

PROGRAMA DE VIH/SIDA
 VIGILANCIA DE LA TOXICIDAD DE LOS ANTIRRETROVIRALES EN EL
 EMBARAZO Y LA LACTANCIA MATERNA

DICIEMBRE 2013



En este documento se exponen sucintamente los métodos propuestos para evaluar la seguridad de los ARV utilizados durante el embarazo y el periodo de lactancia materna.

Va dirigido a los administradores de programas nacionales de lucha contra el VIH/sida y las entidades que colaboren en su aplicación, como organizaciones no gubernamentales (ONG) o establecimientos académicos y de investigación, que son responsables de instaurar sistemas para vigilar la seguridad de los ARV. Los métodos propuestos consisten en elaborar y mantener: (i) un registro prospectivo de exposición durante el embarazo; (ii) un programa de vigilancia de defectos congénitos;¹ (VDC); y (iii) la vigilancia prospectiva en centros centinela de cohortes del binomio madre–lactante durante la fase de lactancia materna.² Aquí se exponen brevemente los métodos empleados, sus puntos fuertes y limitaciones, las herramientas existentes para aplicarlos y una serie de cuestiones prácticas que conviene tener en cuenta en determinados contextos o países.

Mensajes básicos

1. En sus *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH* de julio de 2013, la OMS (Organización Mundial de la Salud) recomienda ahora la combinación de dosis fijas de tenofovir + lamivudina + efavirenz como régimen de primera línea para adultos, comprendidas las embarazadas y mujeres lactantes, y para niños mayores.
2. La nueva recomendación es que todas las embarazadas y mujeres que amamantan empiecen a recibir tratamiento antirretroviral (TAR) (el régimen de primera línea con tres antirretrovirales) y después sigan recibiéndolo de por vida (opción B+) o bien dejen de recibirlo cuando ya no exista riesgo de transmisión materno-infantil del VIH, esto es, cuando dejen de amamantar al niño.
3. Atendiendo a las evidencias actuales, la OMS considera que el uso de antirretrovirales (ARV) durante el embarazo presenta considerables ventajas tanto desde el punto de vista de evitar la infección del lactante como el de beneficiar también a la madre, ventajas que compensan con creces el posible, pero pequeño, riesgo existente, en particular el de la aparición de malformaciones congénitas. Aun así, con el doble objetivo de reducir la incertidumbre y generar mayor confianza en torno al nivel de riesgo, suponiendo que lo haya, y de motivar todavía más a los profesionales de salud y los pacientes a utilizar el TAR durante el embarazo y el periodo de lactancia materna, la OMS recomienda que se vigile la toxicidad y se lleven a cabo investigaciones complementarias.
4. La vigilancia de la toxicidad del TAR durante el embarazo y la lactancia materna tiene por objeto determinar el riesgo de reacciones adversas en embarazadas o mujeres lactantes, y los efectos adversos para el feto expuesto a ARV en el útero y para el niño expuesto a ellos en la lactancia.

¹ Las anomalías congénitas (o defectos congénitos) son alteraciones estructurales o funcionales, comprendidos los trastornos metabólicos, que están presentes desde el nacimiento. Forman un heterogéneo grupo de dolencias de origen prenatal que pueden deberse a un solo gen defectuoso, a trastornos cromosómicos, a una herencia multifactorial, a teratógenos ambientales o a carencias de micronutrientes. En este documento se utilizan indistintamente las expresiones "anomalías congénitas" y "defectos congénitos".

² La vigilancia de la toxicidad de los ARV como parte de programas de tratamiento antirretroviral se aborda en una nota informativa aparte: *Vigilancia de la toxicidad de los antirretrovirales como parte de los programas de tratamiento antirretroviral*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, agosto de 2013, consultable en: http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html (1).

5. Para evaluar esos riesgos se proponen tres métodos de vigilancia: (i) registro prospectivo de exposición durante el embarazo; (ii) programa de vigilancia de defectos congénitos; y (iii) vigilancia prospectiva de cohortes del binomio madre–lactante durante el periodo de lactancia materna en centros centinela.
6. Cada país debe decidir sobre la conveniencia de vigilar la toxicidad del TAR durante el embarazo y la lactancia materna y sobre el método que va a utilizar para ello en función de sus propias necesidades, las características de su sistema de salud, la conducta de las mujeres en la utilización de servicios de salud, los recursos financieros, humanos y técnicos disponibles y su capacidad para articular entre sí los sistemas de registro necesarios.
7. Para ofrecer a los planificadores de políticas evidencias sólidas en las que puedan apoyarse sin dilación, a escala tanto nacional como internacional, los datos obtenidos deben ser siempre de gran calidad. Además, para que sea posible poner esos datos en común y fundamentar con ello las políticas nacionales e internacionales, será aconsejable seguir procedimientos normalizados para recogerlos.
8. Para aplicar con éxito cualquiera de estos métodos es esencial contar con el compromiso y apoyo de los planificadores de políticas y administradores de programas nacionales y del personal sanitario de los centros centinela.
9. La sostenibilidad del sistema de vigilancia depende esencialmente de la comunicación y el retorno de información (en forma de datos y resultados) para con todas las partes interesadas, esto es: mujeres y colectivos que las agrupen; personal sanitario; organismos de reglamentación farmacéutica y otras instancias de planificación; socios financiadores y organismos internacionales.
10. La función de la OMS consiste en proporcionar herramientas de promoción, orientaciones técnicas y apoyo técnico a los países y sociedades de seguro médico que pongan en marcha una labor de vigilancia de la toxicidad del TAR durante el embarazo y la lactancia materna.

