

## Expertos Invitados

### **PRUEBAS DE UN COMPONENTE INFECCIOSO EN LA ETIOLOGIA DE LOS TUMORES CEREBRALES EN LA INFANCIA**

**Columnista Experto de SIIC  
Dr. Richard McNally**

Deputy Director & Senior Biostatistician. Epidemiology and biostatistics

#### **Introducción**

Se ha postulado un probable papel de las infecciones en la etiología de los tumores del SNC de la infancia.<sup>1</sup> Sólo pocos estudios epidemiológicos identificaron un componente infeccioso en su etiología. Estas infecciones comprenden los virus sarampión e influenza, especialmente durante el embarazo o en el período perinatal.<sup>2-5</sup> Además, dos ensayos recientes mostraron algunas pruebas sobre la existencia de inclusiones genómicas virales dentro de las células neoplásicas de los tumores del SNC en la población pediátrica.<sup>6-7</sup> Los estudios epidemiológicos descriptivos proveen medios útiles para determinar la probabilidad de un componente ambiental en la etiología, que puede incluir las infecciones. Se utilizaron diversos métodos descriptivos tales como el análisis de la agrupación espacio-temporal, la agrupación espacial, la variación geográfica, la variación estacional y las tendencias temporales.<sup>8-10</sup> Sin embargo, debe enfatizarse que si bien todos estos métodos brindan un medio para la elaboración de hipótesis, no deben usarse para probar causalidad.

La agrupación espacio-temporal se produce cuando se observa un número excesivo de casos dentro de pequeñas localidades geográficas en períodos limitados de tiempo y que no pueden explicarse en términos del aumento general en esas localidades y en esos períodos. La agrupación espacio-temporal puede surgir a partir de diversos escenarios, como 1) un pequeño número de localidades con una incidencia marcadamente incrementada en períodos de tiempo cortos y distintos; 2) un gran número de localidades con un aumento moderado en la incidencia en un período de tiempo limitado; 3) pocos períodos de tiempo cortos y distintos con un incremento marcado de la incidencia en localidades limitadas, y 4) numerosos períodos de tiempo limitados con un aumento moderado en la incidencia en localidades limitadas. Si las infecciones están asociadas con la etiología de los tumores del SNC en la infancia, es esperable que la distribución de casos muestre una agrupación espacio-temporal, pero sólo bajo ciertas condiciones. Este tipo de agrupamiento se asocia específicamente con una infección que presenta epidemividad o una infección que afecta sólo a un número limitado de personas susceptibles.

Es importante distinguir entre agrupación espacio-temporal y agrupamiento espacial. El agrupamiento espacial se produce cuando se observa un número excesivo de casos dentro de pequeñas áreas geográficas y el aumento persiste a lo largo del tiempo. En cambio, con la agrupación espacio-temporal el incremento es transitorio. El agrupamiento espacial puede producirse a partir de un pequeño número de localidades con un incremento marcado en la incidencia o un gran número de localidades con un aumento moderado en la incidencia. Este tipo de agrupamiento se relaciona típicamente con la exposición ambiental. Las infecciones pueden provocar agrupamiento espacial si se produce un período latente amplio y variable entre la exposición y la aparición del tumor. El aumento en la exposición puede estar limitado a áreas localizadas, tales como aquellas con una mezcla muy alta de población. Por el contrario, la agrupación espacio-temporal puede surgir como consecuencia de una mayor diseminación geográfica de la exposición a las infecciones.

El estudio de la variación geográfica (análisis ecológico) se utiliza para determinar si las tasas de incidencia varían a nivel de áreas pequeñas y si pueden explicarse por las características sociales o

poblacionales de zonas pequeñas como las densamente pobladas y de bajos recursos. El hallazgo de tales relaciones ecológicas puede indicar el compromiso de factores ambientales o del estilo de vida en la etiología. La variabilidad estacional en la incidencia de una enfermedad sugeriría la posible participación de un factor ambiental con variación estacional en la etiología, como infecciones o pesticidas. Por último, el estudio de las tendencias temporales se utiliza para determinar si hubo cambios en la incidencia que pudiesen deberse a cambios en los patrones de exposición a agentes ambientales involucrados en la etiología.

En esta reseña se describen y analizan diversos ensayos descriptivos provenientes del Registro de Tumores Infantiles de Manchester (*Manchester Children's Tumour Registry*, MCTR). El MCTR contiene los datos de incidencia de todos los niños con cáncer, entre 0 y 14 años, provenientes de una región geográfica definida del noreste de Inglaterra, desde 1954 hasta el día de la fecha. Su certeza se estima cercana al 100%.<sup>11</sup> El registro conserva los especímenes diagnósticos y los revisa periódicamente en concordancia con los avances tecnológicos y el mayor conocimiento. Los datos sobre los tumores del SNC de la infancia provenientes del MCTR son especialmente adecuados para los estudios descriptivos de los patrones y tendencias de la incidencia.

## **Materiales y métodos**

Para la agrupación de los casos en los tres estudios analizados se utilizó el esquema de clasificación diagnóstica basado en la segunda edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (ICD-O) a fin de tener en cuenta los avances más recientes.<sup>12-13</sup>

### *Agrupación espacio-temporal y variación estacional*

Un estudio<sup>8</sup> analizó todos los casos con diagnóstico de tumores del SNC registrados en el MCTR entre el 1 de enero de 1954 y el 31 de diciembre de 1998 (422 astrocitomas, 109 ependimomas, 200 meduloblastomas y otros tumores neuroectodérmicos primitivos [PNET] y 314 tumores de otro tipo del SNC).

