

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Asociación entre exposición prenatal a antirretrovirales y defectos congénitos. ¿Podemos estar tranquilos?

Jullien S¹, Orejón de Luna G²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Sophie Jullien, sophjullien@gmail.com

Palabras clave en inglés: antiretroviral therapy; congenital abnormalities.

Palabras clave en español: tratamiento antirretroviral; anomalías congénitas.

Fecha de recepción: 3 de septiembre de 2014 • **Fecha de aceptación:** 11 de septiembre de 2014

Fecha de publicación del artículo: 1 de octubre de 2014

Evid Pediatr.2014;10:67.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Jullien S, Orejón de Luna G. Asociación entre exposición prenatal a antirretrovirales y defectos congénitos. ¿Podemos estar tranquilos? Evid Pediatr. 2014;10:67.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:67>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

Asociación entre exposición prenatal a antirretrovirales y defectos congénitos. ¿Podemos estar tranquilos?

Jullien S¹, Orejón de Luna G²

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Sophie Jullien, sophjullien@gmail.com

Referencia bibliográfica: Sibude J, Mandelbrot L, Blanche S, Le Chenadec J, Boullag-Bonnet N, Faye A *et al*. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects: an analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med.* 2014;11:e1001635.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: se ha encontrado asociación específica entre la exposición intraútero a la zidovudina y los defectos cardíacos. La asociación entre el efavirenz y los defectos neurológicos debe ser interpretada con cautela. Para los demás antirretrovirales no asociados con defectos congénitos, los resultados fueron tranquilizadores. El impacto que los antirretrovirales puedan tener en la aparición de defectos congénitos parece ser superado por el principal objetivo del tratamiento, evitar la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana.

Comentario de los revisores: la exposición intraútero a la zidovudina se ha asociado con la aparición de defectos cardíacos en el recién nacido. También se ha descrito la relación del efavirenz con los defectos neurológicos, aunque estos resultados no han sido concluyentes. No se han encontrado defectos congénitos asociados a otros antirretrovirales. Sin embargo, es necesario continuar vigilando la aparición de efectos adversos y la realización de más estudios para valorar la seguridad de dicho tratamiento.

Palabras clave: tratamiento antirretroviral; anomalías congénitas.

Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects. Can we be reassured?

Abstract

Authors' conclusions: a specific association is found between in utero exposure to zidovudine and heart defects. The association between efavirenz and neurological defects must be interpreted with caution. For the other drugs not associated with birth defects, the results were reassuring. The impact that antiretroviral drugs might have on the apparition of congenital defects has to be overcome by the main treatment goal, to avoid HIV transmission.

Reviewers' commentary: in utero exposure to zidovudine has been associated with the occurrence of cardiac defects in the newborn. It also described the relationship of efavirenz with neurological defects, but results have been inconclusive. No birth defects were found associated with other antiretrovirals. However, we must continue to monitor the occurrence of adverse effects and further studies are needed to assess the safety of such treatment

Keywords: antiretroviral therapy; congenital abnormalities.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estimar la prevalencia de defectos congénitos (DC) en niños expuestos intraútero a antirretrovirales (ARV) y asociar los defectos congénitos específicos con cada uno de los ARV.

Diseño: estudio retrospectivo anidado en una cohorte.

Emplazamiento: cohorte francesa perinatal que comprende 90 centros sanitarios nacionales con inclusión de manera prospectiva desde el 01/01/1994 hasta el 31/12/2010.

Población de estudio: se reclutaron 14074 recién nacidos (RN) de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se excluyeron aquellas gestantes que no recibieron ARV durante el embarazo o cuyo tratamiento no estaba especificado, y aquellas gestaciones que finalizaron

con abortos espontáneos o interrupciones del embarazo por malformaciones, y recién nacidos muertos. La población final de estudio fue constituida por 13124 RN vivos expuestos a ARV.

Evaluación del factor de riesgo: se definieron los DC mediante la clasificación europea de anomalías congénitas (EUROCAT) para valorar su prevalencia y clasificar dichos defectos según aparatos. En un segundo análisis, se usó también la clasificación modificada del programa de defectos congénitos de Atlanta (MACDP) para poder comparar los resultados con otros estudios. Se estudiaron en total 18 ARV y tres pautas de politerapia de ARV: cualquier análogo de nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, cualquier no nucleósido inhibidor de transcriptasa inversa, cualquier inhibidor de proteasas. Se hizo un seguimiento desde el nacimiento hasta los 24 meses de vida.

