



Artículo Valorado Críticamente

## **En hijos recién nacidos de madres con infección por VIH-1 alimentados con lactancia materna, la profilaxis prolongada con nevirapina o nevirapina más zidovudina disminuye la infección postnatal por VIH-1**

Juan Pablo Chalco Orrego. Pediatra libre. Correo electrónico: jpcho33@yahoo.com

Carlos Alfonso Bada Mancilla. Servicio de Urgencias. Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima-Perú.  
Correo electrónico: ifocar@yahoo.com

Términos clave en inglés: breast feeding; infant; prevention and control; anti-HIV agents

Términos clave en español: lactancia materna; lactante; prevención y control; agentes anti VIH

Fecha de recepción: 28 de Octubre de 2008

Fecha de aceptación: 15 de Noviembre de 2008

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2008

Evid Pediatr. 2008; 4: 85      doi: vol4/2008\_numero\_4/2008\_vol4\_numero4.19.htm

### Cómo citar este artículo

Chalco Orrego JP, Bada Mancilla CA. En hijos recién nacidos de madres con infección por VIH-1 alimentados con lactancia materna, la profilaxis prolongada con nevirapina o nevirapina más zidovudina disminuye la infección postnatal por VIH-1. Evid Pediatr. 2008; 4: 85

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008\\_numero\\_4/2008\\_vol4\\_numero4.19.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol4/2008_numero_4/2008_vol4_numero4.19.htm)

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-08. Todos los derechos reservados. ISSN : 1885-7388

## En hijos recién nacidos de madres con infección por VIH-1 alimentados con lactancia materna, la profilaxis prolongada con nevirapina o nevirapina más zidovudina disminuye la infección postnatal por VIH-1

Juan Pablo Chalco Orrego. Pediatra libre. Correo electrónico: jpcho33@yahoo.com

Carlos Alfonso Bada Mancilla. Servicio de Urgencias. Hospital de Emergencias Pediátricas. Lima-Perú.

Correo electrónico: ifocar@yahoo.com

**Referencia bibliográfica:** Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, Thigpen MC, Kafulafula G, Li Q et al. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med.* 2008; 359:119-29.

---

### RESUMEN

**Conclusiones de los autores del estudio:** en los grupos con profilaxis prolongada, tanto con nevirapina o nevirapina + zidovudina, se redujo el riesgo de transmisión postnatal de VIH-1 en lactantes a los nueve meses de edad.

**Comentario de los revisores:** la transmisión postnatal del VIH-1 en niños amamantados es un problema importante sobretodo en países del África sub-sahariana. Para su prevención se han utilizado tratamientos con antivirales administrados al recién nacido como la dosis única de nevirapina asociada a zidovudina de 1 a 4 semanas. En este estudio concluyen que la mayor duración de la profilaxis con nevirapina se asocia con menor tasa de infección a los nueve meses, sin que se describan los problemas asociados descritos por otros autores como son el aumento de las tasas de resistencia. Así pues, con los conocimientos actuales, no parece recomendable aún utilizar tratamientos prolongados con nevirapina.

**Palabras clave:** lactancia materna; lactante; prevención y control; agentes anti VIH

### ABSTRACT

**Authors' conclusions:** extended prophylaxis with nevirapine or with nevirapine plus zidovudine significantly reduced postnatal HIV-1 infection in 9-month-old infants.

**Reviewers' commentary:** postnatal transmission of HIV-1 among breast-feeding children is a major concern mainly in sub-Saharan countries. Antiviral treatments like a single dose of nevirapine plus zidovudine for 1 to 4 have been used in newborns for its prevention. This trial concluded that an extended nevirapine prophylaxis is related to a decreased rate of infection at nine months although it fails in describe some related outcomes like a higher resistance rate mentioned by other authors. So, with the actual knowledge, it does not seem yet recommendable to change to extended nevirapine regimens.

**Keywords:** breast feeding; infant; prevention and control; anti-HIV agents

---

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** determinar si la profilaxis prolongada con nevirapina (N) o con nevirapina más zidovudina (AZT) disminuye el riesgo de infección con virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) postnatal.

