |
| ANEXO: Recomendaciones disponibles en la literatura | |

INDICE DE TABLAS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1: Niveles de Evidencia para la comparación de la seguridad de las opciones de tratamiento | 18 |
| Tabla 2: Categorías de efectos adversos según su frecuencia | 18 |
| Tabla 3: Análisis crítico revisión sistemática de Brocklehurst (2002) | 21 |
| Tabla 4: Análisis crítico estudios PACTG 316, PETRA y SAINT | 22 |
| Tabla 5: Características de los pacientes en los ensayos clínicos de tratamiento antiretroviral para la prevención de la transmisión vertical | 23 |
| Tabla 6: Características de la intervención y resultados de los ensayos clínicos elegibles | 24 |
| Tabla 7: Análisis crítico de los estudios de cohorte que han evaluado la asociación entre tratamiento antiretroviral y transmisión vertical del VIH | 28 |
| Tabla 8: Características de los pacientes en los estudios de cohorte que han evaluado la asociación entre tratamiento antiretroviral y transmisión vertical del VIH | 29 |
| Tabla 9: Resultados de los estudios de cohorte | 30 |
| Tabla 10: Relación entre % de transmisión y complejidad del tratamiento ARV | 31 |
| Tabla 11: Tasas relativas de transmisión en estudios de cohorte | 31 |
| Tabla 12: Evidencia de disfunción mitocondrial en estudios de cohorte y ensayos clínicos | 36 |
| Tabla 13: Resumen de evidencia disponible en seres humanos, de efectos adversos severos en madres y niños con exposición perinatal a los ARV | 37 |
| Tabla 14 : Supuestos del modelo | 43 |
| Tabla 15: Efecto neto de dos alternativas de tratamiento ARV para la prevención de la transmisión vertical. | 43 |
| Tabla 16: Análisis de sensibilidad modificando variables individuales | 44 |
| Tabla 17: Análisis de sensibilidad bajo condiciones de peor y mejor escenario | 45 |

1. INTRODUCCION

Existe controversia entre grupos de especialistas sobre el método óptimo para prevenir la transmisión vertical del VIH/SIDA desde la perspectiva de salud pública, es decir, para la definición de un protocolo de aplicación nacional. En particular, se plantea la necesidad de comparar el uso de monoterapia y de terapia altamente activa (terapia antiretroviral [TAR] óptima; que logra carga viral indetectable en sangre) en las mujeres embarazadas sin indicación de tratamiento por su enfermedad de base.

En ese contexto, la Comisión Nacional del SIDA solicitó a la Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud, Departamento de Calidad de Prestadores del Ministerio de Salud, una evaluación de la evidencia científica en torno al tema.

2. OBJETIVO

Evaluar la efectividad y riesgos de los distintos esquemas de tratamiento antiviral disponibles para la prevención de la transmisión vertical del VIH/SIDA, en mujeres embarazadas portadoras de infección por VIH, vírgenes a tratamiento, sin indicación de ARV por su enfermedad de base, que predominantemente evitan la lactancia, y sin restricciones de acceso a cesárea electiva.

3. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

El VIH se puede transmitir al feto o al recién nacido en un porcentaje importante de las mujeres embarazadas portadoras del virus, ya sea durante el embarazo, el parto, o en la lactancia. Sin mediar intervenciones preventivas, la tasa acumulativa de transmisión alcanza en promedio un 25%, pero puede superar el 40% en poblaciones de lactantes alimentados predominantemente por pecho materno¹.

3.1 Situación en Chile

En Chile, alrededor de un 11% de los casos de VIH/Sida son mujeres, pero esta proporción ha ido en aumento, y la mayor parte de los casos se concentra en el grupo de mujeres en edad fértil.²

Los estudios de vigilancia centinela de prevalencia del VIH en embarazadas han arrojado tasas en torno al 0.05%, y de todos los mecanismos de contagio, la transmisión vertical corresponde al 1,5% de las causas.

Los casos de SIDA en niños constituyen el 1.5% del total de casos notificados, de los cuales un 98%

corresponde a transmisión vertical. Sólo en un caso se ha documentado transmisión por lactancia materna. La prevalencia acumulada de infección entre los niños nacidos de madres VIH positivas desde 1984 a la fecha alcanza un 26% (137 casos confirmados).

El Protocolo de prevención de la transmisión vertical del VIH ACTG 076 con AZT, cuya efectividad se encuentra ampliamente demostrada, comenzó a usarse en Chile a partir de 1996, con una cobertura de 100% de la demanda, tanto del sector público como privado. Conasida evaluó a través de una cohorte retrospectiva 61 binomios madre-hijo tratados con el protocolo entre 1994 y 1999, encontrando una tasa de transmisión global de 5,6%, lo que significa una reducción de la transmisión histórica (30%) de 81.3%, o de un 61.7% si se asume el peor escenario para las pérdidas de seguimiento.³ En el grupo que recibió el protocolo completo, la tasa de transmisión fue de 2.6%, versus un 12.5% en los que no lo hicieron. Conforme a lo ya demostrado por estudios previos, también se encontró una asociación estadísticamente significativa y clínicamente muy importante, entre las tasas de transmisión, y la utilización de cesárea programada y los menores tiempos de rotura de membranas antes del parto.

A nivel internacional, gran parte de los esfuerzos de investigación en este campo han ido orientados a identificar regímenes de tratamiento acortados, de menor costo y mayor facilidad de aplicación, que constituyan una solución alternativa para los países de bajos ingresos, en los que la escasez de recursos, barreras culturales, y otras limitaciones hacen impracticable la aplicación de los protocolos antiretrovirales y demás medidas vigentes en países industrializados, como el uso de la cesárea electiva y el reemplazo de la lactancia materna^{12 4 5 6}. Al respecto, es importante recalcar que en nuestro país el tema de la lactancia artificial no merece dudas, y se la indica a todo hijo de madre VIH positiva. De igual forma, no existen restricciones para la indicación de cesárea electiva.

3.2 Justificación

La incertidumbre que da origen a esta evaluación se sustenta en los resultados de ensayos clínicos y estudios de cohorte⁷, que dan cuenta de una relación dosis-respuesta entre la intensidad del tratamiento antiretroviral y las tasas de transmisión, observándose tasas cercanas al 1% en mujeres bajo tratamiento con terapia altamente activa. Esto lleva a plantear la posibilidad de utilizar una terapia combinada altamente activa como medida preventiva, y abre a su vez una interrogante sobre los efectos adversos de las distintas opciones de terapia preventiva para la madre y el feto.

Con relación a las consecuencias de una u otra opción de tratamiento en términos del desarrollo de resistencia a las drogas, el análisis exploratorio de la evidencia disponible permite concluir que no existe información suficiente para incorporar por ahora esta faceta del problema en el análisis. Si bien existen reportes de aparición de cepas resistentes en mujeres embarazadas, y de transmisión de un porcentaje de las mismas a los recién nacidos, el impacto que ello puede tener sobre la tasa de transmisión, y el curso futuro de la enfermedad en madres o sus hijos permanece en el terreno especulativo.

3.3 Recomendaciones Disponibles en la Literatura

A modo de referencia inicial, se citan las siguientes recomendaciones vigentes en países industrializados, para el escenario clínico de pacientes que no tienen aún indicación de tratamiento antiretroviral, para su infección por VIH:

3.3.1 *Public Health Service Task Force (EUA)* ⁸

Recomendaciones para USA al 30 de Agosto de 2002. El documento pone un énfasis importante en la participación informada de las pacientes para la toma de decisiones respecto al tratamiento.

Recomendación de tratamiento preventivo en las pacientes que no han recibido terapia ARV previa; ver Anexo 1a:

- El esquema de 3 fases -gestación, parto y recién nacido- de AZT (076 modificado a dos dosis diarias), iniciado después del primer trimestre, debe ser recomendado a todas las mujeres con infección por VIH independiente de su recuento de VIH RNA antenatal.
- Para las mujeres que no cumplen los criterios para tratamiento ARV de su enfermedad de base, y que reciben ARV sólo para prevención de la transmisión vertical (ej. Mujeres con VIH RNA <1.000 copias/ml), se puede considerar una terapia dual con nucleósidos en casos seleccionados.

3.3.2 *British HIV Association* ⁹

Guías más recientes de la asociación británica sobre el tema, publicadas en Octubre de 2001. Sus recomendaciones se encuentran categorizadas de acuerdo a la calidad de la evidencia que las sustenta. La guía reconoce que, respecto a la terapia ARV, sólo existe evidencia de la más alta calidad para el uso de

Zidovudina, y que, en ausencia de la mejor evidencia para varios de los escenarios clínicos analizados, sus recomendaciones se sustentan fuertemente en la opinión de expertos.

Recomendación de tratamiento preventivo para las pacientes sin indicación de terapia por su enfermedad de base (asintomáticas, con VIH RNA <10-20.000 copias/ml y recuentos de CD4 >200-350 células/μl); ver Anexo 1b:

- Monoterapia con AZT (esquema 076) + cesárea antes de iniciado trabajo de parto. La evidencia que apoya el uso de AZT se considera derivada de ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad.

Alternativa para quienes desean un parto sin viremia detectable (esta opción aparece sugerida en pacientes con viremias altas, >10.000 copias/ml):

- Triterapia de corto plazo (“START”), constituida por AZT según régimen 076, a lo que se agrega 3TC + PI/NNRTI durante la gestación, y un segundo ART oral durante el parto. La evidencia que apoya esta recomendación incluye estudios de cohorte o casos y control con bajo riesgo de sesgo, confusión o azar.

3.3.3 España ¹⁰

Consenso de las principales sociedades científicas españolas involucradas en el tema a Septiembre de 2001. La guía, si bien le reconoce mayor efectividad a los esquemas combinados, plantea también el estado de incertidumbre que existe sobre la seguridad de los mismos y sobre su efecto sobre la aparición de resistencia.

Recomendaciones para “mujeres embarazadas sin tratamiento antiretroviral previo, y sin indicación de tratamiento por la situación de la madre”, ver Anexo 1c:

- Si no existe carga viral plasmática detectable: ZDV desde semana 14, durante parto y tratamiento del recién nacido.
- Si existe carga viral plasmática detectable: ZDV + 3TC o triterapia a partir de 2º trimestre, ZDV IV durante parto y tratamiento del recién nacido.

3.3.4 *Conclusión y comentarios:*

Las guías comentadas recomiendan como terapia preventiva estándar el protocolo 076 en base a AZT, por ser el único evaluado suficientemente a través de ensayos aleatorizados. No obstante, reconocen como una opción válida para las pacientes sin indicación de terapia ARV por su infección por VIH el uso de tratamientos combinados, asumiendo en la práctica la mayor efectividad de estos últimos sobre la monoterapia, aún cuando exista incertidumbre sobre su seguridad y el desarrollo de resistencia.

Con relación a las madres con indicación de tratamiento antiretroviral por el estado de avance de su infección, no se plantean controversias sobre la conveniencia de aplicar tratamiento combinado, con los resguardos del caso impuestos por el embarazo, en cuanto al momento de iniciarlo y al esquema de fármacos a utilizar.

Desde el punto de vista metodológico, los documentos citados carecen de diversos atributos que hoy son considerados estándares en la formulación de guías de práctica clínica (ninguno incluye una descripción explícita de los métodos de búsqueda, selección y análisis de la literatura y los mecanismos utilizados para la formulación de consensos), sin embargo, en términos generales se puede decir de ellos que:

- El riesgo de sesgo de publicación es bajo (a favor de ello está la inclusión de literatura gris, y la referencia a los principales ensayos clínicos llevados a cabo en el mundo).
- Exhiben una clara distinción entre la evidencia aportada por ensayos aleatorizados, aquella derivada de estudios observacionales, y las áreas donde la evidencia es decididamente insuficiente.
- Consideran todo el conjunto de escenarios clínicos posibles y formulan recomendaciones específicas para cada uno de ellos.