¿Por qué es importante la vigilancia de la toxicidad de los ARV durante el embarazo y la lactancia materna?

En sus *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH* de julio de 2013 (2), la OMS recomienda que:

«En toda embarazada o mujer que amamanta con VIH se debe iniciar un tratamiento con tres ARV (TAR),

el cual se mantendrá, como mínimo, mientras dure el riesgo de transmisión maternoinfantil. Las mujeres que cumplan los criterios para recibir tratamiento seguirán con el TAR de por vida. [...] Una combinación de dosis fijas consistente en tenofovir + lamivudina (o emtricitabina) + efavirenz es el TAR de primera línea recomendado para mujeres que amamantan y embarazadas, incluidas las que se encuentren en el primer trimestre de la gestación, así como para mujeres en edad fecunda. La recomendación se aplica tanto al TAR de por vida [opción B+] como al TAR iniciado con fines de PTMI [prevención

de la transmisión maternoinfantil del VIH] y posteriormente suspendido [opción B]».

Estas recomendaciones actualizadas procurarán a la población femenina un acceso al TAR más precoz y duradero y también resultarán en una mayor exposición de los lactantes a los ARV durante la lactancia materna (4). Ello incrementará la probabilidad de exposición del feto al nuevo régimen recomendado durante el primer trimestre, en la medida en que también será más probable que las mujeres con un diagnóstico reciente de infección por el VIH,

tras empezar a tratarse durante un embarazo, sigan bajo tratamiento en los embarazos subsiguientes. Además, en las directrices de 2013 se recomienda iniciar el TAR en un momento más precoz (número de células CD4 \leq 500/mm³) y también, con independencia del número de células CD4, empezar a administrarlo a toda persona con VIH que padezca tuberculosis activa o hepatitis B y a los miembros seropositivos de parejas serodiscordantes. Ello también incrementará el número de lactantes que nazcan habiendo estado expuestos a los ARV durante el primer trimestre de gestación, periodo crucial desde el punto de vista de la exposición porque en su transcurso tiene lugar la organogénesis y la exposición a fármacos teratógenos puede causar importantes anomalías congénitas (3). Aunque actualmente, basándose en los datos hoy por hoy disponibles, la OMS considera que el riesgo ligado al TAR no incrementa, o lo hace en grado mínimo, el riesgo de anomalías congénitas, el hecho de disponer de un mayor acervo de datos generaría más confianza respecto al nivel de riesgo, cuando lo haya (2). Por último, se sabe que las embarazadas presentan mayor riesgo de padecer efectos secundarios de los medicamentos, en particular aquellos que afectan al hígado, el riñón y la tensión arterial, así como efectos secundarios de carácter psiquiátrico.

En las directrices de 2013 (2) se recomienda por consiguiente vigilar la toxicidad de los ARV y seguir investigando la seguridad y aceptabilidad del TAR de por vida en las embarazadas y las mujeres y niños lactantes, sobre todo en entornos con escasos recursos, donde la malnutrición y la comorbilidad son más frecuentes que en los países ricos y donde la capacidad de vigilancia es limitada.

Fines y objetivos de la vigilancia de la toxicidad de los ARV durante el embarazo y la lactancia materna

La vigilancia de la toxicidad como parte de los programas de lucha contra el VIH/sida apunta a garantizar que los regímenes de ARV ofrezcan seguridad, en especial respecto a la prevención de la transmisión maternoinfantil (PTMI) en embarazadas y mujeres lactantes y respecto a sus hijos.

Para que la vigilancia de la toxicidad del TAR en el embarazo y la lactancia materna aporte datos nacionales fiables, que ayuden a formular directrices terapéuticas nacionales y políticas mundiales, es preciso que abarque tres grandes ámbitos:

- **Impacto en la salud materna:** graves efectos tóxicos asociados al TAR en embarazadas;
- **desenlace del embarazo:** efectos padecidos por el feto en el útero, que se traducen en óbito fetal, parto prematuro o bajo peso al nacer, o se manifiestan como defectos congénitos;
- **consecuencias sobre la salud del lactante y el niño:** impacto sobre la salud en lactantes y niños pequeños expuestos a los ARV a través de la leche materna, incluidos los efectos sobre el crecimiento y el desarrollo.

Los objetivos específicos consisten en:

1. determinar la incidencia de efectos tóxicos farmacológicos importantes asociados al uso de los ARV (o a la introducción de nuevos ARV), comprendida la mortalidad materna, en mujeres expuestas a ARV durante el embarazo;

2. vigilar el desenlace de los embarazos, lo que incluye los partos prematuros, los óbitos fetales, el bajo peso al nacer y la mortalidad del lactante, en mujeres expuestas a ARV durante el embarazo, en comparación con las no expuestas a ellos;
3. determinar la naturaleza y el riesgo de anomalías congénitas importantes en los hijos de mujeres expuestas a ARV durante el embarazo, en comparación con las no expuestas a ellos;
4. vigilar los efectos sobre el crecimiento y desarrollo del lactante de la exposición a los ARV a través de la leche materna y los efectos tóxicos de esta exposición en comparación con lactantes no expuestos a ARV.

En el recuadro 1 se relacionan los ámbitos importantes en los que se necesitan datos, según se señala en las directrices de 2013 (2).