**Diseño:** ensayo aleatorizado controlado abierto de fase 3.

**Emplazamiento:** cinco centros sanitarios en Blantyre (Malawi).

**Población de estudio:** se incluyeron 3.276 neonatos nacidos de madres VIH-1 (+) conocidas previamente o durante el parto, que residían en la zona, decididas a amamantar y que estaban dispuestas a cumplir el seguimiento. Se excluyeron 260 niños que nacieron con VIH-1 o que tuvieron resultados para VIH-1 indeterminados.

**Intervención:** al nacer si distribuyeron aleatoriamente en tres bloques estratificados: a) grupo control (GC=1.003 lactantes): una dosis de nevirapina (2 mg/kg) y AZT (4mg/kg dos veces al día) durante una semana; b) grupo con nevirapina prolongada (GN= 1.016 lactantes): esquema GC + nevirapina 2 mg/Kg/una vez al día durante la segunda

semana y después 4 mg/kg/una vez al día hasta la semana 14; c) grupo con nevirapina y AZT prolongada (GNA= 997 lactantes): idéntico al anterior + AZT en dosis de 4 mg/kg/dos veces al día entre la segunda y la quinta semana y después 4 mg/kg/tres veces al día de la sexta a la octava semana y, finalmente, 6 mg/kg/tres veces al día hasta la semana 14. Todos los lactantes recibieron cotrimoxazol para prevenir la neumonía por *Pneumocystis*. Se remitió a las madres y a los niños infectados con VIH-1 para terapia antirretroviral, aunque esta no estaba siempre disponible. A los lactantes infectados con VIH-1 antes de la semana 14 se les discontinuó la profilaxis.

**Medición del resultado:** la variable de resultado principal fue la tasa de infección por VIH-1 en los niños de nueve meses que fueron negativos al nacer. Las variables secundarias fueron el tiempo de supervivencia sin infección por VIH-1 durante el seguimiento y la seguridad de los tratamientos. Se realizaron analíticas al niño y a la madre para determinar la infección por VIH-1. Se registraron los eventos adversos según la tabla de toxicidad de la División de SIDA del Instituto Nacional de Salud americano (NIH) y las causas de mortalidad. Se utilizaron estadísticos para comparación

de grupos además de análisis de Kaplan-Meier y modelos proporcionales de Cox.

**Resultados principales:** la tasa de infección por VIH-1 a los nueve meses fue de 10,6% con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 8,7-12,8 en el GC, de 5,2% (IC 95%: 3,9-7,0;  $p < 0,001$ ) en el GN y de 6,4% (IC 95%: 4,9-8,3;  $p = 0,002$ ) en el GNA. No se encontraron diferencias entre las dos estrategias de profilaxis prolongada (GN y GNA) No se encontraron diferencias en la proporción de eventos adversos en los tres grupos ( $p = 0,34$ ) aunque hubo mas eventos adversos serios en el GNA ( $p = 0,02$ ), principalmente neutropenia.

**Conclusión:** en los dos grupos estudiados la profilaxis prolongada durante 14 semanas redujo el riesgo de transmisión postnatal de VIH-1 a los nueve meses de edad.

**Conflicto de intereses:** no existe.

**Fuente de financiación:** beca del Centro de Control de Enfermedades, NIH y el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano del gobierno de los EEUU.

### Comentario crítico:

**Justificación:** se estima que de los 2,1 millones de niños con VIH del año 2007, un 90% se infectaron a través de su madre<sup>1</sup> y solo la lactancia materna es responsable de un tercio a la mitad de estas infecciones<sup>2</sup>. La infección vertical del VIH continúa siendo un problema grave sobre todo en países del África subsahariana donde las coberturas de tratamiento antirretroviral o profilaxis maternas llegaron al 34% en el año 2007, además se estima que solo un 20% de nacidos de madre VIH recibieron tratamiento profiláctico en ese año<sup>1</sup>. La lactancia materna en estos países no sólo es importante nutricionalmente, sino que les protege de muchas otras enfermedades y muertes en los primeros años de la vida por lo que se recomienda continuar la lactancia materna los primeros seis meses de forma exclusiva en niños con madre VIH (+) donde la posibilidad de lactancia artificial no es factible, sostenible, segura ni socialmente aceptada<sup>2</sup>. Por la escasa cobertura de salud y falta de profilaxis para las embarazadas y sus niños en los países con mayor tasa de infección VIH, se han estudiado y recomendado múltiples alternativas de tratamiento en escenarios diferentes para que su aplicabilidad y eficacia sea la mejor<sup>3</sup>. Por eso es importante investigar regímenes de tratamiento profiláctico en recién nacidos de embarazadas VIH (+) que no han recibido antiretrovirales o profilaxis durante su embarazo, que acuden al sistema de salud para el parto y van a amamantar a sus hijos.