3.4 **Variables que afectan la transmisión del VIH-1**

Las variables conocidas por su asociación con la transmisión del VIH-1, y que deben ser consideradas al comparar las tasas de transmisión entre dos o más grupos, incluyen ^{11 12}:

- Progresión materna de la infección (recuento CD4, carga viral)
- Duración de la ruptura de membranas
- Prematuridad y bajo peso al nacer
- Tipo de parto (vaginal o cesárea)

- Infección ovular o corioamnionitis clínica
- Contacto fetal con secreciones cervicovaginales y sangre
- Lactancia natural

3.5 Variables de Resultado

3.5.1 Variables clínicas:

Tasa de transmisión: La eficacia relativa de las intervenciones para reducir el riesgo de transmisión se determina a través de las tasas acumulativas de transmisión del VIH-1, y se define como la fracción preventiva en el grupo expuesto a la intervención comparado con el grupo de referencia (sin intervención, bajo placebo, o una intervención alternativa) ¹²:

$$E=1-(T_{Exp}/T_{Ref})$$

Donde:

E: Eficacia relativa

T_{Exp} : Tasa de transmisión en los expuestos

T_{Ref} : Tasa de transmisión en los controles

Morbimortalidad: Algunos estudios analizaron el efecto de los esquemas preventivos sobre la morbimortalidad materna y del niño. Dichos resultados ofrecen diversas limitaciones, tales como la disparidad de criterios para seleccionar y medir las variables entre un estudio y otro, la distorsión generada por resultados extremos de estudios puntuales, la falta de poder para detectar diferencias en este tipo de parámetros, y la escasa validez externa de algunos de los ensayos para el medio chileno.

En virtud de lo anterior, y a objeto de simplificar la toma de decisiones sobre las opciones de tratamiento, se omitió este tipo de resultados de la presente revisión, excepto en lo concerniente a:

Efectos adversos de la terapia para la madre y el niño: Cabe distinguir aquí, de todo el conjunto de efectos adversos posibles, aquellos que potencialmente pueden causar la muerte o secuelas invalidantes permanentes.

3.5.2 Variables intermedias

En ausencia de información directa sobre el efecto de un esquema de tratamiento sobre las tasas de transmisión, una opción teórica es considerar la reducción de la carga viral de las mujeres embarazadas, como marcador subrogante de la probabilidad de transmisión vertical.

Existe abundante evidencia derivada de estudios observacionales^{13 14 15 16} que ha demostrado una estrecha correlación entre la carga viral plasmática materna y el riesgo de transmisión vertical. Análisis multivariados han identificado a éste parámetro como el principal factor independiente de transmisión¹⁷.

Pese a lo anterior, los análisis de regresión logística sobre los datos de ensayos clínicos con zidovudina en mujeres sin lactancia, como el estudio ACTG 076¹⁸ y el de Shaffer et al¹⁹ en Tailandia, revelan que el cambio en el nivel de RNA VIH inducido por el tratamiento sólo explica alrededor de un 10% del efecto del AZT en la disminución de las tasas de transmisión. Este porcentaje es similar en ambos estudios, pese a que la reducción observada difiere sustancialmente entre uno y otro. Se reconoce entonces que la reducción en la carga vírica materna no constituye el único mecanismo por el cual los antiretrovirales previenen la transmisión vertical. Se ha atribuido, por ejemplo, un rol importante a la profilaxis que ejercería el AZT sobre el feto antes de la exposición. Si así fuera, el grado de paso transplacentario del ARV o la combinación de ARV utilizados sería determinante en su efecto protector⁸.

Aún más, en el estudio ACTG 076, si bien hubo una asociación estadísticamente significativa ($OR \approx 2.0$; $p < 0,01$) entre los niveles de RNA VIH al momento del parto y las tasas de transmisión, ello dió cuenta tan sólo de un 10% del efecto del tratamiento, mientras en el estudio de Shaffer la proporción del efecto atribuible a esta variable llega a un 80%. Esta inconsistencia posee varias explicaciones posibles, pero en los hechos, junto a la baja proporción del efecto del tratamiento explicada por las reducciones en la carga viral, lo que hace es invalidar el uso de los niveles de RNA VIH como marcadores subrogantes del efecto de los ARV sobre las tasas de transmisión -al menos, para obtener conclusiones definitivas sobre la eficacia relativa de dos o más opciones de esquema antiretroviral (ver Bucher et al²⁰).

Por último, se debe agregar que no se ha establecido para la carga vírica materna un umbral de seguridad completa, bajo el cual no exista transmisión^{21 22}.

4. METODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura publicada sobre el tema objeto de evaluación, que incluyó las siguientes etapas:

4.1 Búsqueda bibliográfica

Búsqueda electrónica sin restricción temporal, hasta Diciembre 2002, en Medline, Cochrane Database, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, EMBASE, Health Technology Assessment Database, National Guidelines Clearinghouse, CMA Infobase, Sign, y restantes fuentes de resúmenes de revisiones sistemáticas y Guías de Práctica Clínica accesibles a través de www.tripdatabase.com en Diciembre de 2002. Se recopiló además revisiones narrativas sobre el tema que pudieran aportar referencias sobre estudios primarios adicionales y efectos adversos de los ARV. Sobre estos últimos se buscó también información en las publicaciones disponibles en formato electrónico de la UK Medicines Control Agency (<http://www.mca.gov.uk>), MedWatch de la US Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov/medwatch/>), el Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (<http://www.health.gov.au/tga/adr/index.htm>), y el Antiretroviral Pregnancy Registry.

Palabras clave: HIV; Disease Transmission, Vertical; perinatal; vertical*; mother-to-child/infant; Anti-HIV Agents.

4.2 Criterios de Inclusión de los estudios

Diseño:

Efectividad de los tratamientos ARV: Desde el punto de vista del diseño, la búsqueda estuvo dirigida a identificar revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías de salud, guías de práctica clínica basadas en evidencia, y en ausencia de o como complemento a los anteriores, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) primarios, en los que se hubiera comparado algún esquema de tratamiento antiretroviral versus placebo o no tratamiento, o dos o más esquemas antiretrovirales entre sí. En caso de encontrarse disponible al menos 1 ECA para las preguntas planteadas, no se consideró los estudios de no aleatorizados. En ausencia de ECA, se seleccionó ensayos controlados no aleatorizados y estudios de cohorte.

Efectos adversos de los ARV: Las mismas fuentes antes indicadas, y cualquier otro reporte de efectos adversos en estudios observacionales, series de casos y reportes de casos.

Tipo de pacientes: Mujeres embarazadas portadoras de infección por VIH, que no efectúan lactancia natural después del parto.

Variables de resultado: Tasa de transmisión de VIH madre-hijo. Efectos adversos relevantes (aquellos potencialmente mortales o que pueden dar lugar a secuelas permanentes) del tratamiento ARV.

4.3 Análisis

- a) Se realizó un análisis crítico formal de los estudios seleccionados que consta en las secciones siguientes.
- b) La evidencia encontrada fue categorizada además de acuerdo a los siguientes criterios:

4.3.1 Efectividad relativa de los distintos esquemas de tratamiento ARV

El peso de la evidencia para comparar dos o más opciones de tratamiento preventivo de la transmisión vertical fue clasificado en el siguiente orden de precedencia (adaptado de los criterios de McAlister²³ para la evaluación de efecto de clase):

Nivel I: Evidencia derivada de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ECA de poder adecuado, que provean una comparación directa (“cara a cara”) de las opciones de tratamiento, con variables de resultado clínicas relevantes, y condiciones de validez interna aceptables. Los resultados se obtienen de pacientes de iguales características, con el mismo estado de avance de la enfermedad, y las mismas condiciones basales.

Ejemplo teórico: Ensayo clínico en que las pacientes son asignadas aleatoriamente a un esquema de monoterapia o a un esquema combinado, y la variable de resultado son las tasas de transmisión madre-hijo.

Nivel II: Evidencia derivada de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ECA de poder adecuado, que provean una comparación indirecta de las opciones de tratamiento (cada opción contra placebo en ensayos independientes), con variables de resultado clínicas relevantes, y condiciones de

validez interna aceptables. Los resultados se obtienen de pacientes que no necesariamente poseen iguales características, el mismo estado de avance de la enfermedad, o las mismas condiciones basales.

Ejemplo teórico: La inferencia sobre la efectividad relativa de la monoterapia y la biterapia se obtuvo tras contrastar el resultado de un meta-análisis de ensayos aleatorizados que comparó monoterapia vs placebo, y el resultado de un ECA que evaluó la efectividad de una biterapia vs placebo.

Nivel III: Evidencia derivada de comparaciones que involucran o se encuentran confinadas a estudios no aleatorizados, tales como estudios experimentales con controles históricos, estudios de cohorte, casos-control, modelos predictivos, investigación de resultados con bases de datos administrativas. Las limitaciones propias de estas comparaciones incluyen un alto potencial de sesgo de selección (ej, diferencias en el estado inmunológico de las pacientes de ambos grupos), de atención (ej, diferente criterio de indicación y proporción de casárea entre los grupos) y de medición (ej, diferentes plazos de seguimiento). Pese a ello, y en ausencia de estudios de mejor calidad, este tipo de evidencia puede proveer información valiosa en situaciones tales como:

- i. Cuando se produce una clara *relación dosis-respuesta* entre las intervenciones que están siendo comparadas, ejemplo, frente a tres esquemas terapéuticos de potencia creciente.
- ii. Cuando las diferencias en la magnitud de los efectos son tan ostensibles, que resulta muy poco probable que exista un sesgo o factor de confusión que explique completamente la diferencia, o bien, el sesgo opera en sentido opuesto a la diferencia.

Ejemplo teórico: Comparación entre las tasas de transmisión de pacientes sometidos a monoterapia en un ensayo clínico, y las observadas en una cohorte comunitaria de pacientes que se encuentran predominantemente bajo biterapia y terapia altamente activa.

4.3.2 Efectos adversos de los distintos esquemas de tratamiento ARV

El peso de la evidencia sobre el riesgo comparado de efectos adversos de las distintas opciones de tratamiento fue clasificado como se indica en la Tabla 1 (de mayor a menor importancia):

Tabla 1: Niveles de Evidencia para la comparación de la seguridad de las opciones de tratamiento *

| Nivel | Tipo de estudios | Consideraciones metodológicas |
|-------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Ensayos clínicos aleatorizados | Poder estadístico apropiado |
| 2 | Estudios de cohorte | Preferentemente prospectivos; seguimiento prolongado y métodos de medición no sesgados |
| 3 | Casos y controles | Analizar potencial de sesgos de selección/medición |
| 4 | Estudios Fase IV | Evidencia muy limitada por falta de control comparable |
| 5 | Series de casos | Evidencia muy limitada por falta de control comparable |
| 6 | Reportes de casos | Evidencia muy limitada por falta de control comparable |

* Adaptado de McAlister²³

Es importante hacer notar la dificultad para estimar riesgo en eventos adversos de muy baja ocurrencia, por la falta de poder de los estudios, la necesidad de contar con grupos control altamente comparables, y de investigar cada caso específico para establecer si existe una potencial relación de causa efecto entre el evento y la exposición. En términos prácticos ello implica que, en la mayoría de los casos, los esfuerzos por determinar una frecuencia precisa del evento son inconducentes o dan origen a cifras sin sustento sólido. Teniendo esto presente, la frecuencia de los eventos encontrados se calificó en las siguientes categorías generales propuestas por el Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)²⁴, a partir de la información disponible sobre el número de casos notificados y el tamaño de las muestras de pacientes de los que provienen:

Tabla 2: Categorías de efectos adversos según su frecuencia

| Categoría | Frecuencia |
|----------------------------------------------|--------------------|
| Efectos adversos comunes o frecuentes | > 1 % |
| Efectos adversos poco comunes o infrecuentes | > 0.1 % y < 1 % |
| Efectos adversos raros | > 0.01 % y < 0.1 % |
| Efectos adversos muy raros | < 0.01 % |

El análisis se restringió a la evidencia de efectos adversos en seres humanos, y entre éstos, aquellos que pudieran causar muerte o discapacidad permanente.

4.3.3 Análisis de alternativas

Completada la revisión, se elaboró un modelo de probabilidades para estimar el riesgo de transmisión en Chile bajo dos escenarios de tratamiento aplicados a nivel nacional. Un primer escenario implica

mantener el protocolo de monoterapia 076 vigente, y el segundo administrar terapia altamente activa a todas las embarazadas portadoras de VIH sin indicación de tratamiento por su enfermedad de base.

Para cada una de las variables que componen el modelo, se estableció un estimador puntual o intermedio, que representa el valor de la variable considerado más probable, y de acuerdo a la información disponible, se incluyó en algunos casos un máximo y mínimo posibles.