Medición del resultado: se estudiaron asociaciones entre DC y cada ARV mediante análisis univariante y regresión logística multivariante. Se estudió posteriormente la asociación específica de cada uno de los ARV con asociación significativa a DC globales en los primeros resultados, con DC por aparatos. Por cada AVR, se clasifica el estado de exposición en no expuestos (grupo control), expuestos desde la concepción hasta el primer trimestre (1T) y expuestos solo durante el segundo trimestre (2T) o tercer trimestre (3T). Los resultados se informan mediante prevalencia, *odds ratio* (OR), OR ajustada (ORa) y riesgo atribuible (RA). Para el análisis de la sensibilidad y valorar la potencia de detectar asociación entre DC globales y exposición en el 1T, se hizo otra clasificación: expuesto a ARV en el 1T, no expuesto a ARV pero que inició el tratamiento después del 1T, expuesto a otras drogas en el 1T.

Resultados principales: la prevalencia de DC según los criterios EUROCAT y MACDP fue del 4,4% (intervalo de

confianza del 95% [IC 95]: 4 a 4,7) y del 7% (IC 95: 6,5 a 7,4), respectivamente. Siguiendo los criterios EUROCAT y mediante análisis de regresión logística múltiple para ORa, ajustando por otros ARV, edad materna, zona geográfica, uso de drogas intravenosas y tipo de centro, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a la zidovudina durante el 1T y los defectos cardíacos, mientras que los defectos congénitos de cabeza y cuello se asociaron a la didanosina y el indinavir. Finalmente, se halló una asociación significativa entre la exposición al efavirenz y los defectos neurológicos usando la clasificación MACDP, asociación que no fue significativa con EUROCAT (Tabla 1).

Conclusión: se ha encontrado asociación específica entre la exposición intraútero a la zidovudina y los defectos cardíacos. La asociación entre el efavirenz y los defectos neurológicos debe ser interpretada con cautela. Para los demás antirretrovirales no asociados con defectos congénitos, los resultados fueron tranquilizadores. El impacto que los ARV puedan tener en la aparición de defectos congénitos parece ser superado por el principal objetivo del tratamiento, evitar la transmisión del VIH.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: Agencia nacional francesa de investigación sobre VIH y hepatitis (ANRS).

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el uso de la terapia con ARV durante el embarazo en mujeres infectadas por el VIH ha demostrado ser eficaz para reducir la mortalidad y morbilidad materna, la transmisión vertical del virus e incluso para permitir una lactancia materna segura¹. Sin embargo, los datos sobre la aparición de DC en RN expuestos a tratamiento con ARV intraútero son

Tabla 1.

ARV	Exposición intraútero	Porcentaje con DC	n/N	ORa	IC 95	P	Riesgo atribuible	IC 95
Zidovudina	No expuestos	1,1	23/2152	1		0,003	+1,2%	+0,5% a +1,9%
	1T	2,3	74/3267	2,2	1,3 a 3,7			
	2T-3T	1,1	84/7493	1,1	0,6 a 1,9			
Didanosina	No expuestos	0,2	18/11651	1		0,04		
	1T	0,5	5/927	3,4	1,1 a 10,4			
	2T-3T	0,4	2/529	2,7	0,6 a 12,0			
Indinavir	No expuestos	0,2	22/12470	1		0,04		
	1T	0,9	3/350	3,8	1,1 a 13,8			
	2T-3T	0	0/275	NA				
Efavirenz	No expuestos	0,4	56/12729	1		0,04	+0,07	+0,07% a +1,3%
	1T	1,1	4/372	3	1,1 a 8,5			
	2T-3T	0	0/17	NA				

ARV: antirretroviral; DC: defectos congénitos; IC 95: intervalo de confianza del 95%; ORa: odds ratio ajustada; NA: no aplicable; T: trimestre de gestación.

limitados y poco concluyentes. La valoración de este riesgo resulta de gran interés para poder seleccionar el régimen terapéutico más adecuado.