Mediante mapas se localizaron las direcciones de los pacientes tanto al momento del nacimiento como al momento del diagnóstico en un radio próximo a 0.1 km. Se estudiaron cuatro interacciones espacio-tiempo, entre el tiempo y lugar del diagnóstico, el tiempo y lugar de nacimiento, el momento del diagnóstico y el lugar de nacimiento y el momento de nacimiento y el lugar del diagnóstico.

Los análisis se realizaron mediante la prueba de Knox<sup>14</sup> y un procedimiento más reciente basado en las funciones K.<sup>15</sup> La prueba de Knox determinó que un par de casos se encontraban en estrecha proximidad si ambos se localizaban en direcciones cercanas simultáneamente en espacio (menos de 5 km) y tiempo (menos de un año). Se obtuvo el número de pares en estrecha proximidad observados (O) y se calculó el número de pares en estrecha proximidad esperados (E). Cuando O fue superior a E hubo agrupación espacio-temporal y se utilizaron pruebas para determinar si el aumento fue estadísticamente significativo.

La magnitud del incremento de casos se estimó mediante  $S = [(O-E)/E] \times 100$ . A fin de realizar el ajuste por la variación en la densidad de población, las pruebas se repitieron con el reemplazo de las distancias geográficas por el enfoque del vecino más próximo, similar al método utilizado por Jacquez.<sup>16</sup> Para superar el problema relativo a la elección arbitraria de los límites para definir cercanía en el espacio y en el tiempo, se aplicó un procedimiento basado en las funciones K que utilizó una grilla con 15 umbrales de distancia y 15 umbrales de tiempo, en lugar de sólo un umbral de distancia y uno de tiempo. Se estudió la variación estacional en el mes de nacimiento y el mes de diagnóstico de los tumores del SNC mediante la prueba de chi cuadrado para heterogeneidad y la prueba de Edward para variación sinusoidal.<sup>17</sup> Además, se realizó el ajuste para la variabilidad subyacente en el nacimiento y el diagnóstico.

### *Agrupamiento espacial y análisis ecológico*

Un estudio<sup>9</sup> incluyó todos los casos con diagnóstico de neoplasias del SNC entre el 1 de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 2000, con residencia en los condados de Lancashire y Greater Manchester (229 astrocitomas, 47 ependimomas, 93 meduloblastomas y otros PNET y 141 tumores de otro tipo del SNC). El análisis se limitó a este período de tiempo, debido a que antes de 1976 no existían censos poblacionales y datos sociodemográficos apropiados. La agrupación espacial se estimó mediante el método de Pothhoff Whittinghill.<sup>18-20</sup> El análisis ecológico se realizó mediante el modelo de regresión de Poisson. Estos análisis relacionaron las tasas de incidencia de enfermedad con la densidad de población en áreas pequeñas (censo del distrito), la composición étnica, el nivel económico y la residencia urbana o rural.<sup>21-24</sup>

### *Tendencias temporales*

El estudio anterior<sup>9</sup> analizó todos los casos con diagnóstico de tumor del SNC entre el 1 de enero de 1954 y el 31 de diciembre de 1998 registrados en el MCTR. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para analizar la heterogeneidad, y el método de regresión de Poisson para examinar las tendencias lineales en la incidencia.

## **Resultados**

### *Agrupación espacio-temporal*

Hubo pruebas sólidas de agrupación espacio-temporal entre ciertos grupos diagnósticos de tumores del SNC en la infancia, como astrocitomas y ependimomas.<sup>8</sup> Estos datos se basaron principalmente en el momento y el lugar del diagnóstico, pero también en el momento y el lugar de nacimiento.

### *Agrupamiento espacial*

No hubo pruebas de agrupamiento espacial.<sup>9</sup>

### *Análisis ecológico*

Hubo escasas pruebas o ninguna de vínculos ecológicos.<sup>9</sup>

### *Variación estacional*

Hubo pruebas de variación estacional, con un incremento de los casos de astrocitomas y ependimomas entre los nacidos a fines del otoño o en el invierno.<sup>8</sup>

### *Tendencias temporales*

Hubo un incremento temporal en la incidencia de todos los tumores del SNC de los niños cuando se consideraron en conjunto. Para los grupos individuales, se encontró un incremento anual estadísticamente significativo del 1% para astrocitomas pilocíticos, del 1% para PNET y del 2.3% para los gliomas mixtos.