Métodos de vigilancia

Cada eslabón de la cadena que va desde la primera consulta en el centro de atención prenatal hasta el término de la fase de lactancia materna, pasando por el parto, brinda la oportunidad de reunir datos sobre la toxicidad del TAR (o la ausencia de ella) en embarazadas y niños lactantes. Es posible obtener datos en el curso de:

- las consultas de atención prenatal en dispensarios u hospitales;
- el parto en los centros de salud u hospitales;

RECUADRO 1 POSIBLES PROBLEMAS DE TOXICIDAD RELACIONADOS CON EL EMBARAZO

En las *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH* publicadas por la OMS en 2013 (2) se señala que hacen falta más datos sobre:

- [1] el riesgo de reacciones cutáneas o hepáticas graves, potencialmente mortales o mortales, en mujeres encintas expuestas a la nevirapina durante el embarazo;
- [2] el riesgo de reacciones graves, como convulsiones o efectos neuropsiquiátricos, en mujeres encintas expuestas a regímenes ARV a base de efavirenz durante el embarazo;
- [3] el riesgo comparado de parto prematuro, muerte prenatal o pequeño tamaño del recién nacido (en relación con su edad gestacional) asociado al uso de diferentes regímenes ARV durante el embarazo;
- [4] el ínfimo riesgo de defectos del tubo neural en lactantes expuestos en el útero a regímenes a base de efavirenz;
- [5] el riesgo de toxicidad renal y ósea en lactantes expuestos a regímenes a base de tenofovir, ya sea en el útero o durante la lactancia materna;
- [6] los factores de riesgo de anemia grave y potencialmente mortal en embarazadas expuestas a la zidovudina durante la gestación, y sus efectos en el desenlace del embarazo.

En el Capítulo 7 de las directrices de 2013 de la OMS (2), *Orientaciones clínicas aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial: tratamiento antirretroviral*, se describen las evidencias procedentes de los estudios sistemáticos sobre toxicidad de los ARV en el embarazo y la lactancia materna.

- las consultas de atención puerperal y las visitas a servicios de inmunización y otros servicios pediátricos.

Dependiendo de las cuestiones de seguridad que se vayan a abordar prioritariamente con el sistema de vigilancia, de los recursos existentes y de las modalidades de recurso a la atención de salud de embarazadas y madres, los sistemas de vigilancia podrían consistir en uno o varios de los siguientes métodos:

- registro prospectivo de exposición durante el embarazo para detectar efectos tóxicos en embarazadas y neonatos;

- sistema de vigilancia de defectos congénitos (VDC) para evaluar el desenlace de los embarazos;
- vigilancia prospectiva de cohortes del binomio madre–lactante para detectar efectos tóxicos desde el nacimiento hasta el fin de la lactancia materna, en particular retrasos importantes del proceso de crecimiento y desarrollo.

En todos estos métodos es fundamental contar paralelamente con un grupo de control, formado por embarazadas no expuestas a los ARV (esto es, mujeres no infectadas por el VIH), y evaluarlo de igual forma que el grupo estudiado, con el fin de aprehender la contribución relativa

del TAR a la toxicidad estudiada y determinar si el tratamiento conlleva un riesgo adicional. Dado que muchos de los resultados adversos que se estudian son infrecuentes, es importante concentrar los datos de varios centros de distintos países para disponer de una cantidad suficiente de información con la que sea posible dilucidar si los tratamientos contribuyen o no al riesgo de que se produzcan esos resultados infrecuentes. Para poder trabajar con un conjunto básico de datos agregados de distintos centros y países, por lo tanto, es imperativo aplicar métodos normalizados de recolección de datos, acordes con las reglas y normas de vigilancia (5), lo que incluye el uso de terminología normalizada, como la de la *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Conexos*, Décima revisión (CIE-10) (6), para designar los defectos estudiados.

La utilidad de todo sistema de vigilancia viene dada por las posibilidades que ofrece para determinar los riesgos derivados de la exposición a fármacos, fundamentar el uso estratégico de los ARV con fines de tratamiento y prevención del VIH, a escala tanto nacional como mundial, y mejorar la calidad de la atención dispensada a las embarazadas y sus neonatos en los centros de vigilancia u otras instalaciones.

Principales requisitos técnicos de los tres métodos de vigilancia

Registro prospectivo de exposición durante el embarazo

En un determinado conjunto de centros de atención prenatal se inscribe a las embarazadas en el estudio desde el momento de la primera consulta y se sigue de cerca su evolución hasta el término del embarazo, incluido el parto.

En la primera consulta se pide a la mujer información sobre sus antecedentes médicos, obstétricos y de exposición a fármacos.

Dado que se compara el grado de riesgo entre mujeres expuestas a los ARV y mujeres no expuestas, el número más pequeño de participantes se logra inscribiendo a tantas mujeres expuestas (casos) como no expuestas (controles). Este es el criterio (coeficiente 1:1) que se recomienda seguir.³

³ Los cálculos del tamaño muestral basados en la incidencia basal, el coeficiente casos/controles y el riesgo previsto, comprendida la corrección por continuidad, vienen descritos en el protocolo para crear un registro de exposición a medicamentos durante el embarazo en entornos con recursos limitados (7). Véase también: Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling, de la Agencia Europea de Medicamentos (8).

En cada una de las posteriores visitas prenatales se actualiza la información sobre infecciones, tratamientos y consumo de suplementos de folato,⁴ y se consigna toda nueva afección clínica o todo nuevo diagnóstico.

Se imparte formación al personal a cargo de la atención prenatal para que sepa obtener y registrar antecedentes médicos y farmacológicos que sean a la vez exhaustivos y precisos.

Se alienta a las mujeres a que acudan a todas las visitas de seguimiento prenatal y den a luz en el centro de salud.