Validez o rigor científico: el diseño del estudio es adecuado. La población de estudio y la exposición fueron bien definidas. La variable principal (frecuencia de DC) fue claramente descrita. La muestra poblacional fue amplia, el periodo de seguimiento adecuado y las pérdidas no fueron significativas. El hecho de seleccionar solo RN vivos y no valorar los DC de los mortinatos ha podido afectar a la magnitud del efecto. Al realizar análisis de regresión se pudieron controlar factores de confusión como las diferencias según la edad materna, la zona geográfica, el uso de drogas intravenosas, el tipo de centro y la exposición a diferentes ARV. También se incluyeron en el análisis variables maternas (edad, número de gestaciones y partos, CD4 y carga viral en el parto o hasta siete días después) y variables neonatales (edad gestacional, sexo, peso al nacimiento y tipo de infección VIH). Sin embargo, la exposición al alcohol y al tabaco solo se registraron a partir del año 2005 y no existen datos sobre la toma simultánea de otras medicaciones, factores que también pudieron influir en la aparición de DC. La relación temporal está clara.

Importancia clínica: la prevalencia de DC fue del 4,4% según la clasificación europea de DC, y del 7% según la de Atlanta. Los ARV que se relacionaron con DC fueron la zidovudina con los defectos cardiacos (ORa: 2,2; IC 95: 1,3 a 3,7; y RA: +1,2%; IC 95: +0,5 a + 0,9), y la didanosina y el indinavir con los defectos de cabeza y cuello, respectivamente: 0,5% (ORa: 3,4; IC 95: 1,1 a 10,4) y 0,9% (ORa: 3,8; IC 95: 1,1 a 13,8). La relación entre el efavirenz y los defectos neurológicos solo fue significativa (ORa: 3; IC 95: 1 a 8,5) utilizando la clasificación americana. El análisis de la sensibilidad se realizó teniendo en cuenta si la exposición fue en la concepción, el 1T, el 2T o el 3T. Estos resultados parecen importantes para decidir qué tratamiento ARV administrar a las mujeres infectadas por VIH gestantes o que quieren quedarse embarazadas. Otros estudios²⁻⁵ que también han valorado la relación del tratamiento con ARV con la aparición de DC no pudieron ser tan concluyentes. Las cualidades del presente estudio frente a otros son el amplio tamaño muestral, el largo periodo de seguimiento, la valoración de una amplia selección de ARV y la definición de los DC por órganos y aparatos. Lo que sí parece cierto es que para la mayoría de los ARV los beneficios que aportan superan la aparición de potenciales efectos adversos, como también apuntan otros autores⁶. Carecemos de estudios que tengan en cuenta que dichos tratamientos tienen un coste elevado y que las con-

secuencias médico-sanitarias de los DC descritos también pueden suponer un coste sanitario adicional.

Aplicabilidad en la práctica clínica: dada la trascendencia de los resultados, parece clara la implicación que tienen en nuestra práctica clínica habitual, tanto a nivel hospitalario como de Atención Primaria. Para la familia y para el paciente y su calidad de vida, es de vital importancia que no haya transmisión del VIH, pero también que no haya DC al nacimiento, derivados de estos tratamientos. Además, teniendo en cuenta que estos fármacos tienen un coste elevado y que las consecuencias médico-sanitarias de los DC descritos también pueden suponer un coste sanitario adicional, necesitamos estudios que nos ayuden a seleccionar el tratamiento que ofrezca un coste-beneficio más elevado y que proporcionen datos sobre la seguridad del tratamiento con ARV durante la concepción y el embarazo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shapiro RL, Hughes MD, Ogburn A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med.* 2010;362:2282-94.
2. Bussmann H, Wester CW, Wester CN, Lekoko B, Okezie O, Thomas AM, et al. Pregnancy rates and birth outcomes among women on efavirenz-containing highly active antiretroviral therapy in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45:269-73.
3. Watts DH, Huang S, Culnane M, Kaiser KA, Scheuerle A, Mofenson L, et al. Birth defects among a cohort of infants born to HIV-infected women on antiretroviral medication. *J Perinat Med.* 2011;39:163-70.
4. Nielsen-Saines K, Komarow L, Cu-Uvin S, Jourdain G, Klingman KL, Shapiro DE, et al. Infant outcomes after maternal antiretroviral exposure in resource-limited settings. *Pediatrics.* 2012;129:e1525-32.
5. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med.* 2012;9:e1001217.
6. Thorne C, Newell ML. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Saf.* 2007;30:203-13.