Analizar todas las permutaciones posibles de los valores de las variables en ambos escenarios excede los objetivos de esta evaluación, y probablemente agregaría más confusión que claridad a sus resultados. No obstante, se practicó un análisis de sensibilidad con los valores extremos del rango, de las variables con datos menos certeros o precisos. Este análisis incluyó dos vertientes:

- Por una parte, se estimó el efecto de considerar los valores extremos de las variables inciertas, sobre el riesgo de transmisión que se obtiene al utilizar solamente los estimadores intermedios. Para ello se sometió consecutivamente el modelo a los valores extremos de las variables inciertas, manteniendo todas las restantes en sus valores medios, y se calcula nuevamente la diferencia en el número de casos de transmisión entre los dos escenarios de selección de donantes.
- El segundo conjunto de análisis se realizó de la misma forma ya descrita, pero utilizando conjuntos de valores extremos, para simular “peores” y “mejores” escenarios posibles.

Los datos y supuestos utilizados en la construcción del modelo se describen a continuación de la revisión sobre la efectividad y riesgos de las terapias antiretrovirales.

5. RESULTADOS

5.1 Efectividad de los ARV para reducir la transmisión vertical

5.1.1 Consideraciones metodológicas

Existen ensayos clínicos que han evaluado diversas modalidades de monoterapia y de terapias combinadas contra placebo y entre sí. No se encontró, sin embargo, estudios aleatorizados que hayan comparado directamente el uso de terapias altamente activas (que incluyan un inhibidor de proteasa) con otras opciones menos intensivas de tratamiento (*evidencia Nivel I*), y tampoco se identificó ensayos aleatorizados de terapias altamente activas versus placebo, utilizadas específicamente para prevenir la

transmisión vertical, que posibiliten una comparación indirecta del efecto entre ensayos clínicos (*evidencia Nivel II*).

Lo anterior obliga a efectuar la comparación a partir de evidencia tipo III, es decir, utilizando estudios de cohorte para evaluar el efecto de las terapias altamente activas. La comparabilidad de los efectos obtenidos desde estas dos fuentes (ensayos aleatorizados y estudios de cohorte) pasa entonces a ser esencial para la validez de la evaluación que motiva este informe.

Si bien los ensayos aleatorizados permiten aislar el efecto de la intervención de la influencia de otras variables pronósticas –conocidas o no-, no es posible asumir que ese efecto sea único y constante para todos los subgrupos de pacientes estudiados. En general, los ensayos clínicos poseen escaso poder para detectar interacciones estadísticamente significativas en los subgrupos, por ejemplo, si el efecto del tratamiento es de una magnitud distinta entre las pacientes sometidas a cesárea y las de parto vaginal.

La mayoría de los ensayos clínicos con antiretrovirales para prevenir la transmisión vertical ha sido efectuados en países de bajos ingresos, con limitaciones para evitar la lactancia y el uso liberal de cesárea. La evaluación del efecto de las terapias altamente activas, por su parte, se ha realizado en países industrializados, en condiciones similares a las que exhibe hoy Chile. Esto obliga a seleccionar, entre los ensayos clínicos, aquellos realizados en contextos parecidos al nuestro, al menos en cuanto a la prevalencia de otros factores de riesgo de transmisión, tales como la lactancia materna.

La segunda limitante teórica para esta comparación deriva del sesgo de selección propio de las cohortes de pacientes en terapia altamente activa, que por definición sí tienen indicación de tratamiento por su enfermedad de base, es decir, se encuentran en un estado de enfermedad más avanzada. No obstante, este sesgo de selección opera en favor de la hipótesis de nulidad, reforzando cualquier hallazgo que sugiera una mayor efectividad de las terapias altamente activas para prevenir la transmisión vertical.

5.1.2 Descripción de los estudios

5.1.2.1 Ensayos clínicos aleatorizados

Se identificó una sola revisión sistemática/meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (Brocklehurst²⁵) que evaluó específicamente la efectividad de los antiretrovirales para reducir el riesgo de transmisión madre-hijo de la infección por VIH. Se seleccionó ésta entre un conjunto amplio de revisiones^{4 5 6 12 26 27}²⁸ por ser la única con una descripción explícita de sus métodos. Sin perjuicio de lo anterior, se analizó

también las revisiones narrativas, guías clínicas y documentos de consenso^{8 9 10} en busca de referencias sobre otros ensayos clínicos además de los incluidos en el meta-análisis de Brocklehurst, pero no se encontró ningún estudio adicional.

A la fecha de la última actualización del estudio de Brocklehurst en Febrero de 2002, se encontraban en curso 2 ensayos clínicos sin resultados definitivos todavía: BMS AI455-094 y SAINT. Del primero se han reportado resultados preliminares²⁹, y los resultados definitivos del estudio SAINT fueron recientemente publicados por Moodley et al.³⁰

Tabla 3: Análisis crítico revisión sistemática de Brocklehurst (2002)

| <i>Criterio</i> | <i>Cumplimiento</i> | <i>Observaciones</i> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Actualización | Parcial | El estudio SAINT fue publicado el 1º de Marzo de este año. |
| Claridad pregunta de evaluación | Apropiada | Efectividad y riesgos de las terapias ARV para disminuir la transmisión vertical del VIH y efectos asociados sobre madre e hijo. |
| Variables de exposición | Apropiadas | Cualquier terapia ARV utilizada con el objetivo de disminuir la transmisión madre-hijo. Excluye estudios que combinan ARV con otras intervenciones (ej. Inmunoglobulina hiperinmune o cesárea) vs placebo. |
| Variables de resultado | Apropiadas | Primaria: Infección del niño por VIH Secundarias: efectos adversos de la terapia ARV, morbimortalidad materna y del niño |
| Amplitud de la búsqueda | Apropiada | Sesgo de publicación altamente improbable. Sin sesgo idiomático. |
| Criterios de inclusión | Apropiados | Ensayos aleatorizados; ARV versus placebo, no tratamiento o diferentes esquemas de ARV |
| Confiabilidad extracción de datos y análisis de validez | Apropiada | Dos revisores independientes Se aplicó criterios mayores de validez interna para ensayos clínicos. |
| Análisis de heterogeneidad | Apropiado | Se hizo análisis estadístico formal y se consideró heterogeneidad de los estudios desde el punto de vista clínico |
| Síntesis de resultados y conclusiones | Apropiadas | Conclusiones son consistentes con resultados objetivos de la revisión |
| Conclusiones generales de la revisión desde el punto de vista metodológico: | | |
| - Cumple adecuadamente con criterios de validez para una RS, pero debe ser actualizada con la inclusión de estudios que se encontraban en curso (ver Tabla 4). | | |
| - La mayoría de los estudios exhibió un adecuado encubrimiento de la asignación y análisis por intención de tratar, sin embargo en dos de ellos sólo se contó con datos de los resúmenes, por lo que no pudieron ser evaluados en detalle por los autores de la revisión. Ambos estudios se encuentran hoy disponibles a texto completo y sus condiciones de validez se detallan en la tabla 4. | | |

Tabla 4: Análisis crítico estudios PACTG 316, PETRA y SAINT

| Criterio | Estudio | | |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | PACTG 316 | PETRA | SAINT |
| Encubrimiento de la asignación (allocation concealment) | Incierto (no se describe) | Incierto (no se describe) | Si, apropiado. |
| Ciego | Doble ciego, tratamiento activo versus placebo. | Doble ciego, se utilizó placebos para enmascarar los tres tratamientos activos evaluados. | No (open label) |
| Pérdidas de seguimiento | Reportadas apropiadamente. Menores de 5%. | Reportadas apropiadamente. Altas (sobre el 25%) pero en similar proporción en todos los grupos. | Reportadas apropiadamente. Altas (sobre el 20% en ambos grupos) |
| Análisis por intención de tratar | No estrictamente. Exclusiones del análisis final por varias causas en alrededor de 17% de los casos en ambos grupos. <i>Nota:</i> las causas de exclusión con potencial importancia pronóstica parecen balanceadas en los grupos, por lo que no debiera inducir sesgo. | No estrictamente. Además del alto % de pérdidas, 5% de los aleatorizados a placebo fueron excluidos del análisis por haber recibido tratamiento activo. <i>Nota:</i> Esta modificación no tuvo relación con aspectos pronósticos y por lo tanto no debiera inducir sesgo. | No estrictamente. Además del alto % de pérdidas, se excluyó del análisis pacientes con evidencia de infección intrauterina. |

Características de los ensayos clínicos aleatorizados existentes

La Tabla 5 muestra las características de los estudios de acuerdo al estado de avance de la infección en la madre, la utilización de tratamiento antiretroviral previo, la alimentación por pecho de los niños, la proporción de partos realizados por cesárea electiva y la correspondiente elegibilidad para los efectos de esta revisión. El único criterio para considerar elegible un estudio fue que, predominantemente, no hubiera existido lactancia natural.

Tabla 5: Características de los pacientes en los ensayos clínicos de tratamiento antiretroviral para la prevención de la transmisión vertical

| Estudio | Estado de avance infección por VIH | Tratamiento antiretroviral para enfermedad de base | Alimentación por pecho | Cesarea electiva | Elegible |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------|----------|
| Connor ³¹ | CD4+ T > 200 cel/μL Sin indicación de terapia antirretroviral según opinión de tratante. | No | No (solo 1 madre en grupo placebo) | ± 37% (*) | SI |
| Dabis ³² | 2 pacientes con SIDA clínico. CD4+ T <200 en 8.3% y ≥500 en 56.9% de las pacientes. | No reportado | Si (> 85% a 3 meses del parto) | ± 2.5% | NO |
| Guay ³³ | CD4+ T <200 en 18% y ≥500 en 40% de las pacientes. | No (criterio de exclusión) | Si (98,8%) | ± 1.5% | NO |
| Lallemant ³⁴ | CD4+ T <200 en 14-20%; 90.3% sin síntomas de infección VIH o Sida al ingreso al estudio. | No | No (solo 1 caso reportado) | ± 8% | SI |
| PACTG 316 ³⁵ | CD4+ T <200 en 12% ; >400 en 57% de las pacientes. | Si (0.3% sin tratamiento al ingreso; 40% en tratamiento con IP**) | Incierto, pero intención de lactar fue criterio de exclusión. | 34.2 % | SI |
| PETRA ³⁶ | > 96% en estadio 1 y 2 de OMS. CD4+ T promedio ±450 cel/μL | No reportado | Si (74%, 28 semanas promedio) | 9.3% 33% (*) | NO |
| Shaffer ³⁷ | 13% sintomáticas, CD4+ T <200 en 11% y ≥500 en 34% de las pacientes. | No (criterio de exclusión) | No | 14% (*) | SI |
| Wiktor ³⁸ | CD4+ T <200 en 6% y ≥500 en 54% de las pacientes. | No (criterio de exclusión) | Si (> 95%) | 1% (*) | NO |
| SAINT ³⁰ | CD4+ T <200 en 14% y > 400 en 48% de las pacientes. | No (criterio de inclusión) | Si (47%) | 0% 30% (*) | NO |
| BMS AI455-094 ²⁹ | CD4+ T promedio 398 cel/μL 1 paciente sintomática | No | No | 12% | SI*** |

*: Total cesáreas (Electivas y de urgencia).

** : Inhibidores de proteasa

***: Estudio en curso, sólo resultados preliminares

Las características de los esquemas de tratamiento utilizados en los 5 estudios seleccionados y los resultados principales de los mismos se resumen en la tabla 6. En líneas generales, estos estudios cumplieron criterios mínimos de validez interna (excepto BMS AI455-094: sólo datos del resumen), y se realizaron en poblaciones predominantemente asintomáticas, vírgenes a tratamiento (excepto en PACTG 316), y con cierto grado de acceso a cesárea electiva.

