DOCUMENTO DE CONSENSO PARA EL SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN RELACION CON LA REPRODUCCIÓN, EMBARAZO, PARTO Y PROFILAXIS DE LA TRANSMISION VERTICAL DEL NIÑO EXPUESTO

Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

(Publicación: Marzo 2013)

COORDINADORES/AS

Rosa Polo Rodríguez. Especialista en Medicina Interna. Jefa del Área Asistencial y de Investigación. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. MSSSI. Madrid.

Eloy Muñoz Gálligo. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

José Antonio Iribarren. Especialista en Medicina Interna. Unidad de VIH. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián.

María Maribel González Tomé. Especialista en Pediatría. Unidad de Inmunodeficiencias. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

REDACTORES/AS (Por orden alfabético)

Pere Domingo Pedrol. Especialista en Medicina Interna. Unidad de VIH. Hospital Universitario Sant Pau. Barcelona

María Leyes García. Especialista en Medicina Interna. Unidad de VIH. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca

Vicente Maiques Montesinos. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Pilar Miralles Martín. Especialista en Medicina Interna. Unidad de VIH. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Antoni Noguera Julian. Especialista en Pediatría. Hospital San Joan de Deu. Barcelona.

Antonio Ocampo Hernandez. Especialista en Medicina Interna. Unidad de VIH. Hospital Universitario Xeral de Vigo

María Lourdes Peres Bares. Especialista en Ginecología y Obstetricia . Hospital Universitario Xeral de Vigo

Marta López Rojano. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Clinic de Barcelona.

Anna Suy Franch. Especialista en Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Mª Carmen Viñuela Beneitez. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Gregorio Marañon. Madrid.

Agradecimientos

La SPNS y las juntas directivas de GeSIDA, SEGO y SEIP agradecen las aportaciones y opiniones de Ángel Burgos y Juan Carlos Melchor que han contribuido a mejorar la redacción y enriquecer el contenido del documento.

Nota

Alguna de las recomendaciones terapéuticas indicadas en este documento no están aprobadas en ficha técnica, pero el Panel las recomienda en función de los datos publicados al respecto. Cada facultativo prescriptor debe conocer las condiciones para la prescripción de medicamentos cuando se utilizan en indicaciones distintas a las autorizadas (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales)".

Que hay de nuevo en estas Guías?

1. Secciones nuevas

- Se cambia la estructura global del documento incluyendo en cada capítulo su propia bibliografía
- Se incluye la metodología utilizada en la elaboración del texto.
- Se añade un nuevo capítulo sobre el control del puerperio en la gestante VIH y el control ginecológico posterior al parto.
- Se incluye en el apartado 7.2.1 las recomendaciones de actuación en el niño pretérmino
- Se incluye un nuevo capítulo sobre coinfección y toxicidad en el recien nacido expuesto.

2. Actualizaciones consideradas claves

- Respecto al diagnóstico de la infección por VIH en la gestante se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre de gestación con carácter general.
- Actualización de la actitud obstétrica respecto al manejo de la APP, bolsa rota, especialmente si es pretérmino y del tratamiento intraparto.
- Diagnóstico intraparto de la infección por el VIH y actitud a seguir
- Comentarios acerca del modo del parto en la gestante seropositiva
- Nuevas pautas de TAR en la mujer embarazada.
- Se recomienda que salvo en aquellos casos en los que las madres hayan recibido TAR efectivo en el embarazo alcanzando carga viral < 50 copias/ml en el parto y sin otros factores de riesgo cuyos hijos recibirán monoterapia con ZDV, considerarse iniciar triple terapia en el recién nacido , especialmente , si la madre presenta carga viral > 50 copias/ml y/o no ha recibido TAR durante el embarazo y parto.
- En el caso de niños preterminos, especialmente <32 s, se recomienda solo el uso de ZDV durante 4 semanas. En estos casos, puede considerarse la administración de una dosis única de nevirapina a la madre o al niño en el parto

3. Otras actualizaciones

- Se revisan y actualizan diversos conceptos en relación a la reproducción en parejas serodiscordantes (información preconcepcional, estudio básico de esterilidad, manejo).
- Se realiza una actualización de la anticoncepción.
- Actualización del diagnóstico prenatal y de las técnicas invasivas
- Se revisan datos sobre el diagnostico de la infección incluyendo madres con serotipos no B
- Se propone esquema de seguimiento del recién nacido actualizado