Hubo un incremento anual, no significativo, del 0.9% para otros astrocitomas y glioblastomas y se encontraron tasas estables para los ependimomas.<sup>10</sup>

## **Discusión**

El resultado más interesante es la demostración de una agrupación espacio-temporal para los casos de astrocitoma y ependimoma. Es importante destacar que estos resultados se obtuvieron con métodos estadísticos rigurosos y de alta calidad sobre los datos de incidencia basados en la población. De modo que no hay posibilidad de que sean consecuencia de un sesgo. Puede producirse agrupación espacio-temporal si las infecciones están involucradas en la etiología bajo ciertas condiciones. Sólo debe observarse si la infección se produjo en epidemias pequeñas o si sólo afectó a un número limitado de niños susceptibles. Por el contrario, una infección endémica o generalizada llevaría a una distribución homogénea de los casos. Además, la infección podría actuar como factor predisponente o desencadenante en una secuencia múltiple de eventos que produciría la aparición de un tumor.<sup>25</sup> Casi con seguridad están involucrados otros factores ambientales o genéticos. El descubrimiento de variación estacional brinda apoyo adicional a la hipótesis infecciosa.<sup>8</sup> Se sabe que las epidemias infecciosas tienden a mostrar epidemicidad en ciertas épocas del año debido a los patrones de variación de la población. El patrón de aparición, demostrado por la agrupación espacio-temporal, no es compatible con una exposición ambiental sostenida. Por ende, es difícil sugerir otros agentes etiológicos potenciales distintos de los infecciosos.

También se encontró agrupación espacio-temporal y variación estacional en los estudios sobre leucemia infantil registrados en el MCTR.<sup>26-27</sup> Hay hipótesis infecciosas bien elaboradas para la leucemia en la infancia que proponen mecanismos de acción específicos.<sup>28-30</sup> El descubrimiento de agrupación espacio-temporal basado en el momento y lugar del diagnóstico para los tumores del SNC de los niños es compatible con exposición posnatal, la cual desencadena la aparición del tumor luego de un corto intervalo de tiempo. Los resultados de agrupación espacio-temporal basados en el momento y el lugar del nacimiento y la variación estacional basada en el momento del nacimiento son compatibles con exposición prenatal o con exposición perinatal, las cuales desencadenan la aparición del tumor, luego de un lapso variable de tiempo, o predisponen al niño a las neoplasias, que se desencadenan por exposición ambiental ulterior, cercana al momento de

inicio.

Diversos ensayos epidemiológicos encontraron asociación entre el riesgo incrementado de tumores del SNC en la infancia y las infecciones durante el embarazo o el período neonatal;<sup>2-5</sup> mientras que otro estudio de casos y controles no observó esta relación.<sup>31</sup> Sólo se publicó otro ensayo que analizó la agrupación espacio-temporal de las neoplasias del SNC en la infancia. Sin embargo, este estudio realizado en Suecia no pudo demostrar la existencia de tal agrupamiento. Esto pudo deberse a distintas metodologías o a diferencias en la exposición de la población a los agentes etiológicos.<sup>32</sup>

La ausencia de agrupamiento espacial y de cualquier asociación entre la incidencia de tumores del SNC y áreas pequeñas basadas en mediciones sociodemográficas es compatible con un agente etiológico como la exposición infecciosa que se produce en "epidemias reducidas" de alta movilidad. Los incrementos temporales observados recientemente en la incidencia de ciertas neoplasias del SNC, tales como el astrocitoma pilocítico, sugieren que la exposición a agentes etiológicos principales se tornó más común o que hay mayores oportunidades para que tales exposiciones produzcan un efecto de transformación maligna. Esto puede ser secundario a la exposición más generalizada a las infecciones como consecuencia de las condiciones de vida más modernas.

Las investigaciones futuras deben comprender el estudio de la agrupación espacio-temporal a partir de los datos de otros ámbitos y áreas y la formulación de hipótesis mecanicistas que deben evaluarse en estudios de casos y controles. Los ensayos ulteriores también deberían incorporar estudios biológicos dirigidos a agentes específicos y a la respuesta inmune.

Los autores no manifiestan conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barbanti-Brodano G, Martini F, De Mattei M, Lazzarin L, Tognon M. BK and JC human polyomaviruses and simian virus 40: natural history of infection in humans, experimental oncogenicity and association with human tumours. *Adv Virus Res* 1997;50:66-96.
2. Linet MS, Gridley G, Cnattingius S, Nicholson HS, Martinsson U, Glimelius B, Adami H-O, Zack M. Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors [Sweden]. *Cancer Causes and Control* 1996;7:437-448.
3. Linos A, Kardara M, Kosmidis H, Katriou D, Hatzis C, Kontzoglou M, Koumendakis E, Tzartzatou-Stathopoulou F. Reported influenza in pregnancy and childhood tumour. *Eur J Epidemiol* 1998;14:471-475.
4. Fear NT, Roman E, Ansell P, Bull D. Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom). *Cancer Causes and Control* 2001;12:443-449.
5. Dickinson HO, Nyari TA, Parker L. Childhood solid tumours in relation to infections in the community in Cumbria during pregnancy and around the time of birth. *Br J Cancer* 2002;87:746-750.
6. Krynska B, Del Valle L, Croul S, Gordon J, Katsetos CD, Carbone M, Giordano A, Khalili K. Detection of human neurotropic JC virus DNA sequence and expression of the viral oncogenic protein in pediatric medulloblastomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:11519-11524.
7. Kim JY, Koralnik IJ, LeFave M, Segal RA, Pfister LA, Pomeroy SL. Medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors rarely contain polyomavirus DNA sequences. *Neur-oncol* 2002;4:165-170.
8. McNally RJQ, Cairns DP, Eden OB, Alexander FE, Taylor GM, Kelsey AM, Birch JM. An infectious aetiology for childhood brain tumours? Evidence from space-time clustering and seasonality analyses. *Br J Cancer* 2002;86:1070-1077.
9. McNally RJQ, Alston RD, Eden OB, Kelsey AM, Birch JM. Further clues concerning the aetiology of childhood central nervous system tumours. *Eur J Cancer* 2004;40:2766-2772.
10. McNally RJQ, Kelsey AM, Cairns D, Taylor GM, Eden OB, Birch, JM. Temporal increases in the incidence of childhood solid tumors seen in Northwest England (1954-1998) are likely to be real. *Cancer* 2001;92:1967-1976.
11. Birch JM. Manchester Children's Tumour Registry 1954-1970 and 1971-1983. In: *International Incidence of Childhood Cancer*, Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JL (eds) pp 299-304. Lyon: IARC (IARC Scientific Publications no 87), 1988.
12. [www.biomed2.man.ac.uk/crcfcrg/CRUKPFCRG/PFCRG.htm](http://www.biomed2.man.ac.uk/crcfcrg/CRUKPFCRG/PFCRG.htm)
13. Birch JM, Kelsey AM. Diagnostic review and classification of solid tumours. In *UK childhood cancer study investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study: objectives, materials and methods*. *Br J Cancer* 2000;82:1073-1102.
14. Knox EG. The detection of space-time interactions. *Applied Stats* 1964;13:25- 29.
15. Diggle PJ, Chetwynd AG, Haggkvist R, Morris SE. Second-order analysis of space-time clustering. *Stat Methods Med Res* 1995;4:124-136.
16. Jacquez GM. A k nearest neighbour test for space-time interaction. *Stat Med* 1996;15:1935-1949.
17. Edwards JH. The recognition and estimation of cyclic trends. *Ann Hum Genet* 1961, 25, 83-86.
18. Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity. I. The binomial and multinomial distributions. *Biometrika* 1966;53:167-182.
19. Potthoff RF, Whittinghill M. Testing for homogeneity. II. The Poisson distribution. *Biometrika* 1966;53:183-190.
20. Muirhead CR, Ball AM. Contribution to the discussion at the Royal Statistical Society meeting on cancer near nuclear