⁴ La administración de suplementos de ácido fólico antes del embarazo y en el primer trimestre de gestación es una práctica recomendada para prevenir defectos del tubo neural y otras malformaciones congénitas del feto en todas las mujeres (9).

Se solicita activamente y se registra y transmite sistemáticamente a los interlocutores pertinentes información sobre toda reacción adversa que tenga lugar durante el embarazo.

Tras el parto, todos los lactantes, nacidos vivos o muertos, son objeto de un reconocimiento externo normalizado que sirve para detectar defectos congénitos externos/visibles y para saber si el neonato requiere atención médica o quirúrgica inmediata.⁵

⁵ Los programas de la OMS de Investigaciones sobre enfermedades tropicales y de Salud sexual y reproductiva han elaborado un vídeo que va guiando paso a paso la realización del reconocimiento externo del neonato, destinado a la formación de los agentes de salud para que puedan determinar la presencia de defectos congénitos en el neonato (10). Este vídeo es un elemento de apoyo a la creación de un nuevo protocolo de registro de embarazos (7).

RECUADRO 2 REGISTRO PROSPECTIVO DE EMBARAZOS EN SUDÁFRICA

Sudáfrica está implantando un registro nacional de embarazos para evaluar la seguridad de los regímenes ARV y otros fármacos habitualmente utilizados en mujeres gestantes. La inquietud que suscitan medicamentos como el cotrimoxazol o los fármacos para combatir la tuberculosis y otras afecciones, que quizá aumenten el riesgo de desenlaces adversos del embarazo, han dictado la necesidad de aplicar un método prospectivo que englobe otros fármacos, además de los ARV.

En los centros centinela, todas las mujeres que acuden a consulta prenatal son inscritas en el registro, con independencia del momento previsto del parto y de su estado serológico respecto al VIH. Los registros de maternidad utilizados en los centros facilitan la recogida sistemática de información pertinente sobre exposición a fármacos, presencia de reacciones adversas en cada visita prenatal, comorbilidad, ecografías y otras pruebas de diagnóstico y desenlace del embarazo. El expediente de maternidad queda señalado con una etiqueta brillante, con la cual se indica que la mujer está inscrita en el registro de embarazos y es objeto de seguimiento hasta el parto. Los centros de referencia u otros centros saben así inmediatamente que la mujer figura en el registro y pueden informar al coordinador del registro de embarazos, examinar al neonato conforme al procedimiento establecido e introducir debidamente la información en la base de datos del registro.

El personal sanitario de los centros centinela recibe formación para poder: i) extraer y documentar el historial médico, obstétrico y farmacológico y demás información clínica que conste en los expedientes de maternidad; ii) efectuar y documentar un reconocimiento externo sistemático de cada neonato, empleando el material pedagógico elaborado por la OMS; y iii) fotografiar y registrar todo defecto congénito y derivar al lactante según proceda. Un grupo nacional sobre defectos congénitos examinará todas las anomalías congénitas importantes que se notifiquen y determinará la conveniencia de incluir cada caso en particular en los análisis relativos a la teratogenicidad.

El Consejo Nacional de Ética de la Investigación Sanitaria ha dispensado al registro de la obligación de obtener el consentimiento informado de las mujeres inscritas en él, exceptuando la autorización de fotografiar a los niños nacidos con defectos congénitos.

Se registran estos datos en fichas normalizadas de recolección de datos.

Se fotografían todas las presuntas anomalías congénitas de importancia.

Posteriormente, tras estudiar la documentación y las fotografías, especialistas en la materia diagnosticarán la presencia de un eventual defecto congénito.

Se analizan los datos para determinar si hay un riesgo adicional de resultados adversos en el lactante que sea atribuible a la exposición a los ARV durante el embarazo.

Vigilancia de defectos congénitos

Se seleccionan unos pocos centros que dispensen buena atención obstétrica y presenten un elevado índice de partos.

Todas las mujeres que acudan a esos centros habiéndose iniciado el trabajo de parto son incluidas en el estudio.

Tras el parto, todos los lactantes, nacidos vivos o muertos, son objeto de un reconocimiento externo normalizado que sirve para detectar defectos congénitos externos/visibles y para saber si un neonato requiere atención médica o quirúrgica inmediata (10).

Se fotografían todas las presuntas anomalías congénitas importantes.

Antes del alta se obtiene de la mujer y/o de su historia médica información sobre sus antecedentes médicos y obstétricos y su consumo de medicamentos (comprendidos los ARV) durante el embarazo.

Se consigna esta información en fichas normalizadas de recogida de datos.

Posteriormente, tras estudiar las fotografías y la documentación clínica, especialistas en la materia diagnostican toda anomalía congénita.

Se analizan los datos para determinar si hay un riesgo adicional de resultados adversos en el lactante que sea atribuible a la exposición a los ARV durante el embarazo.

Vigilancia prospectiva de cohortes de parejas madre–lactante durante la lactancia materna

En el momento del nacimiento se inscriben en el estudio parejas madre–lactante (lactantes expuestos y no expuestos a ARV durante el embarazo

y la lactancia), que después son objeto de seguimiento a lo largo de la lactancia materna (de 18 meses a 2 años, aproximadamente).

Dependiendo del régimen utilizado en mujeres y niños lactantes se elaboran definiciones de casos que ayuden al personal de salud a reconocer los efectos tóxicos de interés que deba vigilar.

Los lactantes inscritos en el estudio son sometidos a una evaluación normalizada y sistemática del crecimiento óseo, la función renal (cuando sea factible), el desarrollo neurológico y la eventual infección por el VIH cada vez que acudan al centro de salud (visitas de inmunización, servicios pediátricos, consultas en urgencias u hospitalizaciones) durante todo el periodo de lactancia materna, en momentos puntuales específicos.