INDICE

1. Introducción
   1.1. Objetivos del documento
   1.2. Metodología
2. Recomendaciones previas al embarazo. Consejo preconcepcional. Planificación familiar y reproducción asistida.
   2.1. Consejo preconcepcional
   2.2. Particularidades de las técnicas de reproducción asistida en personas VIH
      2.2.1. Hombre infectado por el VIH
      2.2.2. Concepción natural
      2.2.3. Profilaxis preexposición periconcepcional
      2.2.4. Mujer infectada por el VIH
      2.2.5. Ambos miembros de la pareja infectados por el VIH
   2.3. Planificación familiar
      2.3.1. Métodos de barrera
      2.3.2. Espermicidas- Nonoxynol-9
      2.3.3. Anticoncepcional hormonal
      2.3.4. DIU
      2.3.5. Esterilización masculina y femenina
   2.4. Interrupción de la gestación
3. Manejo de la mujer gestante
   3.1. Diagnóstico de la infección por el VIH en la gestación
   3.2. Información a la mujer
      3.2.1. Gestante con diagnostico de VIH previo al embarazo
      3.2.2. Gestante con diagnóstico de VIH durante el embarazo
      3.2.3. Gestante con infección por el VIH diagnosticada en fases avanzadas de la gestación o durante el parto
   3.3. Valoración clínica y analítica: Aspectos generales
   3.4. Control de la gestación
      3.4.1. Control obstétrico y complicaciones asociadas a la gestación
      3.4.2. Complicaciones del TAR
      3.4.3. Valoración psicosocial
   3.5. Diagnóstico prenatal y técnicas invasivas
      3.5.1. Diagnóstico de cromosomopatías
         3.5.1.1. Cribado combinado bioquímico-ecográfico

3.5.1.2. Determinación del cariotipo fetal mediante biopsia corial/amniocentesis
3.5.2. Cordocentesis/amniocentesis tardía/cirugía fetal
4. TAR durante el embarazo
4.1. Bases teóricas
4.2. Eficacia del TAR en el embarazo
4.3. Utilización de fármacos antirretrovirales en el embarazo
4.4. Recomendaciones específicas de manejo del TAR en la gestación y postparto
5. Patología obstétrica y control intraparto
5.1. Patología obstétrica
5.1.1. Amenaza de parto prematuro
5.1.2. Rotura prematura de membranas
5.1.3. Metrorragia del tercer trimestre
5.2. Manejo intraparto
5.2.1. Recomendaciones sobre la elección de la vía de parto
5.2.2. Recomendaciones respecto a la cesárea electiva
5.2.3. Recomendaciones respecto al parto por vía vaginal
5.2.4. Recomendaciones de TAR intraparto
5.2.5. Recomendaciones en las distintas situaciones clínicas
6. Control del puerperio, depresión puerperal: Continuidad de control de la infección por el VIH
6.1. Control del puerperio
6.1.1. Medidas generales
6.1.2. Control de la infección por el VIH
6.1.3. Otras medidas: Control ginecológico, servicios sociales y depresión puerperal
6.2. Continuidad del control de la infección por el VIH
7. Control y diagnóstico del niño/a expuesto/a al VIH
7.1. Esquema diagnóstico
7.2. Profilaxis ARV en el período neonatal
7.2.1. Tipos de regímenes
7.3. Comorbilidades en el recién nacido hijo/a de madre con infección por el VIH
7.4. Toxicidad asociada a la exposición a ARV y seguimiento a medio-largo plazo del recién nacido
7.4.1. Toxicidad asociada a la exposición a ARV
7.4.2. Actuaciones preventivas
7.4.3. Apoyo social y psicológico

7.4.4. Seguimiento a medio y largo plazo
7.5. Alimentación del recién nacido hijo/a de madre con infección por el VIH en nuestro medio
8. Situaciones especiales
8.1. Coinfección por virus hepatotropos
8.1.1. Coinfección VIH/VHC
8.1.2. Coinfección VIH/VHB
8.2. Coinfección por *M.Tuberculosis*
8.3. Resistencia a antirretrovirales
9. Algoritmos de manejo
9.1. Mujer gestante con infección para el VIH conocida sin TAR previo
9.2. Mujer gestante con infección para el VIH conocida con TAR previo
9.3. Mujer gestante que conoce su infección para el VIH muy cerca del parto
9.4. Mujer gestante con serología desconocida para el VIH en el momento del parto
9.5. Manejo del neonato nacido de madre con serología desconocida por el VIH en el momento del parto
10. Anexo