Tabla 6: Características de la intervención y resultados de los ensayos clínicos elegibles

| Estudio | Droga | Esquemas de Tratamiento | | | Controles | % Transmisión | | RR | 95% CI |
|-------------|-------|-------------------------|-------|-----|------------|--------------------|--------------------|------|-------------|
| | | Pre | Intra | RN | | Tratados | Controles | | |
| Connor | ZDV* | SI | SI | SI | Placebo | 15/198 (7,57%) | 46/204 (22,55%) | 0.34 | 0.19 - 0.58 |
| Lallemant ‡ | ZDV | C | SI | C | L / Ip / L | 24/231 (10,39%) | 10/222 (4,50%) | 2.31 | 1.13 - 4.71 |
| | ZDV | L | SI | C | L / Ip / L | 16/342 (4,68%) | 28/404 (6,93%) | 0.68 | 0.37 - 1.23 |
| | ZDV | C | SI | L | L / Ip / L | 32/339 (9,44%) | 28/404 (6,93%) | 1.36 | 0.83 - 2.21 |
| PACTG 316 | NVP§ | --- | SI | SI | Placebo | 9/594 (1,52%) | 8/580 (1,38%) | 1.1 | 0.43 - 2.83 |
| Shaffer | ZDV | SI | SI | --- | Placebo | 18/194 (9,28%) | 37/198 (18,69%) | 0.50 | 0.29 - 0.84 |

* Zidovudina

§ Niverapina

‡ Comparó 4 combinaciones de tratamiento en base a regímenes “largos” (L) y “cortos” (C): en el período anteparto el régimen largo se inicia a las 28 semanas de embarazo, y el corto a las 35 semanas, en el recién nacido, el régimen largo corresponde a 6 semanas de tratamiento, y el corto a 3 días. El tratamiento intraparto (Ip) fue equivalente en los 4 casos.

Análisis de subgrupos

Connor reporta, de un análisis de subgrupos sobre un amplio grupo de variables, que el efecto de la ZDV se observó tanto en las pacientes sometidas a parto vaginal como a cesárea, y en todos los subgrupos de pacientes con distintos recuentos de CD4.

En el estudio PACTG 316 de Nevirapina versus placebo, se estratificó las pacientes según se encontraran sin terapia ARV, en monoterapia, o bajo terapia combinada, y de acuerdo a sus recuentos de CD4 antes de

la randomización (<200, 200-399, ≥400 células/mm³), no encontrando evidencia de efecto estadísticamente significativo en ninguno de los subgrupos.

Shaffer analizó también el comportamiento de la disminución de las tasas de transmisión entre pacientes tratadas y placebo en numerosos subgrupos de pacientes, no encontrando diferencias significativas en la efectividad del tratamiento entre ellos.

Análisis de resultados en términos absolutos

La efectividad de los esquemas antiretrovirales versus placebo, en pacientes sin otro tratamiento ARV es consistentemente alta. Estas pacientes poseen tasas de transmisión basales en torno al 20%, y llegan a porcentajes bajo 10% con las terapias en base a ZDV. Por su parte, el estudio PACTG 316 deja en evidencia que las tasas basales en pacientes con tratamiento previo son radicalmente más bajas (todos los casos: 1,5% IC 95% 0,9-2,4), cualquiera sea el tipo de tratamiento (monoterapia o tratamientos combinados), el estado inmunológico inicial o los recuentos de RNA viral al momento del parto. Esto hace mucho más difícil demostrar la efectividad de una terapia preventiva, pero pone de relieve que las terapias estándar para la infección por VIH parecen tener un efecto secundario sustancial sobre las tasas de transmisión.

Síntesis de resultados

Los ensayos clínicos de tratamiento ARV en poblaciones de mujeres que evitan la lactancia permiten establecer que:

Estudios en pacientes sin tratamiento antiretroviral para su enfermedad de base

- El tratamiento con ZDV de acuerdo al protocolo 076 ha sido el que ha demostrado mayor efectividad a la fecha, en pacientes sin indicación de tratamiento antiretroviral por su enfermedad de base (no existen estudios que demuestren que un esquema alternativo sea superior o al menos equivalente al protocolo 076, en este tipo de pacientes). Esto es válido para otros esquemas en base a ZDV -distintos al 076- y para otras alternativas de monoterapia estudiadas.
- Existe evidencia tipo I de que el tratamiento con ZDV en base a regímenes cortos en el período preparto y postparto (“corto-corto”) es significativamente menos efectivo desde el punto de vista clínico, que un protocolo similar al 076 en base a dos dosis diarias (el protocolo 076 utiliza 5 dosis/día).

- No se encontró evidencia directa o indirecta, derivada de ensayos clínicos aleatorizados, que permita comparar de modo confiable la efectividad del protocolo 076 con esquemas de tratamiento combinado.

Estudios en pacientes bajo tratamiento antiretroviral

- En pacientes bajo tratamiento ARV para su infección por VIH, el tratamiento preventivo adicional con NVP no ha demostrado utilidad. Las tasas de transmisión basales en tales mujeres son ostensiblemente más bajas que las observadas en mujeres no tratadas.

Ensayos aleatorizados en curso

Resultados preliminares -no verificables todavía- del estudio BMS AI455-094 sugieren que el uso de otros NRTI¹ como didanosine y estavudine solos o en combinación podrían ser más efectivos que la ZDV ante, intra y postparto, en un esquema de dos dosis diarias.

5.1.3.2 Otros estudios experimentales

Mandelbrot³⁹ reclutó 445 pacientes del estudio de cohorte French Perinatal Study, a las que se administró el protocolo ACTG 076, agregando Lamivudina a partir de la semana 32 y hasta el parto, y a los recién nacidos por 6 semanas. En el estudio no se establecieron exclusiones por criterios virológicos o inmunológicos, y un 25% de las pacientes tratadas con la combinación de ZDV+LMV habían recibido anteriormente terapia antiretroviral. Este grupo se comparó con una cohorte histórica de 899 pacientes que recibieron sólo el protocolo ACTG 076.

Se trató entonces de un ensayo clínico no aleatorizado, de etiqueta abierta y con controles históricos.

Respecto a la comparabilidad de las cohortes, en promedio éstas fueron muy similares en cuanto a la edad de las pacientes, la proporción que alimentó por pecho, su estado inmunológico y virológico, y la proporción con rotura de membranas prolongada. En contraste, la proporción de cesárea electiva fue algo mayor en las pacientes que recibieron terapia combinada (22 versus 16%).

Resultado: La tasa de transmisión en las pacientes que recibieron ZDV+LMV fue de 1.6% (IC 95% 0.7%-3.3%), versus 6.8% (IC 95% 5.1%-8.7%) en las controles. Tras el análisis multivariado con las

¹ Inhibidor análogo de nucleósido de la transcriptasa reversa

restantes variables predictoras relevantes, el OR ajustado de transmisión en las pacientes intervenidas fue 5 veces menor que las controles (OR=0.22 [0.10-0.50]).

5.1.3.3 *Estudios de Cohorte*

Se seleccionó estudios de cohorte que pudieran aportar evidencia sobre la efectividad de las terapias antiretrovirales combinadas sobre la prevención de la transmisión vertical de la infección por VIH, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

- Estudios de cohorte con datos individuales de binomios madre-hijo
- Pacientes: niños nacidos de madres portadoras de infección por VIH durante el embarazo
- Variables de exposición: tipos de tratamiento ARV iniciados durante el embarazo
- Variables de resultado: tasas de transmisión vertical de la infección por VIH

Se identificó los siguientes estudios:

- Fiscus et al, 2002 ⁴⁰
- European Collaborative Study, 2001 ⁴¹
- Leyes, 2002 ⁴²
- Samelson, 2000 ⁴³ (sólo datos de resumen)
- Cooper, 2002 ⁴⁴ (sólo datos de resumen)
- Helfgott, 2000 ⁴⁵ (sólo datos de resumen)
- Ioannidis, 2001 ⁴⁶: Corresponde a un análisis combinado de subgrupos de pacientes extraídos de ensayos clínicos y estudios de cohorte. Se comenta por separado al final de esta sección.

La Tabla 7 detalla los resultados del análisis crítico de los estudios:

Tabla 7: Análisis crítico de los estudios de cohorte que han evaluado la asociación entre tratamiento antiretroviral y transmisión vertical del VIH

| Criterio | Estudio | | |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| | Fiscus (2002) | European Collaborative Study (2001) | Leyes (2002) |
| Tipo de cohorte | Retrospectiva | Prospectiva | Prospectiva |
| Criterios de selección de los pacientes | Descritos adecuadamente | Ver observaciones | Descritos adecuadamente |
| Pérdidas de seguimiento | No (sólo se excluyeron del análisis los casos con diagnóstico indeterminado) | No especificadas | No se produjeron |
| Medición de resultados | Diagnóstico serológico; criterios explícitos | Diagnóstico serológico; criterios explícitos | Diagnóstico serológico; criterios explícitos |
| Ajuste de variables pronósticas | No | Análisis multivariado | Análisis multivariado |
| Observaciones | Resultados no ajustados por variables pronósticas relevantes limitan validez del estudio. | El estudio tiene un objetivo esencialmente descriptivo. No existe clara definición de la muestra de pacientes que será objeto de análisis respecto a las tasas de transmisión. | |

Tabla 7: Análisis crítico de los estudios de cohorte que han evaluado la asociación entre tratamiento antiretroviral y transmisión vertical del VIH (Cont.)

| Criterio | Estudio | | |
|---------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| | Samelson (2000) | Helfgott (2000) | Cooper (2002) |
| Tipo de cohorte | Retrospectiva | Retrospectiva | Prospectiva |
| Selección de los pacientes | Sin información | Sin información | Sin información |
| Pérdidas de seguimiento | Sin información | Sin información | Sin información |
| Medición de resultados | Sin información | Sin información | Sin información |
| Ajuste de variables pronósticas | Sin información | Sin información | Análisis multivariado |
| Observaciones | Texto completo no disponible para esta revisión | Texto completo no disponible para esta revisión | Texto completo no disponible para esta revisión |

En conclusión, con excepción del estudio de Leyes et al, que lamentablemente es de tamaño muestral reducido, existen importantes limitaciones para determinar la validez de los estudios de cohorte identificados en la literatura. Sin perjuicio de ello, se realiza más adelante un análisis cualitativo de sus resultados, de su consistencia, y de las posibles tendencias en el efecto de los tratamientos sobre las tasas de transmisión.

El estudio de Ionnidis es un meta-análisis que evalúa las tasas de transmisión en el subgrupo de pacientes con cargas virales menores de 1.000 copias/ml al momento del parto, de un conjunto seleccionado de ensayos clínicos y cohortes realizadas en Europa y Estados Unidos. El estudio compara las tasas de transmisión entre las madres que reciben ARV (monoterapia con AZT en la mayoría) y las que no, pero no permite evaluar tipos específicos de tratamiento, por el escaso número de casos de transmisión entre las tratadas. El RR combinado de transmisión en las pacientes tratadas fue de 0.1 (IC 95% 0.05-0.21 [8/834 vs 36/368]), con un OR ajustado de 0.12 ($p < 0.001$) en el análisis multivariado.

La Tabla 8 detalla algunas condiciones relevantes para la interpretación de los resultados de las cohortes estudiadas.

Tabla 8: Características de los pacientes en los estudios de cohorte que han evaluado la asociación entre tratamiento antiretroviral y transmisión vertical del VIH

| Estudio | Alimentación por pecho | Cesarea electiva | Contexto |
|-------------------------------------|------------------------|----------------------------------------|----------|
| Fiscus (2002) | S/I | Desde 30 % a 60 % al final del período | EE.UU. |
| European Collaborative Study (2001) | Habitualmente no | 26 % ^a | Europa |
| Leyes (2002) | 0 % | 40 % ^b | España |
| Samelson (2000) | S/I | S/I | EE.UU. |
| Helfgott (2000) | S/I | S/I | EE.UU. |
| Cooper (2002) | S/I | S/I | EE.UU. |

S/I: Sin información disponible

a: Cesáreas electivas

b: Cesáreas electivas y de urgencia

Los resultados de los estudios se resumen en las tablas siguientes. La Tabla 9 muestra los porcentajes de transmisión en los grupos de pacientes que no recibieron tratamiento antiretroviral, y los que recibieron distintas formas de monoterapia, el protocolo 076 completo, terapias combinadas (varios tipos, sin

especificar), y terapia altamente activa con inhibidores de proteasa, respectivamente. Los intervalos de confianza se calcularon según el método modificado de Wald disponible en <http://graphpad.com/quickcalcs/ConfInterval2.cfm>.