RECUADRO 3 VIGILANCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS EN MALAWI

Malawi está implantando un sistema de vigilancia de defectos congénitos en dos hospitales con un elevado índice de partos (es decir, más de 10 000 partos al año). El sistema tiene por objetivo determinar una prevalencia basal de defectos del tubo neural y otros importantes defectos congénitos en los neonatos y compararla con la prevalencia observada cuando ha habido exposición al efavirenz durante el embarazo. Todos los lactantes que nazcan (vivos o muertos) en los establecimientos participantes serán examinados sistemáticamente para detectar defectos congénitos en las horas siguientes al nacimiento y una segunda vez, definitivamente, antes del alta hospitalaria. El tamaño de la muestra se calculará en función de una serie de premisas sobre la prevalencia del VIH, la prevalencia de defectos del tubo neural y el porcentaje de mujeres expuestas al efavirenz, con el objetivo de descartar que la exposición a este fármaco duplique el riesgo de defectos del tubo neural. Para registrar los datos del examen de cada lactante nacido en esos centros se utilizará un formulario de recogida estructurada de datos que incluye fotografías. También se aplicará un método uniforme para determinar la exposición a fármacos ARV durante el primer trimestre y se uniformizará la clasificación y codificación de los defectos congénitos atendiendo a la CEIE-10 (6). Los diagnósticos serán validados por especialistas en la materia.

Se registran todos los resultados, en particular informes de infección por el VIH, parámetros de crecimiento, fracturas, convulsiones y hospitalizaciones.

Se analizan los datos para determinar si hay un riesgo adicional de resultados adversos en el lactante que se pueda atribuir a la exposición a los ARV durante la lactancia materna.

Las condiciones más adecuadas para aplicar este método se dan en localidades con una población más bien estable y con un acceso razonable a la asistencia sanitaria, donde además sea posible efectuar seguimientos a domicilio.

Consideraciones importantes a la hora de implantar un sistema de vigilancia

Antes de poder decidir qué método sería el más adecuado para un entorno en particular, conviene preguntarse si resulta pertinente llevar a cabo una vigilancia perinatal de la toxicidad de los ARV en esas circunstancias específicas. Deben plantearse la aplicación de tales sistemas de vigilancia: los países con una prevalencia entre moderada y alta de infección por el VIH en embarazadas y una elevada cobertura del TAR durante el embarazo, con fines de PTMI; los países que utilicen regímenes a base de efavirenz o nevirapina como tratamiento de primera línea en embarazadas y mujeres en edad fecunda; y los países que opten por la opción B o la opción B+ como política de PTMI.

Para valorar la viabilidad de los distintos métodos deberán tenerse en cuenta aspectos logísticos como el

RECUADRO 4 COHORTE DE LACTANCIA MATERNA EN MALAWI

En Malawi se aplicará un programa de vigilancia para seguir de cerca el crecimiento y el desarrollo neurocognitivo de los lactantes de una cohorte de parejas madre-lactante tratadas con regímenes a base de tenofovir o efavirenz. Se efectuará una vigilancia activa de parámetros que son indicativos de problemas de crecimiento y desarrollo en lactantes expuestos a los ARV a través de la leche materna. Este módulo se ha introducido en dos estudios de cohortes que ya están en marcha en Malawi, con los cuales se formarán sendos grupos de 1500 a 2000 embarazadas con VIH que serán objeto de seguimiento hasta 18 a 24 meses después del parto. Todas las mujeres de estas cohortes recibirán TAR (tenofovir, lamivudina y efavirenz) conforme al protocolo nacional de Malawi. Como parte de los estudios se realizarán intervenciones para mejorar los índices de permanencia de las madres durante todo el periodo postparto, pero no se les ofrecerán medicamentos adicionales ni otros ARV.