21. Office of Population Censuses and Surveys Census Division, General Register Office (Scotland) Census Branch. 1981 Census Small Area Statistics: 100% Population and Households Aggregated to Ward Level (Great Britain) [computer file]. Colchester, Essex, UK Data Archive [distributor]. SN: 1893, 1983.
22. Office for National Statistics. 1991 Census: Small Area Statistics and Local Base Statistics [computer file]. University of Manchester, ESRC/JISC Census Programme. Census Dissemination Unit, 1991.
23. Townsend P, Phillimore P, Beattie A. Health and Deprivation. Inequality and the North. London, Croom-Helm, 1988.
24. Craig J. An Urban-Rural Categorisation for Wards and Local Authorities. London, HMSO, 1982.
25. Knudson AG Jr. A two-mutation model for human cancer. Adv Viral Oncol 1987;7:1-17.
26. Birch JM, Alexander FE, Blair V, Eden OB, Taylor GM, McNally RJQ. Space- time clustering patterns in childhood leukaemia support a role for infection. Br J Cancer 2000;82:1571-1576.
27. Westerbeek RMC, Blair V, Eden OB, Kelsey AM, Stevens RF, Will AM, Taylor GM, Birch JM. Seasonal variations in the onset of childhood leukaemia and lymphoma. Br J Cancer 1998;78:119-124.
28. Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukaemia. Leukemia 1988;2:120-125.
29. Kinlen L. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. Br J Cancer 1995;71:1-5.
30. Smith M. Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. J Immunother 1997;20:89-100.
31. McKinney PA, Juszcak E, Findlay E, Smith K, Thomson CS. Pre- and postnatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study. Br J Cancer 1999;80:1844-1851.
32. Hjalmar U, Kullorff M, Wahlqvist Y, Lannering B. Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973-1992: a population-based study of pediatric brain tumors. Cancer 1999;85:2077-2090.

---

## **PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DEL HIV DE LA MADRE AL NIÑO: EXPERIENCIA TAILANDESA**



**Columnista Experto de SIIC**  
**Dr. Chitsanu Pancharoen**

Head of Infectious Disease Unit. Pediatric Infectious Diseases

### **Introducción**

En todo el mundo hay 40 millones de personas con HIV/sida, 20 millones de las cuales fallecen por causa del sida. El 1% de las personas entre 15 y 49 años tiene HIV. En los países en vías de desarrollo, cada vez más aumenta el número de mujeres infectadas por HIV, el cual sobrepasa al de los hombres. En Tailandia, 570 000 personas tienen HIV, de las cuales aproximadamente 300 000 son mujeres.<sup>1</sup> A pesar de las recomendaciones generales establecidas desde hace varios años en diferentes regiones para evitar la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1), aproximadamente 630 000 niños en todo el mundo adquieren la infección cada año, la mayoría de los cuales nace en los países en vías de desarrollo.<sup>2</sup> En 2003, 12.1 millones de niños del Africa subsahariana quedaron huérfanos a causa del sida.<sup>1</sup>

Si bien la mayoría de los niños con infección por HIV viven en Africa, la prevalencia anual del HIV en este grupo etario en Asia está en rápido aumento.<sup>2</sup> En Tailandia, la epidemia comenzó entre los usuarios de drogas endovenosas y en prostitutas y se esparció rápidamente a los clientes de estas últimas y a partir de éstos a sus esposas, novias e hijos.<sup>3,4</sup>

La enfermedad por HIV tiene una progresión más rápida en los niños en comparación con los adultos. Al año de edad, el 30% presenta sida y a los 5 años, casi la mitad lo padece.<sup>5-7</sup> La administración de terapia antirretroviral en los niños es difícil en los países en vías de desarrollo debido a las limitaciones en cuanto a disponibilidad, accesibilidad económica y formulaciones apropiadas. Los niños y sus familias con HIV enfrentan la discriminación en su comunidad y en la escuela. Es importante poner todos los esfuerzos en la prevención de la transmisión vertical de la infección por HIV-1.