Tabla 9: Resultados de los estudios de cohorte

| Estudio | Sin tratamiento | | | Monoterapia * | | |
|----------|-----------------|-------|-------------|---------------|-------|------------|
| | N° inf | % | IC 95% | N° inf | % | IC 95% |
| Fiscus | 45/125 | 26,47 | 20,4 - 33,6 | --- | --- | --- |
| Leyes | 2/7 | 28,57 | 7,6 - 64,8 | 3/13 | 23,08 | 7,5 - 50,9 |
| ECS | --- | --- | --- | 35/612 | 5,72 | 4,1 - 7,9 |
| Cooper | --- | 20,00 | 16,1 - 23,9 | --- | 10,40 | 8,2 - 12,6 |
| Samelson | 3/18 | 16,67 | 5,0 - 40,1 | 7/91 | 7,69 | 3,5 - 15,3 |
| Helfgott | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

* Incluye tratamientos acertados, versiones incompletas de protocolo 076, otras monoterapias no especificadas

Tabla 9: Resultados de los estudios de cohorte (cont)

| Estudio | Protocolo 076 completo | | | Terapia combinada * | | |
|----------|------------------------|------|------------|---------------------|------|------------|
| | N° inf | % | IC 95% * | N° inf | % | IC 95% * |
| Fiscus | 20/477 | 4,19 | 2,7 - 6,4 | 3/199 | 1,51 | 0,3 - 4,5 |
| Leyes | 1/29 | 3,45 | 0,0 - 18,6 | 0/14 | 0,00 | 0,0 - 25,2 |
| ECS | 20/494 | 4,05 | 2,6 - 6,2 | 2/118 | 1,69 | 0,1 - 6,4 |
| Cooper | --- | --- | --- | --- | 3,80 | 1,1 - 6,5 |
| Samelson | --- | --- | --- | 0/112 | 0,00 | 0,0 - 4,8 |
| Helfgott | --- | --- | --- | --- | --- | --- |

* Cualquier combinación

Tabla 9: Resultados de los estudios de cohorte (cont)

| Estudio | Terapia altamente activa | | |
|----------|--------------------------|------|------------|
| | N° inf | % | IC 95% |
| Fiscus | --- | --- | --- |
| Leyes | 0/30 | 0,0 | 0,0 - 13,5 |
| ECS | --- | --- | --- |
| Cooper | --- | 1,20 | 0,0 - 2,5 |
| Samelson | 2/112 | 1,79 | 0,1 - 6,7 |
| Helfgott | 3/52 | 5,77 | 1,4 - 16,2 |

La Tabla 10 muestra los resultados de los estudios que analizaron más de un tipo de tratamiento, ordenados de acuerdo a la complejidad de los mismos. Como se observa, existe una clara relación “dosis-respuesta” entre la intensidad del tratamiento y las tasas de transmisión.

Tabla 10: Relación entre % de transmisión y complejidad del tratamiento ARV

| Estudio | % de transmisión | | |
|----------|------------------|------------------------|--------------------------|
| | Sin tratamiento | Protocolo 076 completo | Terapia altamente activa |
| Fiscus | 26,47 | 4,19 | --- |
| Leyes | 28,57 | 3,45 | 0,0 |
| ECS | --- | 4,05 | --- |
| Cooper | 20,00 | --- | 1,20 |
| Samelson | 16,67 | --- | 1,79 |

La Tabla 11 muestra la comparación de los riesgos de transmisión en grupos bajo distintos regímenes de tratamiento, expresados mediante razones de odds, en las cohortes que incluyeron un análisis multivariado de los datos. Estos resultados reafirman que a mayor intensidad de la terapia ARV los riesgos de transmisión son menores.

Tabla 11: Tasas relativas de transmisión en estudios de cohorte

| Comparación | Resultados ajustados | | Resultados no ajustados | |
|------------------------------------|----------------------|--------------------|-------------------------|------------------------------------------|
| | Estudio | OR Ajust (IC 95%) | Estudio | OR (IC 95%) |
| S/tratamiento vs monoterapia | ECS | 0,34 (0,2 – 0,6) | --- | --- |
| S/tratamiento vs terapia combinada | ECS | 0,15 (0,0 – 1,1) * | Fiscus | 0,04 (0,01 – 0,14) |
| Monoterapia vs terapia combinada | Cooper | 0,27 (0,1 – 0,9) * | Fiscus ECS | 0,35 (0,10 – 1,19) 0,41 (0,09 – 1,77) |

* Terapia altamente activa

Síntesis de resultados

Los estudios de cohorte que han evaluado la asociación entre el tipo de tratamiento antiretroviral y las tasas de transmisión vertical del VIH permiten establecer que:

- Existe una clara relación entre el tipo de tratamiento antiretroviral recibido por la madre y/o el binomio madre-hijo, y las tasas de transmisión. A mayor intensidad del tratamiento, menores son las tasas de transmisión.
- Las tasas de transmisión en madres que reciben terapia altamente activa durante el embarazo son considerablemente menores que los observados en binomios madre-hijo con acceso a cesárea y suspensión de lactancia materna (en condiciones similares a las que cabría esperar en Chile), tratados con el protocolo 076.
- Desde la perspectiva de salud pública, estas menores tasas son relevantes no sólo en términos relativos, sino también, en cuanto al número de casos de transmisión que podrían eventualmente evitarse con la aplicación de un esquema de terapia altamente activa.

5.1.4 Conclusión final sobre la efectividad de la monoterapia (Protocolo 076) y las terapias altamente activas para la prevención de la transmisión vertical

Existe evidencia de Nivel III, derivada de comparaciones entre ensayos clínicos con estudios de cohorte y de estudios de cohorte entre sí, que respalda la mayor efectividad de las terapias altamente activas para reducir la transmisión vertical del VIH, respecto de la monoterapia, representada por el protocolo 076.

La magnitud de la diferencia de efecto entre ambas modalidades de tratamiento es difícil de establecer, por los múltiples desbalances en variables de importancia pronóstica entre los estudios, y por el hecho de que la evidencia sobre la efectividad de la terapia altamente activa proviene fundamentalmente de embarazadas que han tenido indicación de tratamiento por su enfermedad de base, y por lo tanto no son asimilables directamente al grupo de pacientes objeto de esta evaluación. Hecho este alcance, si se asume un efecto constante en todos los subgrupos de pacientes de acuerdo a la severidad de su enfermedad, los datos disponibles sugieren que el riesgo relativo de transmisión con la terapia altamente activa podría encontrarse en torno a 0.3-0.4.

5.2 Efectos adversos de los ARV en el embarazo

5.2.1 Efectos teratogénicos

La información sobre este tipo de eventos fue extraída del Antiretroviral Pregnancy Registry, estudio observacional prospectivo de tipo voluntario, alimentado con información de más de 30 países, que recopila desde 1989 casos de defectos de nacimiento en hijos pacientes embarazadas que reciben

tratamiento antiretroviral, y cuyo comité evaluador incluye miembros del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de la Food and Drug Administration (FDA), y del National Institutes of Health (NIH).⁴⁷

Sobre 2.966 embarazos evaluables a la fecha, no se ha demostrado que las mujeres expuestas a cualquier antiretroviral posean una prevalencia de defectos² mayor que la esperada en la población general, que oscila entre 2 y 3 casos / 100 nacidos vivos. La prevalencia tampoco difiere si la exposición ocurrió en el primer trimestre del embarazo o fue más tardía.

El registro ha recopilado suficientes casos de exposición en el primer trimestre a la lamivudina, nelfinavir, nevirapina, estavudina y zidovudina, para detectar a lo menos un aumento al doble en el riesgo de defectos de nacimiento en general, y de las clases más comunes de defectos específicos en los sistemas cardiovascular y genitourinario, sin haberse demostrado tal incremento hasta ahora. Sobre los restantes antiretrovirales, el número de exposiciones no permite sacar conclusiones sobre la teratogenicidad de drogas específicas. Tampoco se ha encontrado ningún patrón en cuanto al tipo específico de defecto.

Por último, en algunos estudios individuales se han reportado prevalencias de defectos de nacimiento sugerentes de un mayor riesgo que el de la población general. No obstante, en un caso se trata de un ensayo clínico⁴⁸ en el que todas las pacientes recibieron zidovudina en igual dosis, por lo que no existió un control con placebo u otro antiretroviral, y el otro⁴⁹ es un estudio observacional que reportó 3 casos de malformaciones severas en 53 niños nacidos de madres que recibieron antiretrovirales 5.7 %, 95 %-CI 1.2-15.5 % (2 habían recibido zidovudina y 1 terapia combinada), pero esa prevalencia es menor y sin diferencia estadísticamente significativa de la observada en los hijos de madres no tratadas. Este último estudio reporta además un 30% de “malformaciones menores”, que en su mayoría corresponden a anomalías cardiovasculares discretas y autolimitadas (por ejemplo, defectos del septum ventricular que cerraron espontáneamente, estenosis pulmonar transitoria o persistente, leve dilatación de ventrículos, etc.), cuyo diagnóstico se explica exclusivamente por la intensidad del seguimiento y evaluaciones de que fueron objeto los recién nacidos mediante ecocardiografía, y que bajo condiciones normales, probablemente pasarían desapercibidas.

En conclusión, en ausencia de ensayos clínicos controlados de poder suficiente, la evidencia derivada de estudios de cohorte, aunque no permite descartar que los antiretrovirales se asocien a una mayor

prevalencia de defectos de nacimiento, sugiere que ese potencial efecto, en caso de existir, sería de baja magnitud. Esta evidencia tampoco permite deducir si existe una potencial diferencia de riesgo entre la exposición a zidovudina sola y a otras combinaciones de antiretrovirales.

5.2.2. *Carcinogénesis*

Culnane⁵⁰ publicó un seguimiento a 4,2 años de 234 niños no infectados nacidos de madres VIH+ de los estudios PACTG 076 y PACTG 219 con un 86% de seguimiento. 122 tuvieron exposición prenatal, intraparto y postparto a la zidovudina, y 112 a placebo. No se encontró muertes o cáncer en la cohorte.

Hanson tampoco encontró tumores en 700 niños con exposición in útero a ZDV seguidos un promedio de 6 años.⁵¹

5.2.3. *Prematuridad, alteraciones del desarrollo*

La revisión sistemática de Brocklehurst²⁵ analizó los efectos adversos reportados en los ensayos clínicos incluidos en la revisión, y no encontró evidencia de asociación entre la exposición a zidovudina y la incidencia de parto prematuro o el peso de nacimiento. La revisión de Culnane⁵² antes citada tampoco encontró diferencias en cuanto a peso, altura, desarrollo ni función cognitiva entre los grupos.

Existen estudios de cohorte que han sugerido mayores tasas de prematuridad en pacientes que reciben terapia de combinación, pero se trata de resultados de validez cuestionable por la comparabilidad de los grupos (falta de ajuste de variables pronósticas relevantes)^{53 54}. En oposición a ellos, otros estudios han reportado mayor incidencia de prematuridad en el grupo de mujeres que no recibió tratamiento antiretroviral, frente a aquellas que sí lo hicieron.

Tuomala⁵⁵ llevó a cabo un meta-análisis de 7 estudios de cohorte y ensayos clínicos (n=4.266) cuyos resultados ajustados por un conjunto amplio de variables pronósticas de parto prematuro no demostraron asociación estadísticamente significativa entre la utilización antenatal de terapia combinada con inhibidores de proteasa (IP), sin inhibidores de proteasa, monoterapia, o ausencia de terapia antiretroviral, y la frecuencia de parto prematuro, bajo peso de nacimiento, puntaje Apgar al nacer, o muerte fetal in útero. La única excepción a lo anterior fue una asociación entre la proporción de niños con muy bajo peso y el uso de tratamiento combinado con IP, respecto del tratamiento combinado sin IP (OR 3.17; IC 95%

² Definidos como cualquier defecto estructural o cromosómico, o 2 o más defectos condicionales en fetos de a lo menos 20 semanas de edad gestacional o niños hasta los 6 años, excluyendo aquellos atribuibles a la prematuridad, tales como ductus arterioso persistente y foramen oval patente.

1.05-8.84). El estudio, sin embargo, no pudo ajustar los resultados de acuerdo al estado de avance clínico de la infección ni a la carga viral, factores que han sido vinculados a la probabilidad de parto prematuro, y tampoco por la duración del tratamiento. El número de casos recopilados de pacientes que recibieron terapia combinada con IP es relativamente bajo, lo que explica la amplitud de los intervalos de confianza en este grupo. En términos de tendencias, se observa en general un menor riesgo de prematuridad y bajo peso en los pacientes expuestos a monoterapia y terapia combinada respecto de los no expuestos, y un mayor riesgo en los que recibieron terapia con IP, pero estos resultados deben interpretarse teniendo presentes las limitaciones del estudio, en cuanto al mayor estado de avance de la enfermedad en las pacientes tratadas con IP.

