

La cesárea electiva podría disminuir la transmisión perinatal de HIV en mujeres que reciben profilaxis con AZT

Mandelbrot L, Le Chadenec J, Berrebi A et al. Perinatal HIV-1 Transmission. Interaction Between Zidovudine Prophylaxis and Mode of Delivery in the French Perinatal Cohort. JAMA. 1998 ; 280 :55-60.

Objetivo

Determinar el impacto de la modalidad del parto sobre la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (HIV-1) en presencia de profilaxis con zidovudina (AZT).

Diseño

Estudio prospectivo de una cohorte.

Lugar

Francia, 85 centros.

Pacientes

Se incluyeron 2834 niños nacidos de partos únicos de madres HIV-1 positivas entre 1985 y 1996.

Evaluación de factores pronósticos

Se consignaron datos geográficos, edad materna, modo de adquisición del HIV, síntomas clínicos, recuento de CD4, Antígeno p24, carga viral del ARN-HIV-1, tratamiento antirretroviral, infecciones cervicovaginales, tipo de cesárea, inicio del trabajo de parto, integridad de membranas, y lactancia materna.

Medición del resultado principal

Infección por HIV de los niños nacidos de madres seropositivas.

Resultados Principales

De los 2819 embarazos incluidos, la profilaxis con AZT fue utilizada en 902 embarazos, y 1917 no la recibieron. Los partos por cesárea fueron indicados de urgencia en 10.9% de los casos y fueron electivos el 8.3%, entendiéndose como cesárea electiva a su realización antes del inicio del trabajo de parto o la ruptura de membranas. El 17.2% de las

madres que no recibieron AZT transmitieron a el HIV a sus hijos. Estos datos fueron obtenidos de 1877 de los 1917 casos en los que no hubo profilaxis ya que del resto se desconocía la modalidad del parto. Los factores de riesgo asociados significativamente con la transmisión vertical fueron Ag p24 materno, infecciones cervicovaginales durante el embarazo, color del líquido amniótico, y ruptura de membranas de 4 horas o más, antes del parto. El modo del parto no se relacionó con la transmisión en este grupo de mujeres.

De las 902 madres que recibieron AZT, se pudieron obtener datos del parto en 872, 6.4% transmitieron el HIV a sus hijos. En este grupo que recibió profilaxis, la cesárea electiva se asoció con menor índice de transmisión en relación con la cesárea de urgencia o el parto vaginal (0.8%, 11.4%, 6.6% respectivamente; $P = 0.002$). En un análisis multivariado* de todos los embarazos, la antigenemia p24 materna, la profilaxis con AZT y la interacción* entre modalidad del parto y profilaxis con AZT fueron variables asociadas independientemente a la transmisión vertical. Se realizó también un análisis multivariado de los embarazos que recibieron profilaxis con AZT, siendo los factores que correlacionaron con la transmisión: antigenemia p24 materna, color del líquido amniótico y modalidad del parto. Los índices de riesgo ajustado fueron: cesárea de urgencia 1.6 (IC 95% 0.7-3.6); cesárea electiva 0.2 (IC 95% 0.0-0.9; $p=0.04$) en comparación con el parto vaginal como referencia.

Conclusiones

La interacción* entre profilaxis con AZT y cesárea electiva resultó en una disminución de la transmisión vertical del HIV-1. El efecto beneficioso se observó principalmente en la población que recibió profilaxis y realizó cesárea electiva. Esta observación puede tener implicancias clínicas en estrategias de prevención.

Fuente de financiamiento: Sin financiamiento externo

COMENTARIO

En el presente estudio se ponen de manifiesto dos hechos contrastables y significativos: en presencia de profilaxis con AZT la cesárea electiva disminuyó en 5 veces el índice de transmisión, mientras que en ausencia de la administración de dicha droga el índice de transmisión fue similar para cualquiera de las modalidades (cesárea electiva, de urgencia ó parto vaginal). Mientras que ambos tipos de cesárea pueden tener impacto sobre la transmisión intraparto, la cesárea planeada puede evitar procesos fisiológicos y patológicos relacionados con el trabajo de parto e inclusive disminuir el riesgo de transmisión intraútero tardía. Aunque ninguno de los centros consignó la implementación de "cesáreas hemostáticas estrictas", los obstetras pudieron haber tenido mayores cuidados para evitar el contacto del feto con la sangre materna. Algunas de las hipótesis planteadas para explicar el hecho de la disminución de la transmisión en presencia de profilaxis más cesárea electiva son: 1) la infusión de AZT endovenosa comenzó 4 horas antes de la cirugía en las programadas mientras que en la cesárea de urgencia y el par-