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AN	Inhibidores transcriptasa inversa análogos nucleósido o nucleotídeo
APP	Amenaza de parto prematuro
APV	Amprenavir
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
CMV	Citomegalovirus
CVP	Carga viral plasmática
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DPPNI	Desprendimiento prematuro de la placenta normoinserta
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
EGB	Estreptococo del Grupo B
EG	Edad gestacional
EMA	European Medicines Agency
ENF	Enfuvirtida
ETB	Etambutol
ETR	Etravirina
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
FDA	US Food and Drug Administration
FAR	Fármacos antirretrovirales

FPV	Fosamprenavir
FSH	Hormona foliculoestimulante
FTC	Emtricitabina
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de la fusión
IInt	Inhibidores de la integrasa
INH	Isoniacida
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
IST	Interrupción estructurada del tratamiento
ITT	Análisis por intención de tratamiento
IU	Inhibidores de la unión al receptor CCR5
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos
NVP	Nevirapina
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PZ	Pirazinamida
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
R	Rifampicina
RAL	Raltegravir
RPM	Rotura prematura de membranas
RPMP	Rotura prematura de membranas pretérmino

RTV	Ritonavir
SDR	Distress respiratorio gestacional
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SQV	Saquinavir
TAR	Tratamiento antirretroviral
TARGA	Tratamiento antirretroviral de alta eficacia
TDF	Tenofovir DF
TLOVR	Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica
TMF	Transmisión materno-fetal
TNDS	Tumores no definitorios de sida
TPV	Tipranavir
TV	Transmisión vertical
ZDV, AZT	Zidovudina

Resumen

El principal objetivo que debemos perseguir en una mujer gestante infectada por el VIH es la prevención de la transmisión vertical; por ello, es fundamental realizar tratamiento antirretroviral en todas ellas independientemente del número de linfocitos CD4 que tengan

Por tanto, es imprescindible que tanto las mujeres embarazadas como aquellas que planifiquen un embarazo, conozcan su posible condición de infectadas por el VIH. Es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH. Este primer paso es básico para poder disminuir la transmisión vertical (TV).

Cualquier profesional de la salud que atienda a una mujer que planifique quedarse embarazada debe explicarle la trascendencia del conocimiento de su seroestado frente al VIH y ofrecerle la realización de la prueba antes de la concepción. La serología frente al VIH se debe indicar en la primera visita, tras ofrecerle una información adecuada al respecto, y ha de realizarse lo antes posible. Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se debe indicar, con carácter urgente, la realización de pruebas serológicas rápidas.

Este documento pretende revisar los conocimientos actuales, y, en función de ello, elaborar una serie de recomendaciones con respecto al tratamiento antirretroviral (TAR), tanto desde el punto de vista de la salud individual de la madre como con el objetivo de minimizar en lo posible el riesgo de TV, atendiendo, además, a otros cuidados de salud de la embarazada con infección por el VIH. Se discuten y evalúan, asimismo, otras estrategias capaces de reducir la TV (cesárea electiva, tratamiento del niño…) y distintos aspectos relacionados con el tema (pautas de tratamiento antirretroviral, toxicidad del mismo, controles durante la gestación y puerperio, etc).

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación, objetivos y alcance

La infección por el VIH tiene una gran repercusión sobre la reproducción: desde el momento de la concepción por el riesgo de transmisión sexual, hasta la posible infección del niño y su necesidad de TAR. Una correcta identificación de la mujer infectada puede evitar la transmisión materno-fetal, por ello, deben dedicarse los mayores esfuerzos a asesorar a las mujeres con deseo de concepción, protegerlas durante el embarazo y, de esta manera, evitar que nazcan niños infectados por VIH.

En el momento actual disponemos de conocimientos suficientes sobre los mecanismos que influyen en la transmisión vertical (TV) y disponemos de datos sobre la eficacia de diferentes estrategias dirigidas a evitarla. Así, si identificamos precozmente la infección en la embarazada, podemos prevenir casi en su totalidad la transmisión de la madre al niño, siempre que aseguremos la información adecuada y el acceso al control obstétrico y al tratamiento.

El problema presenta pues dos vertientes muy diferentes: por un lado, en países con acceso al TAR y con alta cobertura del control prenatal, el éxito del TAR y las noticias difundidas por los medios de comunicación sobre los diferentes métodos (TAR, cesárea,...) para disminuir la TV han reavivado el interés por la procreación entre las personas con VIH, tanto en parejas en las que ambos miembros están infectados como en parejas serodiscordantes, y en ellas se deben aplicar todos los conocimientos disponibles para minimizar el riesgo de transmisión. Por otro lado, es imprescindible desarrollar estrategias para disminuir el riesgo de TV en el mundo subdesarrollado.