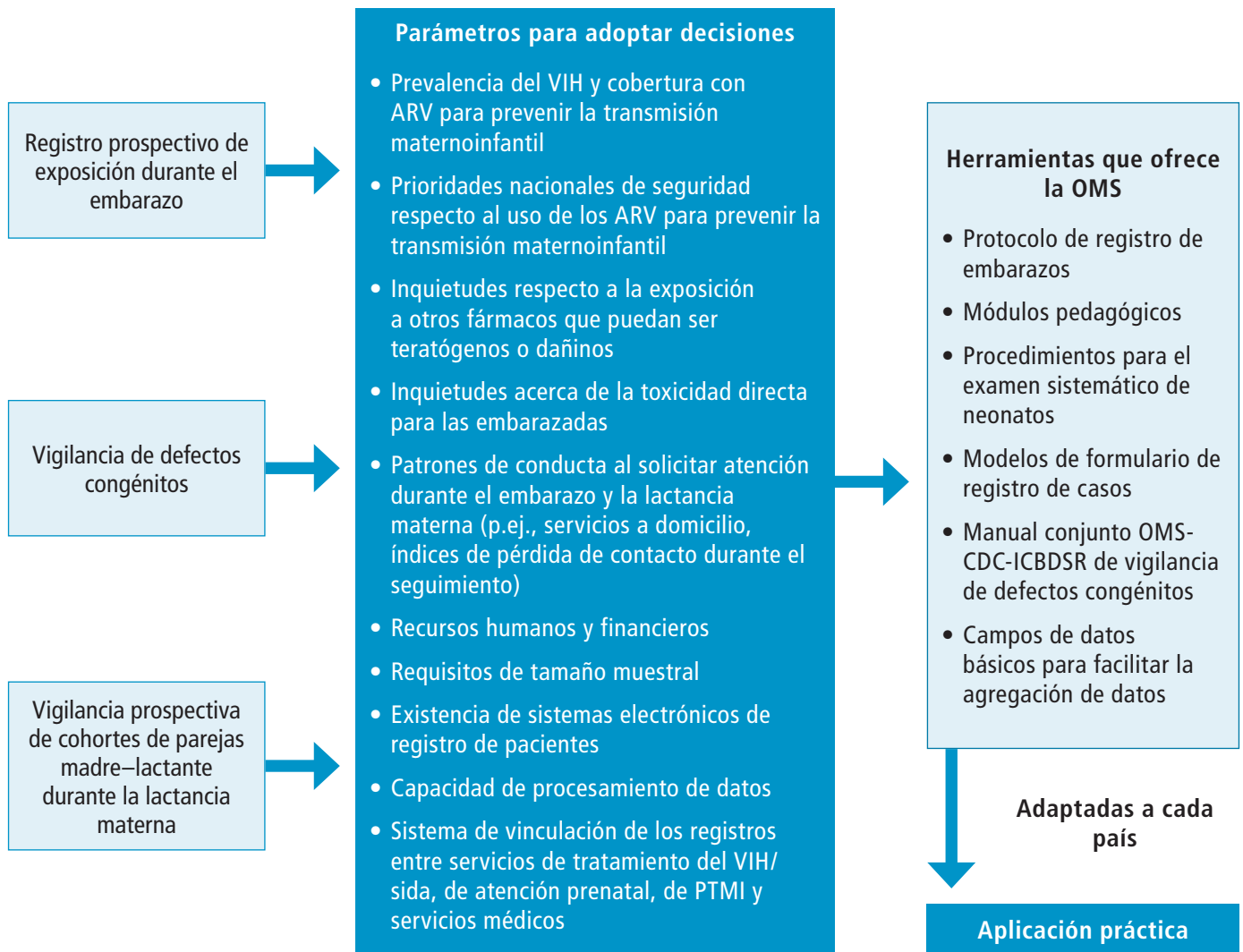
personal disponible para la vigilancia, el presupuesto, los plazos de financiación y los requisitos en cuanto al tamaño de la muestra.

Las instancias decisorias deben definir un orden de prioridades entre las cuestiones ligadas a la toxicidad que más inquietud suscitan. Si hay posibles problemas de toxicidad relacionados con las mujeres encintas (p.ej., riesgo de reacciones de hipersensibilidad a la nevirapina), conviene plantearse la creación de un registro de exposición durante el embarazo. Si las principales inquietudes tienen que ver con el desenlace de los embarazos, la vigilancia de defectos congénitos o el registro de exposición durante el embarazo serían dos métodos convenientes. Si las preocupaciones giran en torno a la exposición durante la lactancia materna, lo procedente sería la vigilancia prospectiva de cohortes de parejas madre-lactante.

Tanto el registro de exposición durante el embarazo como la vigilancia de defectos congénitos

exigen un riguroso reconocimiento del neonato, información exacta sobre la exposición farmacológica y las afecciones concomitantes durante el embarazo y un gran número de evaluaciones para determinar el riesgo que supone para el feto la exposición a los ARV. Las cohortes de madres-hijos lactantes requieren asimismo una correcta evaluación del lactante, la exposición a fármacos y los patrones de amamantamiento, así como la elaboración de historias clínicas durante la fase de lactancia materna. Hay que aplicar procedimientos normalizados, pero sencillos, de evaluación del crecimiento y el desarrollo neurológico en momentos específicos del proceso de crecimiento del lactante. También se requiere una labor continua de validación y garantía de la calidad para certificar que los datos sean en todo momento fiables y de buena calidad. El proceso que lleva a decidir cuál de estos métodos conviene adoptar a escala nacional depende de varios factores, que están resumidos en la figura 1.

FIGURA 1 PARÁMETROS PARA PLANIFICAR UN SISTEMA DE VIGILANCIA DE LA TOXICIDAD DE LOS ANTIRRETROVIRALES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA MATERNA



CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; ICBDSR: Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos de Nacimiento.

Es posible iniciar una labor de vigilancia de defectos congénitos en centros centinela que presenten un índice razonablemente elevado de partos y tengan adscritos unos pocos dispensarios prenatales y postnatales en los que se puedan inscribir a embarazadas y binomios madre-hijo lactante para formar cohortes prospectivas. Los centros que tengan un buen nivel de permanencia en la atención de la salud durante

el embarazo y la lactancia (esto es, tasas pequeñas de pérdida de contacto durante el seguimiento) son seguramente más adecuados para crear un registro de exposición durante el embarazo y vigilar cohortes centinela de lactantes expuestos a los ARV durante la lactancia materna. También es posible inscribir a las mujeres en el registro de exposición cuando acuden a su primera consulta prenatal y hacer un seguimiento de

ellas y sus hijos durante el periodo de lactancia materna, excluyendo del proceso la vigilancia de defectos congénitos.