to vaginal la administración comenzó cuando el trabajo de parto ya se había iniciado; 2) el AZT es menos preventivo en el caso del parto vaginal en relación con la cesárea por su menor efecto sobre la excreción cervicovaginal del HIV con respecto a la carga viral sistémica. Contrariamente a ésta hipótesis el AZT ha probado ser efectivo para disminuir la excreción cervicovaginal del HIV, y su efecto sobre la carga viral sólo explica parcialmente la reducción en la transmisión. Finalmente si la cesárea programada disminuye el riesgo de transmisión del 6% al 1%, deberían operarse a 20 mujeres para prevenir 1 caso (NNT). También es sabido que aunque la mortalidad del parto es muy baja, la cesárea incrementa la mortalidad materna 5 veces comparada con el parto vaginal, y las complicaciones postoperatorias son 3 veces más probables en las mujeres HIV+. Por lo tanto, es muy importante valorar el impacto de los factores obstétricos y de la terapia antirretroviral con nuevos estudios a fin de desarrollar e implementar nuevas estrategias para la prevención de la transmisión vertical del virus en todo el mundo.

*Ver Glosario

Dra. Silvana Ivalo

Alumna del 3º Año de la Carrera de Especialista en Enfermedades Infecciosas.

Dra. Lilitiana Clara

Jefa de la Sección Infectología Departamento de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

También el paracetamol parece interferir con la anticoagulación oral

Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation

Hylek E, Heiman H, Skates S, et al. JAMA 1998; 279: 657-662.

Objetivo

Identificar factores asociados con una razón internacional normatizada (RIN) mayor de 6 en pacientes que toman warfarina como tratamiento anticoagulante.

Diseño

Estudio caso-control.

Lugar

Unidad de terapia anticoagulante ambulatoria; Massachusetts General Hospital y Harvard Medical School. Boston.

Pacientes

Se tomaron pacientes que tuvieran valores de RIN en rango de anticoagulación cuatro semanas previas al comienzo del estudio.

Se incluyeron un total de 289 pacientes entre 32 y 94 años (media: 70), 50 % mujeres, seguidos desde abril de 1995 hasta marzo 1996, que estuvieran tomando warfarina por más de un mes, con el objetivo de lograr un RIN entre 2 y 3.

Se definió como casos (n=93) a los pacientes que tenían un RIN > 6 (rango 6.1 - 29.8; media: 8.3); y como controles (n=196) a pacientes con RIN entre 1.7 - 3.3 (media: 2.4). La dosis semanal de warfarina no difirió entre casos y controles.

Evaluación de Factores de Riesgo

Los factores de riesgo que se evaluaron asociados a un RIN > 6 fueron el uso reciente de medicación, especialmente paracetamol, incorporación de vitamina K, tipo de dieta, enfermedades recientes, consumo de alcohol y la variabilidad en la utilización de warfarina.

Medición de resultados principales

Los pacientes fueron interrogados para cada uno de los factores de riesgo mencionados. En relación al paracetamol u otros antiinflamato-

rios no esteroideos se determinó la dosis y tipo recibidos 7 días previos a la extracción de sangre.

Resultados Principales

No hubo diferencias en edad, indicación de anticoagulación, (la indicación principal para el tratamiento fue fibrilación auricular), duración de la terapia (84% de los casos y 83% de los controles habían recibido warfarina por más de 3 meses), dosis semanal de warfarina (casos: media de 28.9 mg y controles: media de 26.7 mg), número de medicamentos concomitantes de los casos vs controles (5.1 vs. 4.3), RIN previo o variabilidad en los niveles de anticoagulación.

El paracetamol se asoció en forma independiente con un RIN > de 6 y la magnitud del efecto guardó una relación dosis dependiente. Para aquellos con ingesta de 2275 - 4549 mg/semana el OR fue 6.9 (IC95% 2.2-21.9 p 0.001), para una dosis de 9100 mg/semana o más, el OR fue 10 (IC95% 2.6-37.9 p 0.001). El 24.7 % de los casos y 6.1% de los controles habían recibido 4550mg de paracetamol durante los 7 días previos al estudio.