### **Prevención de la transmisión vertical del HIV-1**

Se realizaron progresos significativos en la última década en la prevención de la transmisión vertical del HIV. La profilaxis con agentes antirretrovirales (ARV), evitar el amamantamiento y la realización de operación cesárea en las mujeres con alta carga de ARN del HIV puede reducir la transmisión.<sup>8-11</sup> En Tailandia, la mortalidad infantil por enfermedades infecciosas es baja, de modo que la interrupción de la lactancia materna no tiene impacto en la mortalidad relacionada con las

infecciones.<sup>7</sup>

En 1994, los resultados del protocolo 076 del grupo de ensayos clínicos sobre sida en pediatría (*Pediatric AIDS Clinical Trials Group*, PACTG) abrieron la puerta hacia el logro de un mayor efecto preventivo.<sup>12</sup> En ese estudio clínico se comenzó la administración de zidovudina (ZDV) oral a mujeres embarazadas infectadas por HIV, entre las semanas 14 y 34 de gestación y continuó hasta el trabajo de parto, momento en que se utilizó ZDV endovenosa. Los niños recibieron ZDV en jarabe por 6 semanas y se alimentaron con fórmula láctea.

La tasa de transmisión del HIV disminuyó de 22.6% en el grupo placebo a 7.6% en el grupo de ZDV. Esta intervención se adoptó rápidamente como un estándar de atención en la mayoría de los países desarrollados junto con la prohibición de la lactancia materna. Debido a su alto costo y complejidad no es posible la implementación del protocolo original en la mayoría de las naciones en vías de desarrollo.<sup>13,14</sup>

Un estudio proveniente de Uganda (HIVNET 012) evaluó la eficacia y seguridad en la reducción de la transmisión vertical del HIV-1 con la administración de una única dosis de nevirapina (NVP) por vía oral en las mujeres con infección por HIV durante el trabajo de parto y otra dosis a los niños amamantados dentro de las 72 horas después del nacimiento. Esta estrategia se comparó con el esquema de administración de ZDV oral al comienzo del trabajo de parto y luego a los niños durante 7 días después del nacimiento.<sup>15</sup> Se observó disminución del 40% en el grupo de NVP comparado con el de ZDV. A los 18 meses de edad, 16% de los lactantes en el grupo de NVP en comparación con 26% del grupo de ZDV habían adquirido la infección por HIV.<sup>16</sup> Esto constituyó una estrategia innovadora que es simple y puede ser implementada en lugares de pocos recursos que ponen en práctica la lactancia materna.

En el estudio SAINT, la mitad de las mujeres recibieron el régimen HIVNET 012, excepto por la dosis adicional de NVP durante los primeros días posparto, y a la otra mitad se le administró el esquema ZDV/lamivudina (3TC) más ZDV a los lactantes. No hubo diferencias en la tasa de transmisión. A los 2 meses, el 12% de los niños en el grupo de NVP y el 12% en el grupo de ZDV/3TC habían adquirido la infección por HIV.<sup>17</sup> En el ensayo PETRA se utilizaron tres regímenes de ZDV/3TC que se compararon con placebo. Si bien hubo un beneficio inicial, especialmente cuando tanto las madres como sus hijos recibieron ZDV/3TC, el efecto preventivo disminuyó considerablemente debido al amamantamiento.<sup>18</sup>

El estudio PACTG 316 no encontró mayor reducción en la transmisión del HIV cuando se administró una única dosis de NVP a las mujeres tratadas con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y a sus hijos.<sup>19</sup>

### **Prevención de la transmisión vertical del HIV-1 en Tailandia**

Desde los primeros momentos de la epidemia de HIV en Tailandia se desalentó el amamantamiento en las mujeres infectadas por HIV. El gobierno tailandés provee fórmulas lácteas en forma gratuita a todos los niños expuestos al HIV por al menos un año. Por ende, no se implementó la lactancia materna en ninguno de los estudios o programas conducidos en Tailandia.

En 1996, la Sociedad de la Cruz Roja Tailandesa (SCRT), con el apoyo de la princesa Soamsawali y el Ministerio de Salud Pública (MSP) de Tailandia, inició una campaña de donación llamada "Salve la vida de un niño con sida". Los objetivos fundamentales fueron evitar la transmisión vertical del HIV-1 mediante la provisión de ZDV para las mujeres embarazadas infectadas por HIV por medio de la donación pública y evaluar la factibilidad y accesibilidad económica de la terapia con ZDV. Este programa utilizó un régimen PACTG 076 modificado con una dosis diaria más baja de ZDV durante el embarazo y ZDV oral en lugar de endovenosa durante el trabajo de parto, con una tasa de transmisión del HIV del 6%, la cual es mucho menor que la del 20% informada por otros investigadores en las mujeres que no recibieron ZDV.<sup>14</sup>

Posteriormente, se encontró que la transmisión no fue diferente si las mujeres comenzaban el tratamiento con ZDV antes o después de las 30 semanas de gestación.<sup>13</sup> A finales de 1999, la SCRT recomendó que, en este programa, la administración de ZDV para las mujeres infectadas por HIV durante el embarazo debía comenzar a las 32 semanas de gestación (más de 6 a 8 semanas antes del parto) y continuar hasta el trabajo de parto.