5.2.4. *Disfunción mitocondrial*

Blanche ⁵⁶ reportó en 1999 cinco casos de disfunción mitocondrial sintomática con compromiso neurológico tardío, dos de ellos mortales, entre 1.754 niños sin VIH pero con exposición -in utero y después de nacer- a la zidovudina o a la combinación de zidovudina y lamivudina. Los dos niños fallecidos tuvieron exposición a ZDV + 3TC y fueron afectados por una enfermedad desmielinizante severa, y los otros tres presentaron síntomas tales como convulsiones, miocardiopatía severa y diplejia espástica.

No ha existido ningún otro reporte de eventos adversos de esta magnitud vinculados al uso de análogos de nucleósidos en el mundo. Además de esta ausencia de reportes de casos aislados o series, otros estudios de grandes cohortes de pacientes y análisis secundarios de ensayos clínicos tampoco han confirmado la asociación.^{57 58 59 36}

Si bien el reporte francés debe considerarse un alerta que amerita mayor investigación para ser esclarecido, el análisis detallado de los casos ha llevado a señalar a los expertos que no es posible sostener con certeza que existe una asociación causa efecto entre la exposición a estos antiretrovirales y la disfunción mitocondrial.^{60 61}

Tabla 12: Evidencia de disfunción mitocondrial en estudios de cohorte y ensayos clínicos

| Autor | Descripción del estudio | Resultados |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hanson (2000) | 1.189 niños no infectados nacidos de madres VIH +, reclutados en el WITS Study | Ningún caso con hallazgos clásicos (*) de disfunción mitocondrial |
| PETRA (2000) | 1.798 niños participantes en el estudio Petra, que comparó 3 regímenes de ZDV/3TC versus placebo | No hubo mayor incidencia de eventos neurológicos en los tratados, independiente de intensidad del tratamiento. |
| Birkhead (2000) | Cohorte de 2,598 niños nacidos de madres seropositivas. 62% expuesto a antiretrovirales durante período perinatal. | Un caso de muerte por cardiomegalia, que recibió ZDV en período postnatal. Ninguna de las otras muertes tuvo causa sugerente de disfunción mitocondrial. |
| McIntosh (2000) | Revisión de 5 bases de datos del NIH y el CDC con más de 20.000 niños nacidos de madres VIH positivas. | Sólo 3 muertes con clínica sugestiva de disfunción mitocondrial, ninguno de ellos con exposición conocida a análogos de nucleósidos. |

(*): Miopatía, miocardiopatía, pancitopenia, retinitis pigmentosa, miocarditis, pericarditis, falla renal o acidosis metabólica persistente

5.2.5. *Acidosis láctica materna con compromiso fetal*

Considerando todos los casos, la incidencia de este síndrome se estima entre 0.13% y 0.8% /pacientes/año (en pacientes con tratamientos que incluyen d4T podría ser algo mayor)^{62 63}, y se ha descrito especialmente en pacientes bajo tratamiento prolongado –más de 6 meses- con análogos de nucleósido. Existen al menos 4 casos mortales descritos de este síndrome en embarazadas o en el postparto inmediato, con muerte fetal en 3 de ellos^{64 65}. Estos casos se dieron en mujeres que estaban bajo tratamiento combinado al momento de la concepción y siguieron con este durante todo el embarazo, por lo que el riesgo no es necesariamente extrapolable a aquellas que se encuentran vírgenes a tratamiento y que inician la terapia en el segundo trimestre como medida para la prevención de la transmisión vertical.

Tabla 13: Resumen de evidencia disponible en seres humanos, de efectos adversos severos en madres y niños con exposición perinatal a los ARV

| Efecto | Intervención | Nivel de evidencia ^a | Frecuencia ^b | Observaciones |
|---------------------------------------------|--------------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Teratogénicos | ZDV | 2 ^c | Muy raro | No hay evidencia de asociación |
| Teratogénicos | TAR óptima | 2 ^c | Muy raro | No hay evidencia de asociación |
| Carcinogénico | ZDV | 2 ^c | Muy raro | No hay evidencia de asociación |
| Carcinogénico | TAR óptima | 6 ^d | Muy raro | No hay casos reportados |
| Prematuridad/Bajo peso al nacer | ZDV | 2 ^c | Muy raro | No hay evidencia de asociación |
| Prematuridad/Bajo peso al nacer | TAR óptima | 2 ^c | Muy raro | No hay evidencia de asociación |
| Disfunción mitocondrial severa | ZDV | 2 ^c | Raro/Muy raro | Vinculado a análogos de nucleósido |
| Disfunción mitocondrial severa | TAR óptima | 2 ^c | Raro/Muy raro | Vinculado a análogos de nucleósido |
| Acidosis láctica con muerte materna o fetal | ZDV | 6 | Muy raro | No hay casos reportados en mujeres embarazadas sin tratamiento ARV previo. Vinculado a análogos de nucleósido |
| Acidosis láctica con muerte materna o fetal | TAR óptima | 6 | Muy raro | No hay casos reportados en mujeres embarazadas sin tratamiento ARV previo. Vinculado a análogos de nucleósido |

a: Ver tabla 1

b: Categorías del CIOMS. Efectos adversos comunes o frecuentes > 1 %; poco comunes o infrecuentes > 0.1 % y < 1 %; raros > 0.01 % y < 0.1 %; muy raros < 0.01 %

c: Incluye ensayos clínicos de bajo poder para evaluar este tipo de eventos

d: Cuando no existe ningún caso reportado en seres humanos la evidencia se clasifica en esta categoría.

Conclusiones sobre los efectos adversos que afectan al feto/recién nacido

La información sobre efectos adversos severos de los antiretrovirales en el embarazo es limitada, debido a la baja ocurrencia de los mismos, y a la cantidad de mujeres y niños que han podido ser evaluados hasta ahora. Ello es particularmente cierto respecto de los tratamientos combinados que incluyen IP.

Dados los objetivos específicos de esta revisión, es importante tener presente que los eventos reportados se encuentran vinculados predominantemente a los análogos de nucleósido, solos o en combinación. Si bien es razonable pensar que las combinaciones de estos fármacos se asocien a una mayor incidencia de

eventos adversos, no es posible estimar un orden de magnitud para la eventual diferencia de riesgo de complicaciones entre la monoterapia con ZDV y una terapia altamente activa.

Parte importante de los eventos se han producido tras exposición a los antiretrovirales desde antes del embarazo, y en mujeres con enfermedad de curso más avanzado que aquellas que preocupan a esta revisión.

Por principio es necesario ser cauteloso frente al uso de antiretrovirales no suficientemente estudiados en el embarazo. Ello involucra una selección cuidadosa de los esquemas específicos de tratamiento, el monitoreo de los eventos que se produzcan en Chile, y la revisión periódica de la evidencia surgida internacionalmente.

Para efectos de la comparación entre monoterapia y TAR óptima, esto se traduce en que las estimaciones de riesgo incorporen el grado de incertidumbre existente de modo razonable (análisis de sensibilidad).

5.2.7 Efectos adversos de los ARV en general y adherencia a los tratamientos

Los eventos adversos no letales pueden derivar indirectamente en una falla en la prevención de la transmisión por abandono o falta de adherencia al tratamiento.

Estimar la diferencia en el grado de adherencia de las pacientes embarazadas vírgenes a tratamiento a la monoterapia o a la terapia altamente activa es difícil. En primer término, porque no existen ensayos clínicos que hayan comparado directamente ambos esquemas de tratamiento.

Dado que tampoco existen mediciones objetivas de la adherencia de las embarazadas chilenas, se analizó la evidencia externa para detectar posibles diferencias relevantes en el cumplimiento esperado para ambos tipos de terapia. Los contextos de los estudios publicados, sin embargo, son muy distintos al de Chile en cuanto a desarrollo socioeconómico, cultura, prevalencia de uso de drogas intravenosas, y condiciones de los sistemas de salud. Por otra parte, se puede asumir que, en términos de adherencia al tratamiento, las embarazadas se aproximan más al perfil de paciente que participa en un ensayo clínico, que el observado en la población general de pacientes portadores de VIH.

Monoterapia versus biterapia

Hammer ⁶⁶ evaluó 2.467 pacientes aleatorizados a monoterapia con ZDV o esquemas combinados. Un 3,5% de los pacientes discontinuó tratamiento por mandato del protocolo ante la ocurrencia de eventos adversos, pero este porcentaje supera el 10% si se suman aquellos que abandonaron por otras reacciones menos severas o por la complejidad de la posología. En los pacientes sin tratamiento previo la prevalencia de síntomas y signos clínicos severos fue significativamente mayor en los tratados con ZDV sola que en los que recibieron combinaciones de análogos de nucleósido, principalmente por cefalea y náuseas, pero no hubo diferencias en la ocurrencia de complicaciones graves como pancreatitis ni en las alteraciones de laboratorio.

En oposición, Saravolatz ⁶⁷ encontró una mayor frecuencia de eventos adversos que llevan a discontinuar la terapia con el tratamiento con ZDV + ddI respecto de la ZDV sola (32.9 y 26.5 por 100 años persona respectivamente), y un discreto mayor riesgo de discontinuar de tratamiento (RR 1.29; IC 95% 1.01 to 1.64, p=0.04). Esta asociación no se demostró entre ZDV y ZDV + ddC.

Finalmente, estudios ^{68 69} que han comparado combinaciones de análogos de nucleósido con y sin nevirapina no han demostrado diferencias en eventos adversos severos, excepto una mayor prevalencia de exantema con la niverapina.

Biterapia versus terapias altamente activas

Rutherford ⁷⁰ reporta a lo menos un 10% de pérdidas por intolerancia a las drogas en un meta-análisis de 4 ensayos clínicos que comparan tratamientos de mantención en adultos con VIH con 2 y 3 (o 4) drogas. Esta revisión aporta evidencia limitada de que la adherencia a la biterapia y a la triterapia es similar, quedando como principal efecto distintivo la probabilidad de nefrolitiasis en aquellos que reciben esquemas con IP. El estudio de Pialoux ⁷¹ en 378 pacientes sin tratamiento previo, no encontró diferencias significativas entre los grupos tratados con biterapia y triterapia, en la razón entre el número de días de adherencia completa y el número de días de tratamiento planificado.

En el ensayo clínico de Hammer ⁷² sobre 1.156 pacientes randomizadas a ZDV + 3TC, o al mismo esquema + indinavir, la proporción de los que discontinuaron tratamiento (227 pacientes, 20% del total) fue mayor con la biterapia que con la terapia triple (% vs 12%, p<0.001). De este 20%, sólo 10 pacientes lo hicieron por efectos adversos definidos en el protocolo, en similar proporción en ambos grupos.

tampoco hubo diferencia en el reporte de efectos secundarios en general, clínicos o de laboratorio, entre ambos grupos.

Gulick ⁷³ comparó tres esquemas consistentes en indinavir solo, ZDV +3TC, o las tres drogas. No hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes que discontinuó tratamiento en los 3 grupos, y con excepción de una mayor prevalencia de litiasis renal en los tratados con indinavir, tampoco hubo diferencias en la ocurrencia de eventos clínicos severos relacionados con las drogas, ni en la frecuencia de alteraciones de laboratorio clínicamente importantes.

En el estudio Avanti II ⁷⁴ la adición de indinavir al esquema de ZDV + TC tampoco implicó una mayor frecuencia de eventos adversos.

Conclusiones sobre la probabilidad comparada de adherencia al tratamiento con ZDV y con terapia altamente activa

No existe evidencia directa de cumplimiento entre ambos tipos de terapia. La mayoría de los estudios que han comparado esquemas terapéuticos de distinta complejidad no han demostrado diferencias estadísticamente significativas en el total de eventos adversos entre los grupos. Sin perjuicio de lo anterior, algunos resultados sugieren que puede esperarse una discreta menor adherencia al tratamiento altamente activo, tanto por la ocurrencia de efectos adversos como por la dificultad de la posología.