Otros factores independientes asociados con un RIN > de 6 fueron los medicamentos nuevos (ej. amiodarona, cisapride, trimetoprima-sulfamida, etc) que potencian la acción de la warfarina OR 8.5 (IC95% 2.9 - 24.7); cáncer avanzado OR 16.4 (IC95% 2.4 - 111); enfermedad reciente con diarrea OR 3.5 (IC95% 1.4 - 8.6); disminución de la ingesta oral OR 3.6 (IC 95% 1.3 - 9.7) y el exceso en la dosis de warfarina por encima de lo prescrito OR 8.1 (IC 95% 2.2 - 30). El exceso de ingesta de vitamina K OR 0.7 (IC 95% 0.5 - 0.9) y el consumo habitual de alcohol en forma leve a moderada OR 0.2 (IC95% 0.1 - 0.7) fueron asociados con una disminución en el riesgo de sobreanticoagulación.

Conclusiones

Aunque habitualmente poco reconocida, el paracetamol fue una causa de sobreanticoagulación en pacientes ambulatorios. Otros factores de riesgo fueron identificados.

Fuente de Financiamiento: National Institute on Aging and the Eliot B. Schoolman Fund of Massachusetts General Hospital

COMENTARIO

La efectividad y seguridad de la anticoagulación oral es dependiente del mantenimiento del RIN en el rango terapéutico correspondiente. Ya ha sido demostrado que el riesgo de sangrados importantes se reduce cuando el RIN pasa de 3 - 4.5 a 2 - 3 y que el sangrado mayor está aumentado en pacientes 65 años, aquellos con antecedentes de hemorragia digestiva o accidente cerebrovascular, o presencia de comorbilidades serias como anemia o insuficiencia renal.¹ Otros factores como drogas o alimentos que interfieren en el metabolismo de los factores de coagulación vitamina K dependientes pueden generar importantes fluctuaciones en el rango de anticoagulación.

Este trabajo estudió algunos de estos factores en pacientes con un RIN por encima de 6.

El valor del RIN mayor de 6 se determinó debido a que representa un valor que claramente aumenta el riesgo de hemorragia mayor y también a que estar por encima de este valor es poco probable que se deba a una variación interpersonal en la respuesta a la warfarina.

Este no es el primer estudio que muestra el riesgo de indicar paracetamol y la interferencia en la anticoagulación en forma dosis dependiente, provocada por mecanismos no muy bien conocidos.²⁻³

Dra. Nora Gimpel

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Referencias

- Hirsh J, Dalen J, Deykin D et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 108, 4 October 1995 Supplement 131-246.
- Bartle W, Blakely J. Potentiation of warfarin anticoagulation by acetaminophen. JAMA 1991; 265:1260
- Boijinga J, Boerstra E, Ris P. Interaction between paracetamol and coumarin anticoagulants. Lancet 1982; 1:506.
- Wells P, Holbrook A, Crowther R et al. Interactions of warfarin with drugs and food. Ann Inter Med 1994; 121:676-683.

Otros factores como la enfermedad maligna avanzada, la enfermedad intercurrente con diarrea, la pobre ingesta oral, el uso de fármacos (especialmente antibióticos) y el aumento en la dosis de warfarina se correlacionaron en forma significativa con sobreanticoagulación.

Una importante revisión⁴ clasificó, según grados de evidencia, algunas drogas y alimentos; en categorías que permiten definir la probabilidad de interacción con la warfarina: nivel I interacción altamente probable, nivel II probable, nivel III posible y nivel IV dudosa. En esta clasificación el paracetamol se ubicó en nivel II (potencia el efecto anticoagulante), el alcohol (con enfermedad hepática) en el nivel I (potencia el efecto) y alimentos ricos en vitamina K en el nivel I (inhibición del efecto).

Estos factores de riesgo deben tenerse en cuenta ya sea para un control más estricto de la anticoagulación o las modificaciones posibles de los mismos, con la idea de reducir los riesgos de complicaciones hemorrágicas. La educación de los pacientes anticoagulados acerca de los factores mencionados previamente, es función primordial de nuestra práctica médica; debemos ser prudentes y no desestimar las posibles interacciones. En nuestro medio es mucho más común en uso de acenocumarol en lugar de warfarina, pero dado su mecanismo de acción común las conclusiones parecen aplicables.