Estas recomendaciones, dirigidas a todos los profesionales que atienden a las mujeres embarazadas y a sus recién nacidos, persiguen fundamentalmente cuatro objetivos:

1. Evitar que la mujer llegue al parto sin conocer su condición de infectada por el VIH. Para ello, es imprescindible recomendar la realización de serología frente al VIH a toda embarazada en el primer trimestre (idealmente antes de quedarse embarazada) debiendo repetirse en el tercer trimestre, con el fin de identificar las seroconversiones producidas durante el embarazo. Si la mujer llegara al parto sin que se haya determinado su seroestado VIH es necesario realizar un test rápido de manera urgente para determinar la necesidad de llevar a cabo las oportunas intervenciones terapéuticas entre ellas, una cesárea electiva ya que puede disminuir la TV en un 50%.

2. Revisar y evaluar los conocimientos actuales, y, en función de ello, elaborar una serie de recomendaciones con respecto al TAR, tanto desde el punto de vista de la salud individual de la madre como con el objetivo de minimizar en lo posible el riesgo de transmisión vertical, atendiendo, además, a otros cuidados de salud de la embarazada con infección por el VIH. Se discuten y evalúan, asimismo, otras estrategias capaces de reducir la TV (cesárea electiva, tratamiento del niño…).

3. Elaborar una serie de recomendaciones para el adecuado seguimiento del niño expuesto, tanto al VIH como a los fármacos antirretrovirales (FARV).

4. Evaluar las diferentes opciones existentes para la procreación. Dados los favorables cambios en el pronóstico de la infección por el VIH, y el deseo reproductivo de muchas parejas, es preciso evaluar las diferentes opciones para la procreación, desde la perspectiva de prevención de la infección si ambos están infectados o de la transmisión en parejas serodiscordantes.

En el documento se insiste en la necesidad de una aproximación multidisciplinar a la paciente que debe incluir, al menos, al ginecólogo, al infectólogo, al pediatra y a la matrona y, con relativa frecuencia, se ha de incorporar, además, a profesionales de atención Primaria, psicólogos, psiquiatras y recursos sociales. Por otro lado, con el objetivo ideal de alcanzar la transmisión “cero” del VIH a los niños, es fundamental que los cuidadores principales (al menos el infectólogo, ginecólogo y pediatra) tengan experiencia en el manejo de estas situaciones.

1.2. Metodología

Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de expertos/as designados por la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, la Junta Directiva de GeSIDA, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) siendo el papel de las cuatro instituciones de coordinación.

Este grupo está compuesto por especialistas de medicina interna, ginecología y obstetricia y pediatría con experiencia en el ámbito del VIH y cuatro miembros del panel que actúan como coordinadores. Cada miembro del panel ha emitido un informe de conflicto de intereses depositado en la SPNS y todos ellos han aceptado participar de forma voluntaria y altruista.

Cada redactor/a realiza una revisión de la evidencia científica (última revisión de enero de 2013) disponible de cada uno de los aspectos que se incluyen en el

documento y, con ella, escribe su capítulo que es discutido y revisado por el revisor asignado. Una vez compilado el documento se remite a todos los miembros del Panel para su discusión. Posteriormente, se realiza una reunión de consenso de todo el panel y se somete a la revisión externa exponiéndose durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los y las profesionales a los que va dirigido y cualquier persona interesada pueda sugerir matices o cambios decidiendo el Panel "a posteriori" su inclusión o no.

La clasificación de la fuerza y la calidad de las recomendaciones se han realizado aplicando el sistema utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de EE.UU.

Fuerza de la recomendación

Nivel A: Buen nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso

Nivel B: Moderado nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso

Nivel C: Escasa evidencia para apoyar la recomendación

Calidad de la recomendación

I: Evidencia procedente de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado

II: Evidencia procedente de al menos un ensayo no aleatorizado, bien diseñado, o bien de estudios de cohortes o analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de 1 centro), o de series temporales, o de resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados.

III: Evidencia de opiniones de expertos/as, basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivos.

Para la realización de los capítulos se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Medline, Pubmed, UpToDate y MD Consult incluyendo artículos desde el año 2000 a 2012.