**Validez o rigor científico:** ensayo controlado correctamente aleatorizado aunque abierto, que especifica tanto criterios de inclusión como de exclusión, además de tratamiento concomitante, aunque no detalla adecuadamente su cálculo de tamaño muestral. Además de la respuesta al tratamiento se registraron eventos adversos comunes, aunque no se estudió la tasa de resistencia a nevirapina en los niños que se infectaron. Se

realizó un análisis de intención para tratar para curvas de supervivencia. No se hizo estudio de costes.

**Interés o pertinencia clínica:** si se compara con el GC\*, el GN tuvo una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 5,4% (IC 95%: 2,3-8,5) y un NNT de 19 (IC 95%: 12-45) y el GNA una RAR de 4,2% (IC 95%: 1,0-7,5) y un NNT de 24 (IC95%: 14-104). Un estudio publicado posteriormente, del grupo SWEN (Six Week Extended-Dose Nevirapine) realizado en Etiopia, India y Uganda, comparó un sola dosis de nevirapina con seis semanas de nevirapina en lactantes nacidos de madres con VIH-1 y no encontró diferencias significativas de tasas de infección a los seis meses (9% vs. 7%  $p = 0,16$ )<sup>4</sup>. No se sabe la resistencia creada por este esquema de nevirapina prolongada (asociado o no a uso prolongado de AZT) aunque un estudio posterior<sup>5</sup> realizado en Uganda encontró una tasa de resistencia a nevirapina de 100% vs. 16,7% con incremento absoluto de riesgo\* de 72,3% (IC95%: 37,6-100%) y un número necesario para dañar de 1 (IC 95%: 1-3) entre los niños infectados postnatalmente que recibieron dosis prolongada de seis semanas frente a una sola dosis de nevirapina respectivamente.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** debido la incierta tasa de resistencia de este esquema y la falta de más estudios similares, incluyendo regimenes extendidos de otros antivirales con menos resistencia asociada como lamivudina, creemos prematuro cambiar la actual recomendación de una dosis de nevirapina más 1 a 4 semanas de AZT para la prevención de VIH-1 postnatal de recién nacidos de madres sin tratamiento antirretroviral ni profilaxis durante en el embarazo.

\*Calculado a partir de los datos de los artículos y según formula para estudios de seguimiento con curvas de supervivencia o estudios prospectivos.

### Bibliografía:

- 1.- WHO, UNICEF, UNAIDS. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2008. June 2, 2008. [en línea] [fecha de consulta: 28-X-2008]. URL disponible en: [http://www.who.int/hiv/pub/towards\\_universal\\_access\\_report\\_2008.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/towards_universal_access_report_2008.pdf)
- 2.- WHO HIV and Infant Feeding Technical Consultation held on behalf of the Interagency Task Team (IATT) on Prevention of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and their Children, Geneva, October 25-27, 2006: consensus statement. Geneva, World Health Organization, 2006. [en línea] [fecha de consulta: 28-X-2008]. URL disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595964\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595964_eng.pdf)
- 3.- WHO. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access: recommendations for a public health approach. – 2006 version. [en línea] [fecha de consulta: 28-X-2008]. URL disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/pmtctguidelines3.pdf>
- 4.- Bedri A, Gudetta B, Isehak A, Kumbi S, Lulseged S, Mengistu Y, et al; Six Week Extended-Dose Nevirapine (SWEN) Study Team. Extended-dose nevirapine to 6 weeks of age for infants to prevent HIV transmission via breastfeeding in Ethiopia, India,

and Uganda: an analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2008;372:300-13.

5.- Church JD, Omer SB, Guay LA, Huang W, Lidstrom J, Musoke P et al. Analysis of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan infants who were HIV infected despite receiving single-dose (SD) NVP versus SD NVP plus daily NVP up to 6 weeks of age to prevent HIV vertical transmission. *J Infect Dis*. 2008; 198:1075-82.