El registro de exposición durante el embarazo ofrece la posibilidad de reunir información sobre graves reacciones adversas en mujeres gestantes. La aptitud para detectar esas reacciones y obtener información al respecto depende de la capacidad

PROBLEMAS Y CÓMO RESOLVERLOS

PROBLEMA	SOLUCIONES
Índices elevados de partos en el hogar y de pérdidas de contacto durante el seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Resolver los problemas conocidos que dificultan el acceso a la atención (transporte, servicios de ambulancias...). • Enviar recordatorios automáticos por SMS a las mujeres encintas para que acudan a las visitas programadas y se preparen para dar a luz en un centro de salud. • Formar al personal sanitario del centro de consulta prenatal para que aliente a las mujeres a dar a luz en un centro de salud. • Formar al personal sanitario del centro de consulta prenatal para que telefonee a las mujeres que no hayan acudido a las visitas programadas. • Organizar visitas a domicilio de enfermeras comunitarias al poco tiempo de que las mujeres hayan dado a luz .
Presentación tardía para recibir atención prenatal durante el embarazo (solo en caso de registro de exposición durante el embarazo)	<ul style="list-style-type: none"> • Seleccionar centros con un alto porcentaje de consultas precoces. • Contemplar solo el método de vigilancia de defectos congénitos, pues seguramente la calidad de los datos sobre exposición en el primer trimestre no diferirá entre el registro de exposición durante el embarazo y la vigilancia de defectos congénitos.
Registros incompletos o mal cumplimentados de la atención prenatal y perinatal, o registros que no siempre recogen los datos necesarios para el sistema de vigilancia	<ul style="list-style-type: none"> • Elaborar formularios o sistemas de obtención de datos que sean fáciles de utilizar. • Formar al personal en la utilización de los registros. • Verificar frecuente o automáticamente que los datos recogidos en los centros estén completos. • Validar los datos cotejándolos con otras fuentes. • Simplificar el archivo de los datos y/o destinar personal específicamente a la obtención de los datos ligados a la vigilancia (es decir, no confiar esta labor al personal habitual de asistencia sanitaria).
Deficiente vinculación de los registros entre los servicios prenatales y perinatales	<ul style="list-style-type: none"> • Marcar los expedientes de maternidad (tarjetas prenatales) para indicar al personal que es preciso vincular los registros. • Introducir un sistema integrado de registro de pacientes que utilicen todos los centros/servicios.
Deficiente calidad de la extracción de datos de los documentos originales	<ul style="list-style-type: none"> • Formar y supervisar al personal encargado de extraer los datos. • Dar información sobre cuestiones ligadas al registro de datos al personal del centro de salud que se ocupe de consignar los datos en los documentos originales.
Sostenibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Dar información frecuente y pertinente al personal de los centros de salud, las mujeres y las instancias administrativas y normativas. • Detectar y tener en cuenta continuamente las inquietudes del personal del centro acerca del sistema. • Reducir al mínimo las responsabilidades adicionales que deba asumir el personal encargado de la asistencia sanitaria habitual. • Limitar los requisitos en materia de notificación (p.ej. con sistemas electrónicos de gestión de los procedimientos).

de diagnóstico con que cuente el centro de consulta prenatal, de la sensibilización del personal sanitario con respecto a las cuestiones de seguridad, de los vínculos existentes entre distintos registros y de la continuidad de la atención entre servicios clínicos (por ejemplo, urgencias e ingresos) y servicios prenatales. Al poner en marcha un programa hay que tener en cuenta todos estos aspectos, así como los posibles problemas de toxicidad en embarazadas que se consideran prioritarios, para determinar el tipo de datos que van a recogerse como parte del registro de exposición durante el embarazo.

El método de vigilancia de defectos congénitos en un entorno con elevada prevalencia del VIH, elevada cobertura de TAR durante el embarazo y gran número de partos permitirá obtener datos con mayor rapidez sobre una gran cantidad de nacimientos. Si el sistema de registros se lleva correctamente, si los vínculos entre la asistencia prenatal, perinatal y postnatal funcionan como es debido y si además se registran sistemáticamente las exposiciones farmacológicas durante el embarazo, quizá las únicas labores suplementarias que se requieran para poner en marcha la vigilancia de defectos congénitos sean la de evaluar las anomalías congénitas en el hospital y la de organizar la circulación de los datos.

Antes de poner en marcha cualquier dispositivo será importante consultar al comité nacional de ética de las investigaciones sanitarias sobre la necesidad de obtener el consentimiento informado por escrito de las embarazadas incluidas en el registro de exposición o en el proceso de vigilancia de defectos congénitos, o si por el contrario el programa queda exento de tal obligación porque la

vigilancia forma parte de la atención habitual y va en aras de la seguridad del paciente. Sin embargo, aun cuando se otorgue tal exención, es probable que haga falta una autorización oral o por escrito para fotografiar a los lactantes con defectos congénitos.

Mejorar la atención al paciente y fundamentar las políticas nacionales y mundiales de tratamiento y prevención del VIH

Es preciso elaborar una estrategia integral de comunicación que defina los colectivos destinatarios, los objetivos de la comunicación y una manera práctica de llevarla a cabo (esto es, medios por los que comunicar y tipo y frecuencia de los mensajes) y sirva para orientar al personal de los programas sobre la forma de trabajar con los principales interlocutores. Los grupos destinatarios son, en particular: embarazadas y colectivos que las agrupen; personal sanitario; asociaciones universitarias y profesionales; organismo de reglamentación farmacéutica; organizaciones no gubernamentales y otros asociados; y medios de comunicación. Todo lo relativo al intercambio de datos, los acuerdos de publicación y la difusión de los resultados debe ser hablado y convenido en el momento de poner en marcha este tipo de programas.

También se deben establecer o reforzar vínculos de colaboración con los sistemas de farmacovigilancia de carácter reglamentario, otros programas conexos, como los de salud materno-infantil, y servicios clínicos. Los programas deben destinar recursos suficientes y prestar la debida atención a estas actividades conjuntas

para tener la seguridad de abordar las cuestiones de seguridad del paciente desde una óptica unificada y no incurrir así en tareas redundantes.