Los descriptores (en inglés y español) que se han utilizado para las búsquedas relacionadas con los diferentes capítulos son: VIH-1, sida, embarazo, parto, reproducción asistida, anticoncepción, test rápido, transmisión vertical, salud reproductiva, prevención, tratamiento antirretroviral, cesárea, carga viral y parto, fármacos antirretrovirales, lactancia, fómulas lacteas adptadas,

Asimismo, se han revisado las conclusiones de los principales congresos relacionados con el VIH y se han localizado monografías y/o libros que trataran sobre el tema. También se han utilizado buscadores generalistas (Google y Yahoo) tanto en español como en inglés.

Los idiomas en los que se seleccionaron los artículos fueron el inglés y el español y las referencias utilizadas para la elaboración de estas recomendaciones incluyen revisiones sistemáticas, guías clínicas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, estudios de investigación cuantitativa así como libros escritos por personas expertas sobre los temas elaborados.

Está prevista la actualización del presente documento con carácter periódico siendo cada uno de los autores responsable de realizar su capítulo.

Por último, se recomienda tener en cuenta de manera general los indicadores de calidad asistencial elaborados por GeSIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida publicadas en 2010[1].

[1] http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010-IndicadoresGesida.pdf

2. RECOMENDACIONES PREVIAS AL EMBARAZO. CONSEJO PRECONCEPCIONAL. PLANIFICACIÓN FAMILIAR Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

2.1. Consejo preconcepcional

La mejoría en el control de la infección y la eficacia de las terapias antirretrovirales han cambiado las expectativas de vida del paciente infectado por el VIH y ello ha conllevado un incremento del número de parejas que desean tener descendencia. El objetivo del consejo preconcepcional en la mujer infectada por el VIH es intentar planificar la gestación en la mejor situación clínica posible, minimizando los riesgos para la mujer, la pareja y el feto. El consejo preconcepcional debe incluir los siguientes puntos (1):

- ***Contracepción efectiva*** mientras se obtiene un estado óptimo para la gestación (control virológico e inmunológico, buen seguimiento clínico y un buen cumplimiento del tratamiento). Debe evitarse la gestación no planificada, que puede llegar a representar un 50% de las gestaciones en el mundo desarrollado.
- ***Consejo sobre hábitos saludables***, evitando el uso de tóxicos incluyendo la actualización de vacunas.
- ***Optimizar el control clínico***. Evaluación del estadio clínico, inmunológico, carga viral, tratamiento antirretroviral y adherencia al mismo. La paciente debe recibir el tratamiento antirretroviral según las recomendaciones para el tratamiento del adulto infectado, con pautas que tengan en cuenta la experiencia de su uso durante la gestación y su potencial teratogenicidad, excluyendo los fármacos de uso restringido durante el embarazo como el efavirenz. Se realizará también la valoración y ajuste de tratamientos para profilaxis de infecciones oportunistas.
- ***Informar del riesgo de* transmisión vertical**, estrategias de prevención, potenciales efectos adversos de la medicación durante el embarazo sobre la madre y el feto y sobre los riesgos de complicaciones obstétricas.
- ***Prevenir la transmisión sexual,*** mediante el uso del preservativo, si los miembros de la pareja son serodiscordantes para el VIH o tienen un patrón virológico diferente.
- ***Información y consejo especializado*** sobre las diferentes opciones reproductivas para conseguir una gestación con el mínimo riesgo de transmisión horizontal al miembro no infectado de la pareja.
- ***Valoración básica de la fertilidad***. En caso de historia sugestiva o ausencia de antecedentes genésicos previos, puede ser aconsejable realizar un estudio básico de

fertilidad. Varios estudios epidemiológicos sugieren que las pacientes infectadas tendrían una fertilidad disminuida (2).

Un menor número de linfocitos T CD4 se ha relacionado con una menor incidencia de gestación espontánea en un estudio realizado en 473 mujeres en Costa de Marfil (3) La infección por el VIH se ha asociado con disfunción ovárica(4), mayor prevalencia de infecciones del tracto genital superior y de obstrucción tubárica(5,6). Parece existir también un factor ovocitario secundario a toxicidad del TAR (7) y que puede justificar las menores tasas de gestación descritas cuando se realiza una fecundación "*in vitro*" (FIV) (8). Recientemente se ha descrito una reducción significativa de DNA mitocondrial en ovocitos de mujeres infértiles en TAR (9).

La infección por el VIH y/o el TAR se asocian también a alteraciones seminales en el hombre infectado (2,10,11). Se recomienda la realización de un seminograma sobre todo en casos sin antecedentes genésicos previos.