5.4 Análisis de alternativas

5.4.1 Datos y supuestos utilizados en la construcción del modelo

Se estimó el balance de efectos favorables y desfavorables bajo dos escenarios hipotéticos de tratamiento preventivo de la transmisión vertical, aplicados a nivel nacional:

- Escenario 1: Protocolo 076 (monoterapia con ZDV)
- Escenario 2: Terapia antiretroviral (TAR) óptima

El efecto beneficioso de las intervenciones fue la reducción en la tasa de transmisión madre-hijo. La diferencia de riesgo de transmisión vertical del VIH en un escenario y otro depende principalmente de:

- La tasa basal de transmisión (en pacientes sin tratamiento antiretroviral, pero con acceso a cesárea y suspensión de lactancia)

- La efectividad específica de cada esquema de tratamiento antiretroviral para reducir la transmisión

Los eventos adversos severos en la madre y el niño, entendiendo por tales, aquellos que producen muerte o discapacidad permanente. Para efectos de este análisis, el valor sanitario de estos desenlaces (ej. muerte fetal o del recién nacido) se consideró equivalente al hecho de contraer el VIH.

El estudio no consideró el impacto que los distintos esquemas de tratamiento preventivo podían tener sobre la resistencia a los antivirales o sobre la respuesta futura al tratamiento de los pacientes infectados. Tampoco se consideró la costoefectividad de los tratamientos, dado el bajo número de casos anuales candidatos a la terapia, que representan una proporción mínima del universo de casos de VIH/Sida bajo tratamiento en Chile.

Tasa transmisión basal (sin ARV, con acceso a cesárea, y sin lactancia): La tasa histórica en Chile fue de 30% antes de la introducción del protocolo 076, lo cual es consistente con los datos de estudios de cohorte en países industrializados. Con la mejoría del manejo obstétrico y perinatal sobre los restantes factores de riesgo, la cifra teórica sin mediar tratamiento antiviral podría ser hoy algo más baja. Para efectos del modelo, los valores medio, mínimo y máximo considerados fueron 28%, 16% y 40% respectivamente.

Riesgo relativo de transmisión con protocolo 076 completo: Se estimó un RR puntual de 0.2, con un rango entre 0.1 y 0.4

Riesgo relativo de transmisión con protocolo 076 incompleto: Se asumió una disminución a la mitad de la efectividad del protocolo completo.

Proporción de cumplimiento de protocolo 076 completo: La evaluación del protocolo aplicado en Chile por Conasida arrojó un cumplimiento completo del 70%. En el nivel de cumplimiento intervienen diversos factores, algunos de los cuales son independientes del tratamiento antiretroviral utilizado (por ejemplo, la proporción de pacientes que ingresa a control tardíamente en el embarazo), y otros vinculados a éste (ej. efectos adversos, complejidad de la terapia). Para el modelo se utilizó una proporción de cumplimiento completo del 70%, con extremos de 85% y 60%.

Riesgo relativo de transmisión con TAR óptima completa: Se estimó que el RR con esta terapia es equivalente aproximadamente a un 1/3 del obtenido con la monoterapia. De acuerdo a ello, los valores asumidos en el modelo son un estimador puntual de 0.06, con un rango entre 0.03 y 0.12.

Riesgo relativo de transmisión con TAR óptima incompleta: Se asumió una disminución a la mitad de la efectividad del protocolo completo.

Proporción de cumplimiento de TAR óptima completa: Se asumió una proporción puntual de cumplimiento equivalente a la del protocolo 076, pero se amplió el valor mínimo a 50% para los efectos del análisis de sensibilidad.

Proporción de eventos adversos severos con protocolo 076: Se asumió una probabilidad puntual de 0.0001, con un rango entre 0.0 y 0.001.

Proporción de eventos adversos severos con TAR óptima: Se asumió una probabilidad puntual de 0.0002, con un rango entre 0.0 y 0.002.

Número de embarazos anuales en mujeres portadoras de VIH: Conforme a datos proporcionados por Conasida, se consideró un promedio de 170 embarazos, con un rango entre 140 y 200.

Proporción de embarazadas portadoras de VIH sin indicación de tratamiento por su enfermedad de base: No hay datos a este respecto. Se consideró un rango amplio entre el 10% y 90%, con un estimador intermedio de 50%.

En la Tabla 14 se resumen los valores de las variables consideradas en el modelo, con su correspondiente rango. Al respecto, dado que la frecuencia estimada de eventos adversos severos de ambos tipos de terapia es marginal respecto de las restantes variables, no se incluyó dichos eventos en el cálculo final de los efectos netos de cada escenario.

Tabla 14 : Supuestos del modelo

| Variable | Estimador puntual | Mínimo | Máximo |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------|---------------|
| Tasa transmisión basal (sin ARV, con acceso a cesárea, y sin lactancia): | 0.28 | 0.16 | 0.40 |
| Riesgo relativo de transmisión con protocolo 076 completo | 0.20 | 0.10 | 0.40 |
| Riesgo relativo de transmisión con protocolo 076 incompleto | 0.40 | 0.20 | 0.80 |
| Proporción de cumplimiento de protocolo 076 completo | 0.70 | 0.60 | 0.85 |
| Riesgo relativo de transmisión con TAR óptima completa | 0.06 | 0.03 | 0.12 |
| Riesgo relativo de transmisión con TAR óptima incompleta | 0.12 | 0.06 | 0.24 |
| Proporción de cumplimiento de TAR óptima completa | 0.70 | 0.50 | 0.85 |
| Proporción de eventos adversos severos con protocolo 076 | 0.0001 | 0.0 | 0.001 |
| Proporción de eventos adversos severos con TAR óptima | 0.0002 | 0.0 | 0.002 |
| Número de embarazos anuales en mujeres portadoras de VIH | 170 | 140 | 200 |
| Proporción de embarazadas portadoras de VIH sin indicación de tratamiento por su enfermedad de base | 0.50 | 0.10 | 0.90 |

5.4.2 Resultados

La Tabla 15 muestra los resultados del modelo en los dos escenarios bajo comparación.

Tabla 15: Efecto neto de dos alternativas de tratamiento ARV para la prevención de la transmisión vertical.

| Variable | Protocolo 076 | TAR Optima |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Tasa transmisión basal (sin ARV) | 0,28 | 0,28 |
| Riesgo relativo de transmisión con protocolo completo | 0,20 | 0,06 |
| Proporción de pacientes que cumple protocolo completo | 0,70 | 0,7 |
| Riesgo relativo de transmisión con protocolo incompleto | 0,40 | 0,12 |
| Proporción de pacientes que recibe protocolo incompleto | 0,30 | 0,3 |
| Proporción de casos de transmisión | 0,0728 | 0,0218 |
| Número de embarazos anuales en mujeres portadoras de VIH | 170 | 170 |
| Proporción de embarazadas portadoras de VIH sin indicación de tratamiento por su enfermedad de base | 0,5 | 0,5 |
| Nº corregido de embarazos candidatos a tratamiento preventivo | 85 | 85 |
| Nº estimado de casos de transmisión vertical/año en madres sin indicación de terapia antiretroviral por su enfermedad de base | 6,19 | 1,86 |
| Nº de casos evitados | | 4,33 |

5.4.3 *Análisis de Sensibilidad*

La Tabla 16 muestra los efectos de utilizar los extremos del rango de las variables con mayor nivel de incertidumbre, expresados a través del número de casos anuales potencialmente evitados en el Escenario 2 (TAR óptima) respecto del Escenario 1 (protocolo 076). En cada caso, la variable analizada se modifica mientras las restantes se mantienen en su valor intermedio.

Tabla 16: Análisis de sensibilidad modificando variables individuales

| | Variable | Valor | N° Casos estimados | | N° Casos evitados |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|------------|-------------------|
| | | | Protocolo 076 | TAR Óptima | |
| 1. | Tasa transmisión basal (sin ARV, con acceso a cesárea, y sin lactancia): | 0.16 | 3.54 | 1.06 | 2.48 |
| 2. | Tasa transmisión basal (sin ARV, con acceso a cesárea, y sin lactancia): | 0.40 | 8.84 | 2.65 | 6.19 |
| 3. | Riesgo relativo de transmisión con protocolo 076 completo | 0.10 | 4.52 | 1.86 | 2.67 |
| 4. | Riesgo relativo de transmisión con protocolo 076 completo | 0.40 | 9.52 | 1.86 | 7.66 |
| 5. | Riesgo relativo de transmisión con protocolo 076 incompleto | 0.20 | 4.76 | 1.86 | 2.90 |
| 6. | Riesgo relativo de transmisión con protocolo 076 incompleto | 0.80 | 9.04 | 1.86 | 7.19 |
| 7. | Proporción de cumplimiento de protocolo 076 completo | 0.60 | 6.66 | 1.86 | 4.81 |
| 8. | Proporción de cumplimiento de protocolo 076 completo | 0.85 | 5.47 | 1.86 | 3.62 |
| 9. | Riesgo relativo de transmisión con TAR óptima completa | 0.03 | 6.19 | 1.36 | 4.83 |
| 10. | Riesgo relativo de transmisión con TAR óptima completa | 0.12 | 6.19 | 2.86 | 3.33 |
| 11. | Riesgo relativo de transmisión con TAR óptima incompleta | 0.06 | 6.19 | 1.43 | 4.76 |
| 12. | Riesgo relativo de transmisión con TAR óptima incompleta | 0.24 | 6.19 | 2.71 | 3.47 |
| 13. | Proporción de cumplimiento de TAR óptima completa | 0.50 | 6.19 | 2.14 | 4.05 |
| 14. | Proporción de cumplimiento de TAR óptima completa | 0.85 | 6.19 | 1.64 | 4.55 |
| 15. | Número de embarazos anuales en mujeres portadoras de VIH | 140 | 5.10 | 1.53 | 3.57 |
| 16. | Número de embarazos anuales en mujeres portadoras de VIH | 200 | 7.28 | 2.18 | 5.10 |
| 17. | Proporción de embarazadas portadoras de VIH sin indicación de tratamiento por su enfermedad de base | 0.10 | 1.24 | 0.37 | 0.87 |
| 18. | Proporción de embarazadas portadoras de VIH sin indicación de tratamiento por su enfermedad de base | 0.90 | 11.14 | 3.34 | 7.80 |

Según se observa, la única condición que pudiera aproximar el efecto neto de ambos escenarios de modo ostensible, sería que la proporción de pacientes embarazadas portadoras sin indicación de tratamiento fuese muy baja. Aún así, la diferencia relativa entre ambos escenarios sigue siendo alta, con un RR de transmisión en torno a 0.3.

La Tabla 17 muestra el resultado de modificar las variables en conjunto hacia condiciones de peor y mejor escenario.

Tabla 17: Análisis de sensibilidad bajo condiciones de peor y mejor escenario

| Supuesto | N° Casos estimados | | N° Casos evitados |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------|-------------------|
| | Protocolo 076 | TAR Óptima | |
| “Peor” escenario posible: Todas las variables en sus valores extremos, a favor de la hipótesis de ausencia de diferencia entre ambos escenarios | 0.26 | 0.40 | - 0.15 |
| “Mejor” escenario posible: Todas las variables en sus valores extremos, a favor de la hipótesis de la existencia de una diferencia significativa entre ambos escenarios | 40.32 | 2.48 | 37.84 |

Este último análisis sugiere que el efecto final del error en los supuestos tiene un mínimo potencial de daño, en términos de que la aplicación de TAR óptima pueda aumentar el riesgo de desenlaces desfavorables, dado el orden de magnitud de la diferencia entre ambos escenarios y la escasa probabilidad de efectos adversos relevantes estimados para este tipo de terapia.

6. CONCLUSIONES

La revisión precedente resume la evidencia sobre la efectividad y riesgos de dos esquemas de tratamiento antiretroviral para la prevención de la transmisión madre hijo del virus de inmunodeficiencia humana, y compara sus efectos netos.

Los resultados sugieren que la tasa de transmisión esperada con el uso de TAR óptima son significativamente menores que con el protocolo 076 en uso. Indican además que los efectos adversos de la TAR óptima no debieran ser necesariamente mayores, y en caso de producirse, su frecuencia sería tal que no contrarrestaría los beneficios obtenidos en términos de la reducción de casos de transmisión.

Finalmente, es importante que los protocolos adoptados por la autoridad sean objeto de evaluación permanente en términos de sus efectos adversos, la adherencia a los mismos por parte de las pacientes, y de su impacto sobre la tasa de transmisión.

7. REFERENCIAS

¹ De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, Alnwick DJ, Rogers M, Shaffer N. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*. 2000 Mar 1;283(9):1175-82.