En 1997, el grupo de estudio colectivo Bangkok para la transmisión vertical del HIV, conocido como el "Estudio Bangkok", realizó un ciclo corto, controlado con placebo, de profilaxis con ZDV para evitar la transmisión vertical por HIV. Se administró ZDV oral a las mujeres embarazadas infectadas por HIV, desde las 36 semanas de gestación y durante el parto. No se suministró ZDV a los lactantes. Se observó 50% de disminución en la transmisión con una tasa de infección del 9% en el grupo tratado, en comparación con el 19% en el grupo placebo.<sup>14</sup> Este estudio originó

muchas controversias respecto de los aspectos éticos de la realización de un ensayo controlado con placebo en países en vías de desarrollo cuando se conoce la existencia de un tratamiento efectivo.<sup>16,20,21</sup>

En el mismo año, Lallemand y col. estudiaron la tasa de transmisión del HIV con regímenes terapéuticos de distinta duración con ZDV para la madre y el niño y hallaron que una mayor duración del tratamiento materno desde las 28 semanas de gestación fue crucial en la reducción de la transmisión, mientras que la duración de la terapia en el niño no fue importante.<sup>22</sup>

En 1999, un grupo de investigadores tailandeses analizó el uso de 3TC en combinación con ZDV en un estudio no aleatorizado de grupo único.<sup>23</sup> A las mujeres se les administró ZDV/3TC desde las 34 semanas de gestación hasta el parto y los lactantes recibieron 4 semanas de monoterapia con ZDV. La tasa de transmisión fue del 2.8%.

En el 2000, luego de que se conocieron los resultados del estudio HIVNET 012, la SCRT incorporó el esquema de una dosis única de NVP en su programa terapéutico en un intento por reducir aun más la transmisión. De los primeros 80 niños nacidos en el hospital King Chulalongkorn Memorial en los cuales se utilizó el régimen de la SCRT, ninguno contrajo la infección.<sup>24</sup> Los beneficios de una dosis única de NVP en adición al ZDV en la reducción de la transmisión vertical del HIV fueron confirmados por Lallemand y col.<sup>25</sup> Cuando se administró una dosis única de NVP en adición al ZDV tanto a las madres como a los niños, la tasa de transmisión fue del 2.2% comparada con el 7.2% en el grupo de ZDV sola.

Debido a los datos de aparición de resistencia con una dosis única de NVP, la SCRT decidió modificar el programa terapéutico una vez más para dar sólo TARGA (ZDV/3TC/NVP) a todas las mujeres (tabla 1). Las mujeres con enfermedad por HIV más avanzada comenzaron con TARGA más temprano y continuaron hasta el parto; mientras que aquellas con enfermedad más leve o recuento de células CD4 mayor a 200 células/mm<sup>3</sup> pudieron interrumpir la TARGA después del parto.

La NVP se suspendió 7 días antes de los análogos de nucleósidos a fin de evitar la aparición de resistencia.

**Tabla 1. Guías del Programa de donación de la Sociedad de la Cruz Roja tailandesa para la prevención del VIH perinatal**

Períodos	Procedimientos
Preparto	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Si CD4 <math>\leq</math> 200 o CD4 <math>\leq</math> 350 y CDC B o C: ZDV/3TC/NVP desde las 14 semanas</li> <li><input type="checkbox"/> Si CD4 &gt; 200 y CDC A: ZDV/3TC/NVP desde las 28 semanas o solicitar régimen MOPH (Ver Tabla 2)</li> </ul>
Intraparto	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Continuar 3TC/NVP</li> <li><input type="checkbox"/> Dar ZDV 300 mg vía oral cada 3 horas</li> </ul>
Postparto	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> GPO-viro® (combinación de dosis fijas de d4T/3TC/NVP) en madres con niveles preparto de CD4 <math>\leq</math> 200 o CD4 <math>\leq</math> 350 y CDC B o C</li> <li><input type="checkbox"/> Suspender NVP inmediatamente después del parto y continuar con ZDV/3TC por otros 7 días con valores preparto de CD4 &gt; 200 y CDC A</li> <li><input type="checkbox"/> No amamantar</li> </ul>

### Programa nacional de prevención de Tailandia

En 1997, el MSP de Tailandia decidió realizar una investigación operativa mediante la utilización de un ciclo corto de ZDV como parte de un programa amplio de prevención del HIV perinatal en los

hospitales públicos, que luego se extendió a un programa nacional.<sup>26,27</sup> Entre octubre de 2000 y julio de 2001, el 93% de aproximadamente 300 000 mujeres que dieron a luz, acordó la realización de la prueba de detección del HIV, la cual fue positiva en 3 958 (1.2%).