¿Qué hace la OMS?

En 2010, la 63.ª Asamblea Mundial de la Salud aprobó un informe de la Secretaría relativo a los defectos congénitos, en el cual se describen los componentes básicos de un programa nacional de prevención y atención de los defectos congénitos antes y después del nacimiento, y se recomienda a la comunidad internacional una serie de medidas prioritarias para ayudar a establecer y reforzar esos programas nacionales (11).

En este sentido, la OMS está colaborando con el Centro Nacional sobre Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América (EE. UU.) la Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos de Nacimiento (ICBDSR), EUROCAT y los ministros de salud de países participantes con una elevada prevalencia del VIH para proporcionar a los países las competencias técnicas necesarias para la vigilancia de defectos congénitos (en particular defectos del tubo neural). La OMS ya ha elaborado un protocolo orientativo (7) y un vídeo pedagógico (10) sobre la realización del reconocimiento externo sistemático de los recién nacidos, dirigido a los países que tengan previsto implantar un registro de embarazos. La OMS, los CDC y la ICBDSR están preparando conjuntamente un manual sobre la vigilancia de defectos congénitos (5).

La OMS participa activamente en un grupo de trabajo sobre los defectos

congénitos ligados a los ARV, junto con el Plan de Emergencia del Presidente de los Estados Unidos para el Alivio del Sida (PEPFAR), los CDC y los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos de América (EE.UU.). Este grupo proporciona a los programas nacionales de PTMI asistencia técnica coordinada en materia de planificación y ejecución de programas de vigilancia de defectos congénitos (12).

La OMS alienta a los países a que inscriban las actividades de vigilancia de la toxicidad de los ARV en el módulo de vigilancia y evaluación

del nuevo modelo de financiación del Fondo Mundial de Lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria (FMSTM), con el fin de recaudar fondos para respaldar esa labor de vigilancia como parte de todo programa de TAR y de PTMI.

La OMS también trabaja con organismos de investigación para intensificar las actividades de vigilancia e investigación en materia de toxicidad de los ARV durante el embarazo y la lactancia materna con objeto de poder fundamentar directrices al respecto en el futuro.

La OMS está en vías de convocar un comité directivo sobre toxicidad de los TAR integrado por expertos internacionales y representantes de organismos de investigación. El Grupo asesorará a la OMS en la elaboración de orientaciones normativas y actualizaciones técnicas y en la mejora de la colaboración en vigilancia de la toxicidad con el fin de informar en el futuro el proceso de desarrollo de guías clínicas.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. *Surveillance of antiretroviral medicine toxicity within antiretroviral treatment programmes*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013. (http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html, consultada el 2 de julio de 2013).
2. *Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013. (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/index.html>, consultada el 2 de julio de 2013).
3. *Anomalías congénitas*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 (Nota descriptiva n° 370, octubre de 2012) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/index.html>, consultada el 28 de junio de 2013).
4. OMS/UNICEF/ONUSIDA. *Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en/index.html>, consultada el 8 de julio de 2013).
5. Manual conjunto OMS-CDC-ICBDSR de vigilancia de defectos congénitos. En preparación.
6. *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Conexos*, Décima revisión. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992 (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>, consultada el 28 de junio de 2013).
7. Mehta U, Clerk C, Allen E et al. "Protocol for a drugs exposure pregnancy registry for implementation in resource limited settings". *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2012, 12:89.
8. Agencia Europea de Medicamentos. *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*. Londres: Agencia Europea de Medicamentos, 2008. (EMA/CHMP/203927/2005) (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf, consultada el 2 de julio de 2013).
9. Departamento de Salud de la mujer y reducción de los riesgos del embarazo, Organización Mundial de la Salud. *Prevention of neural tube defects. Integrated management of pregnancy and childbirth (IMPAC)*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2007 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/neural_tube_defects.pdf, consultada el 28 de junio de 2013).
10. Programa de la OMS de Investigaciones sobre enfermedades tropicales. *A video guide to a stepwise reconocimiento externo of newborns* (<http://www.who.int/tdr/publications/videos/en/>, consultada el 28 de junio de 2013).
11. Organización Mundial de la Salud. 63.ª Asamblea Mundial de la Salud. Punto 11.7 del orden del día provisional. *Defectos congénitos*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 (A63/10). (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf, consultada el 4 de julio de 2013).
12. Organización Mundial de la Salud. *Monitoring toxicity of ARVs*. (http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html, consultada el 8 de julio de 2013).

ENLACES ÚTILES

- EUROCAT: European surveillance of congenital anomalies. *EUROCAT Guide 1.3 and reference documents: instructions for the registration and surveillance of congenital anomalies*. Newtown Abbey, Registro central de EUROCAT, 2005 (<http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>, consultado el 28 de junio de 2013).
- Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos de Nacimiento (<http://www.icbdsr.org/page.asp?p=9895&l=1>, consultado el 2 de julio de 2013).
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (<http://www.cdc.gov/>, consultado el 2 de julio de 2013).
- The Antiretroviral Pregnancy Register (<http://www.apregistry.com/>, consultado el 2 de julio de 2013).

Para obtener más información, consulte:

Organización Mundial de la Salud
Departamento de VIH / SIDA
Avenue Appia 20
1211 Ginebra 27
Suiza

hiv-aids@who.int
www.who.int/hiv
© Organización Mundial de la Salud 2013



NOTA TÉCNICA

VIGILANCIA DE LA TOXICIDAD
DE LOS ANTIRETROVIRALES