² Conasida-Ministerio de Salud. Resumen epidemiológico SIDA – Diciembre de 2001. Disponible en <http://www.minsal.cl/conasida/conasida.htm>

³ Conasida-Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Semestral de CONASIDA N° 12. Junio 2000. Disponible en <http://www.minsal.cl/conasida/conasida.htm>

⁴ Kriebs JM. The global reach of HIV: preventing mother-to-child transmission. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2002 Dec;16(3):1-10.

⁵ Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. *Bull World Health Organ*. 2001;79(12):1138-44.

⁶ Rutstein RM. Prevention of perinatal HIV infection. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Oct;13(5):408-16.

⁷ Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):484-94.

⁸ *Public Health Service Task Force*. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women For Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. August 30, 2002. Acceso el 20/02/2003 en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/perinatal-083002.html>

⁹ Lyall EG, Blott M, de Ruiter A, Hawkins D, Mercy D, Mitchla Z, Newell ML, O'Shea S, Smith JR, Sunderland J, Webb R, Taylor GP. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. *HIV Med*. 2001 Oct;2(4):314-34.

¹⁰ Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, de Jose MI, Domingo P, Fortuny C, Miralles P, Parras F, Pena JM, Rodrigo C, Vidal R. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001 Aug-Sep;19(7):314-35.

-
- ¹¹ O'Shea S, Newell ML, Dunn DT, Garcia-Rodriguez MC, Bates I, Mullen J, Rostron T, Corbett K, Aiyer S, Butler K, Smith R, Banatvala JE. Maternal viral load, CD4 cell count and vertical transmission of HIV-1. *J Med Virol*. 1998 Feb;54(2):113-7.
- ¹² Nolan ML, Greenberg AE, Fowler MG. A review of clinical trials to prevent mother-to-child HIV-1 transmission in Africa and inform rational intervention strategies. *AIDS*. 2002 Oct 18;16(15):1991-9.
- ¹³ Borkowsky W, Krasinski K, Cao Y, Ho D, Pollack H, Moore T, Chen SH, Allen M, Tao PT. Correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. *J Pediatr*. 1994 Sep;125(3):345-51.
- ¹⁴ Fang G, Burger H, Grimson R, Tropper P, Nachman S, Mayers D, Weislow O, Moore R, Reyelt C, Hutcheon N, et al. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Dec 19;92(26):12100-4.
- ¹⁵ Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ, Keller M, Deveikis A, Stiehm ER, Bryson YJ. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA*. 1996 Feb 28;275(8):599-605.
- ¹⁶ Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moyer J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):394-402.
- ¹⁷ Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, Moyer J Jr, Reichelderfer P, Harris DR, Fowler MG, Mathieson BJ, Nemo GJ. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*. 1999 Aug 5;341(6):385-93.
- ¹⁸ Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Nov 3;331(18):1173-80.
- ¹⁹ Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Roongpisuthipong A, Chinayon P, Karon J, Mastro TD, Simonds RJ. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet*. 1999 Mar 6;353(9155):773-80.
- ²⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1999 Aug 25;282(8):771-8.
- ²¹ 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 Jun 1;18(2):126-35.

- ²² Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis.* 2001 Feb 15;183(4):539-45.
- ²³ McAlister FA, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL. Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *JAMA.* 1999 Oct 13;282(14):1371-7.
- ²⁴ Council for International Organizations of Medical Sciences. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals, Report of CIOMS Working Group IV. 1998
- ²⁵ Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD003510.
- ²⁶ Shannon M. Antiretroviral therapy in HIV-infected pregnant women and their infants: current interventions and challenges. [Review] [68 refs] [Journal Article. Review. Review, Tutorial] *Journal of Perinatal & Neonatal Nursing.* 16(2):1-25, 2002 Sep.
- ²⁷ Kourtis AP. Prevention of perinatal HIV transmission: current status and future developments in anti-retroviral therapy. *Drugs.* 2002;62(15):2213-20.
- ²⁸ Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *N Engl J Med.* 2002 Jun 13;346(24):1879-91.
- ²⁹ Gray G, McIntyre J, Jivkov B, *et al.* Preliminary efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of short course regimens of nucleoside analogues for the prevention of mother-to-child transmission (MTCT) of HIV, Abstract TuOrB355, 13th International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000.
- ³⁰ Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J, Nikodem C, Hall D, Gigliotti M, Robinson P, Boshoff L, Sullivan JL. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 2003 Mar 1;187(5):725-35.
- ³¹ Connor E, Sperling R, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M *et al.* Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med,* 1994, 331, 1173-80.
- ³² Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O *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 Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet,* 1999, 353, 786-92.
- ³³ Guay L, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, Sherman J, Bakaki P, Ducar C, Deseyve M, Emel L, Mirochnick M, Fowler M-G, Mofenson L, Miotti P, Dransfield K, Bray D, Mmiro F, Jackson B, 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. *Lancet*, 1999, 354, 795-802.

³⁴ Lallemand M, Jourdain G, Le Couer S, Kim S, Koetsawang S, Comeau A, Phoolcharoen W, Essex M, McIntosh K, Vithayasai V, A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*, 2000, 343, 982-991.

³⁵ Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, Rekacewicz C, Newell ML, Delfraissy JF, Cunningham-Schrader B, Mirochnick M, Sullivan JL. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA*. 2002 Jul 10;288(2):189-98.

³⁶ The Petra Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002 Apr 6;359(9313):1178-86.

³⁷ Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, Roongpisuthipong A, Chinayon P, Karon J, Mastro TD, Simonds RJ. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet*. 1999 Mar 6;353(9155):773-80.

³⁸ Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, Roels TH, Kouassi MK, Lackritz EM, Coulibaly IM, Greenberg AE. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet*. 1999 Mar 6;353(9155):781-5.

³⁹ Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, Lachassine E, Barret B, Chaix ML, Bongain A, Ciraru-Vigneron N, Crenn-Hebert C, Delfraissy JF, Rouzioux C, Mayaux MJ, Blanche S. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*. 2001 Apr 25;285(16):2083-93.

⁴⁰ Fiscus SA, Adimora AA, Funk ML, Schoenbach VJ, Tristram D, Lim W, McKinney R, Rupar D, Woods C, Wilfert C. Trends in interventions to reduce perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission in North Carolina. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jul;21(7):664-8.

⁴¹ European collaborative study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 2001 Apr 13;15(6):761-70

⁴² Leyes M, Ciria L, Ruiz De Gopegui R, Sanchez E, Villalonga C, de La Pena A, Riera M, Salas A, Ribas A. [Prevention of vertical transmission of HIV-1 in Mallorca, Spain. Impact of antiretroviral therapy from 1995 to 2000] *Med Clin (Barc)*. 2002 Mar 23;118(10):365-70.

⁴³ Samelson, R; Shapiro, D; Tuomala, R; Burchett, S; Ciupak, G; McNamara, J; Pollack, H; Read, J. Hiv Vertical Transmission Rates According to Antiretro-Viral Therapy and Viral Load During Pregnancy Among 347 Mother-Child Pairs 1998-99 (PACTG 367). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 182(1, Part 2):S97, January 2000. [20th Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine.]

- ⁴⁴ Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):484-94.
- ⁴⁵ A. W. Helfgott, N. Eriksen, S. Lewis, M. Doyle, D. Pearson, C. Bundrick. 289 Highly Active Antiretroviral Therapy for the Prevention of Perinatal HIV. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jan; 182 (Pt 2): N 1
- ⁴⁶ Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis*. 2001 Feb 15;183(4):539-45.
- ⁴⁷ The Antiretroviral Pregnancy Registry. Interim Report. Vol. 13, N°2. 1 January 1989 through 31 July 2002.
- ⁴⁸ Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R, Moye J Jr, Glenn Fowler M, Mathieson BJ, Reichelderfer P, Nemo GJ, Korelitz J, Meyer WA 3rd, Sapan CV, Jimenez E, Gandia J, Scott G, O'Sullivan MJ, Kovacs A, Stek A, Shearer WT, Hammill H. 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 Mar;179(3):567-75.
- ⁴⁹ Simon T, Funke AM, Hero B, Reiser-Hartwig S, Fuhrmann U. [Efficiency and side effects of antiretroviral treatment of HIV infected pregnant women] *Zentralbl Gynakol*. 2002 Aug-Sep;124(8-9):413-7.
- ⁵⁰ Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA*. 1999 Jan 13;281(2):151-7.
- ⁵¹ Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, Oleske JM, Cooper E, Culnane M, Fowler MG, Kalish LA, Lee SS, McSherry G, Mofenson L, Shapiro DE. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999 Apr 15;20(5):463-7.
- ⁵² Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, Mofenson L, Gortmaker SL, Shapiro DE, Scott G, Jimenez E, Moore EC, Diaz C, Flynn PM, Cunningham B, Oleske J. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA*. 1999 Jan 13;281(2):151-7.
- ⁵³ Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. AIDS*, 1998. 12(18):F241-7.

- ⁵⁴ The European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*, 2000. 14(18): 2913-20.
- ⁵⁵ Tuomala RE, Shapiro D, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of adverse outcome. *N Engl J Med*, 2002. 346:1863-70.
- ⁵⁶ Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, Ciraru-Vigneron N, Lacroix C, Rouzioux C, Mandelbrot L, Desguerre I, Rotig A, Mayaux MJ, Delfraissy JF. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999; 354(9184):1084-9.
- ⁵⁷ C. Hanson, M. Frederick, K. McIntosh. Evaluation of Living Uninfected Children for Mitochondrial Defects: Women and Infants Transmission Study. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000. Abstract 665.
- ⁵⁸ G. Birkhead, N. Wade, A. Storfer-Isser, B. Gallagher, T. Singh, K. Bornschlegel. Review of Deaths among a Cohort of New York State (NYS) Infants Exposed in the Perinatal Period to HIV and Antiretroviral Drugs. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000. Abstract 692.
- ⁵⁹ K. McIntosh. S14 Mitochondrial Toxicity of Perinatally Administered Zidovudine. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000.
- ⁶⁰ UK Medicines Control Agency HIV ADR Reporting Scheme News Volume 2 July 1999. http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/adrschemes/hivadrrjul99_1.htm
- ⁶¹ UK Medicines Control Agency Current Problems volume 25 November 1999. <http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/currentproblems/cpvol25dpg3.htm>
- ⁶² Fortgang IS, Belitsos PC, Chaisson RE, Moore RD. Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analog antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol*. 1995 Sep;90(9):1433-6.
- ⁶³ Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De La Tribonniere X, Amiel C, Maurage CA, Robin S, Sablonniere B, Dhennain C, Mouton Y. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000 Dec 1;14(17):2723-30.
- ⁶⁴ Luzzati R, Del Bravo P, Di Perri G, Luzzani A, Concia E. Riboflavine and severe lactic acidosis. *Lancet*. 1999 Mar 13;353(9156):901-2.
- ⁶⁵ FDA MedWatch January 5, 2001. http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2001/Zerit&Videx_letter.htm
- ⁶⁶ Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Eng J Med* 1996;335:1081-1090.
- ⁶⁷ Saravolatz LD, Winslow DL, Collins G, Hodges JS, Pettinelli C, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired

immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1099-1106.

⁶⁸ P Robinson, D Cotton, R Curry, K Henry, D Hall, M Myers Analysis of Nevirapine (NVP) Effect on Clinical Endpoints (CEs) of HIV Progression or Death in ACTG Trial 193a. Quinta Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas. *Chicago, EE.UU. 1-5 Febrero 1998*

⁶⁹ Henry WK, Erice A, Tierney C, Balfour HH, Fischl MA, Kmack A et al for the ACTG 193A Study Team. A randomized, controlled double-blind study comparing the survival benefit of four different reverse transcriptase inhibitor therapies (three-drug, two-drug, and alternating drug) for the treatment of advanced AIDS. *J Acquir Imm Syndr Hum Ret* 1998;19:339-349.

⁷⁰ Rutherford, GW. Feldman, KA. Kennedy, GE. Three- or four- versus two-drug antiretroviral maintenance regimens for HIV infection. [Systematic Review] *Cochrane HIV/AIDS Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2003.*

⁷¹ Pialoux G, Raffi F, Brun-Vezinet F, et al. A randomized controlled trial of three maintenance regimens given after three months of induction therapy with zidovudine, lamivudine and indinavir in previously untreated HIV-1-infected patients. *N Engl J Med* 1998;339:1269-1278.

⁷² Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997;337:725-33.

⁷³ Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997;337:734-9

⁷⁴ AVANTI 2. Randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of zidovudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine plus indinavir in HIV-infected antiretroviral-naive patients. *AIDS. 14(4):367-74, 2000 Mar 10.*