El 70% de las mujeres se trataron con ZDV y más del 80% de los lactantes recibieron ZDV y fórmula láctea.<sup>26</sup> A todas las embarazadas se les aconsejó y se les ofreció la realización voluntaria de la prueba de detección del HIV y a todas aquellas con resultados positivos se les ofreció el tratamiento con ZDV a partir de las 34 semanas de gestación y hasta el parto. A los lactantes se les administró ZDV durante un período de tiempo que dependió de la duración del tratamiento materno con ZDV (tabla 2). Se recomendó la operación cesárea en las mujeres con más de 1 000 copias/ml de ARN del HIV. Las pruebas para la detección de anticuerpos anti-HIV en los niños se realizaron a las edades de 12 y 18 meses.

Debido al logro de tasas de transmisión marcadamente más bajas con la adición de una dosis única de NVP a la terapia con ZDV, según los informes de Lallemand y col., el MSP decidió en 2003 la inclusión de esta droga en las nuevas guías terapéuticas (tabla 2).

**Tabla 2. Guías del ministerio de Salud Pública para la prevención del VIH perinatal**

Períodos	Procedimientos
Preparto	<input type="checkbox"/> ZDV desde las 28 semanas (300 mg dos veces por día)
Intraparto	<input type="checkbox"/> ZDV 300 mg por vía oral cada 3 horas durante el trabajo de parto <input type="checkbox"/> NVP 200 mg al comienzo del trabajo de parto
Postparto	<input type="checkbox"/> ZDV 2 mg/kg cada 6 horas por 1 semana si las madres recibieron al menos 4 semanas de ZDV preparto o 6 semanas si recibieron menos de 4 semanas de ZDV antes del parto <input type="checkbox"/> NVP 6 mg por única vez antes de las 72 horas de vida (2 mg/kg si el peso de nacimiento fue menor a 2500 gramos) <input type="checkbox"/> No amamantar

### **Programas MTCT plus en Tailandia**

El objetivo del programa MTCT (*mother to child transmission*) plus es brindar a toda la familia atención médica y apoyo psicológico a fin de mejorar su calidad de vida, la relación interfamiliar y una contribución a la sociedad. El programa ofrece la detección de infecciones oportunistas, TARGA, monitoreo y diagnóstico del HIV para todos los miembros de la familia. Un equipo de obstetras, internistas, pediatras, enfermeros, asesores, educadores y nutricionistas trabajan en conjunto para brindar atención integral a las familias.

En octubre de 2002, el MSP comenzó un programa piloto MTCT plus en cuatro provincias, con la inclusión de 350 embarazadas por año con financiamiento del Fondo Global para Sida, Tuberculosis y Malaria. Hay planes para extender este programa a todos los hospitales regionales y provinciales. En el mismo año, la SCRT también comenzó su propio programa MTCT plus con financiamiento parcial de la Universidad de Columbia y ha incorporado hasta ahora 600 madres, padres y niños.

### **Resistencia y tratamiento de madres y lactantes luego de la exposición a regímenes sin TARGA para la prevención perinatal del HIV**

Las preocupaciones acerca del riesgo de resistencia y las consecuencias a largo plazo de los regímenes sin TARGA que son utilizados en la prevención de la transmisión vertical del HIV, acaban de ser confirmadas por el informe de Jourdain y col. Las mujeres tailandesas que participaron en el ensayo de prevención del HIV perinatal (*Perinatal HIV Prevention trial-2 study*)<sup>25</sup> posteriormente se trataron con TARGA basada en NVP cuando su recuento de células CD4 cayó por debajo de 250 células/mm<sup>3</sup>.<sup>28</sup> Se encontró que las mujeres que habían estado expuestas a NVP tuvieron la tasa de respuesta terapéutica más baja aun cuando no se detectaron mutaciones en el genotipo. Luego de 6 meses del comienzo de la TARGA, sólo el 38% y el 52% de las mujeres expuestas a NVP con

mutaciones o sin mutaciones a NVP, respectivamente, tuvieron menos de 50 copias/ml de ARN de HIV en comparación con el 68% de aquellas sin exposición a NVP. Este aumento de resistencia constituye un tema importante debido a que la terapia basada en NVP es el régimen de TARGA más ampliamente disponible y más económico en Tailandia y en otras naciones subdesarrolladas. También se produce resistencia a ZDV, pero es de menor magnitud.<sup>29,30</sup> Debido a que las consecuencias de la resistencia a NVP son grandes, ya que una única mutación a NVP confiere resistencia tanto a NVP como a efavirenz (EFV), es preocupante que se produzcan mutaciones a NVP en 20% a 32% de mujeres y niños expuestos a una dosis única de NVP.<sup>28,31,32</sup> La diseminación de virus resistentes a NVP es también un motivo de preocupación. Las guías pediátricas de los EE.UU. y de la Organización Mundial de la Salud sugirieron que los lactantes sean tratados con TARGA de acuerdo con la disponibilidad y accesibilidad económica de cada región.<sup>33-35</sup> No hay suficiente información que garantice evitar la exposición a drogas por MTCT perinatal. Los partidarios de los cursos cortos de TARGA argumentaron que para evitar la resistencia debe utilizarse un régimen que pueda suprimir el ARN del HIV. Sin embargo, los beneficios necesitan ser sopesados con la toxicidad relacionada con el tratamiento continuo con NVP. Un informe reciente demostró que las embarazadas, especialmente aquellas con altos niveles de CD4, parecen tener mayor riesgo de toxicidad hepática. Cuatro de 18 embarazadas tuvieron hepatitis fulminante luego de 4 a 6 semanas de tratamiento con ZDV/3TC/NVP.<sup>36</sup> La utilización de ciclos cortos de TARGA puede no ser factible en ámbitos menos desarrollados que Tailandia.

## Conclusión

La experiencia tailandesa de implementación de un programa nacional para reducir la transmisión vertical del HIV alentó a otras naciones a comenzar sus propios programas piloto. El mayor desafío es expandir la cobertura más allá de los proyectos piloto para llegar a todas las embarazadas infectadas por HIV y a sus familias. Esto requiere liderazgo y planificación para mejorar la infraestructura, entrenamiento, motivación, contratación del personal de salud necesario y mejora en los sistemas de distribución, de modo que las pruebas para la detección del HIV, la medicación y la provisión de fórmulas lácteas sean ampliamente disponibles para las personas que las requieran. Tailandia se dirige actualmente hacia el próximo paso mediante la expansión del programa MTCT plus para brindar atención ampliada a largo plazo para las mujeres con infección por HIV y sus familias.

Los autores no manifiestan conflictos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 2004 Report on the global AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations Program on HIV/AIDS, 2004.
2. Steinbrook R. The AIDS epidemic in 2004. *N Engl J Med* 2004;351:115-7.
3. Pancharoen C, Thisyakorn U. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome in Asia: mother-to-child transmission. *Clin Infect Dis* 2002;34 Suppl 2:S65-9.
4. Weniger BG, Limpakarnjanarat K, Ungchusak K, et al. The epidemiology of HIV infection and AIDS in Thailand. *AIDS* 1991;5 Suppl 2:S71-85.
5. Chotpitayasunondh T, Vanprapar N, Simonds RJ, et al. Safety of late in utero exposure to zidovudine in infants born to human immunodeficiency virus-infected mothers: Bangkok. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Pediatrics* 2001;107:e5.
6. Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al. Survival, disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Pediatrics* 2002;110:e25.
7. Thisyakorn U, Paupunwatana S, Chotpitayasunondh T, Kanchanamayul V, Limpitkul W, Panpitpat C. Perinatal HIV infection in Thailand. In: Brown T, Sittitrai W, eds. *International symposium on Pediatric AIDS in Thailand: A public health and social dilemma*. Cambridge, MA: Harvard AIDS Institute, 1995:23-7.
8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, 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;331:1173-80.
9. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med* 1999; 340:977-87.
10. Nduati R, Richardson BA, John G, et al. Effect of breastfeeding on mortality among HIV-1 infected women: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1651-5.
11. Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, et al. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis* 2003; 187:741-7.
12. Connor EM, Mofenson LM. Zidovudine for the reduction of perinatal human immunodeficiency virus transmission: *Pediatric*

- AIDS Clinical Trials Group Protocol 076-results and treatment recommendations. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:536-41.
13. Thisyakorn U, Khongphatthanayothin M, Sirivichayakul S, et al. Thai Red Cross zidovudine donation program to prevent vertical transmission of HIV: the effect of the modified ACTG 076 regimen. *AIDS* 2000;14:2921-7.
  14. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999;353:773-80.
  15. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. 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.
  16. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003;362:859-68.
  17. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. 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;187:725-35.
  18. 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;359:1178-86.
  19. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288:189-98.
  20. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 1997;337:853-6.
  21. Lallemand M, McIntosh K, Jourdain G, et al. Ethics of placebo-controlled trials of zidovudine to prevent the perinatal transmission of HIV in the Third World. *N Engl J Med* 1998;338:839-40; author reply 840-1.
  22. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:982-91.
  23. Chaisilwattana P, Chokephaibulkit K, Chalermchockcharoenkit A, et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002;35:1405-13.
  24. Suntarattiwong P, Pancharoen C, Thaithumyanon P, et al. Single dose nevirapine in addition to zidovudine to prevent perinatal HIV transmission in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand. 11th International Congress on Infectious Diseases, Cancun, Mexico. March 4-7, 2004. [Abstract 61.005].
  25. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004;351:217-28.
  26. Kanshana S, Simonds RJ. National program for preventing mother-child HIV transmission in Thailand: successful implementation and lessons learned. *AIDS* 2002;16:953-9.
  27. Amornwichee P, Teeraratkul A, Simonds RJ, et al. Preventing mother-to-child HIV transmission: the first year of Thailand's national program. *JAMA* 2002;288:245-8.
  28. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004;351:229-40.
  29. Sullivan JL. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-what next? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34 Suppl 1:S67-72.
  30. Nolan M, Fowler MG, Mofenson LM. Antiretroviral prophylaxis of perinatal HIV-1 transmission and the potential impact of antiretroviral resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:216-29.
  31. Eshleman SH, Guay LA, Mwatha A, et al. Comparison of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan women 7 days vs. 6-8 weeks after single-dose NVP prophylaxis: HIVNET 012. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:595-9.
  32. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay LA, et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* 2000;14:F111-5.
  33. The working group on antiretroviral therapy. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection, [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov), January 20, 2004.
  34. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach, 2003.
  35. Ministry of Public Health, Thailand. National guidelines for the clinical management of HIV infection in children and adult, 2002.
  36. Hitti J, Frenkel L, Huang S, et al. Toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. 11th Conference on retroviruses and opportunistic infections, San Francisco. February 8-11, 2004. [Abstract 938].