Un estudio de cohortes recientemente publicado muestra un mayor tiempo de infertilidad en parejas con algún miembro infectado por el VIH que acceden a técnicas de reproducción asistida (12). El proyecto reproductivo no debería ser innecesariamente retrasado en las personas con infección estable por el VIH, por lo que la valoración de la fertilidad debería ser un parámetro a tener en cuenta.

2.2. Particularidades de las técnicas de reproducción asistida en personas VIH

El acceso de las personas infectadas por el VIH a técnicas de reproducción asistida puede deberse a dos motivos principales: como tratamiento de infertilidad, o bien para evitar la transmisión horizontal en el caso de parejas serodiscordantes.

Anteriormente, la infección por el VIH se consideraba una contraindicación formal y éticamente inaceptable. Actualmente ya no hay discusión ética y la mayor parte de sociedades médicas reconocen el derecho de acceso de las personas infectadas por el VIH a técnicas de reproducción asistida (13,14).

Por otra parte, los laboratorios de reproducción asistida deben tener las instalaciones adecuadas para trabajar con muestras contaminadas sin riesgo para los demás pacientes. El personal sanitario debe estar específicamente entrenado para el manejo de este tipo de muestras (ovocitos, espermatozoides o embriones), que deben ser tratadas como potencialmente infectadas. Se debe disponer de tanques de congelación independientes para los embriones supernumerarios y la técnica de sellado debe ser lo más cuidadosa posible. Los equipos implicados en el manejo

clínico deben ser conocedores de la patología infecciosa y trabajar conjuntamente con los infectólogos.

En cuanto a las opciones reproductivas, debemos diferenciar las parejas con infección por el VIH según si el miembro infectado es el hombre, si es la mujer o si son los dos. Cuando sólo un miembro de la pareja está infectado se estima que la tasa de transmisión del VIH es de 1 de cada 500 a 1000 relaciones sexuales desprotegidas (15). Esta tasa aumenta exponencialmente cuando la carga viral de la persona infectada es elevada, o bien cuando existen úlceras, inflamaciones o abrasiones genitales en el miembro de la pareja no infectada. El riesgo de transmisión sexual es mucho menor en pacientes en TAR combinado con carga viral indetectable (16) y en parejas en las que el miembro infectado recibe tratamiento antiretroviral, como demostró el estudio HTPN 052 en el que la administración de tratamiento antiretroviral al miembro de la pareja infectado redujo la transmisión horizontal (27 seroconversiones en 877 parejas en las que se retrasó el TAR hasta que la cifra de CD4+ era inferior a 250 cels/mm frente a 1 seroconversión en 886 parejas en las que se inició el TAR de inmediato (17).

2.2.1. Hombre infectado por el VIH

Lavado seminal con técnica de reproducción asistida asociada. El VIH no se ha detectado directamente en los espermatozoides, pero sí en el plasma seminal y en los linfocitos y macrófagos del semen. En 1992, Semprini describió una técnica de lavado seminal basada en gradientes de densidad seguidos de un proceso de *swim-up* (18). De esta forma, se consiguen aislar los espermatozoides del resto de componentes seminales. En esta muestra purificada se realizan técnicas de PCR para comprobar la negatividad al VIH (tanto DNA como RNA). Si las muestras ya purificadas resultan positivas para el VIH (<1%) son rechazadas. Posteriormente se realiza con la muestra lavada una inseminación intrauterina (IIU) o bien una fecundación in vitro con o sin microinyección espermática (FIV-ICSI). Aunque se basan en estudios observacionales, las técnicas de lavado espermático parecen seguras y efectivas, con más de 4.000 ciclos publicados en la literatura sin que se haya descrito ningún caso de seroconversión materna ni neonatal (19,20). Las tasas de embarazo conseguidas en parejas serodiscordantes mediante IIU o FIV-ICSI (15-30% y 45-50% por ciclo respectivamente) son superponibles a las que se obtienen en parejas estériles que se someten a las mismas técnicas (21).

Antes de aplicar las técnicas de reproducción asistida se consideraran los siguientes requisitos:

- Infección por el VIH estable, con o sin TAR. No existen niveles de carga viral o CD4 limitantes, pero debe considerarse como objetivo que la infección esté estabilizada. Se solicitará un informe infectológico completo que incluya: Estado inmunovirológico del paciente, estabilidad clínica y pronóstico de la infección, TAR actual, antecedentes de infecciones oportunistas u otras complicaciones asociadas al VIH, otros tratamientos concomitantes (metadona, tratamientos frente a VHC).

- No contraindicación para el tratamiento reproductivo por otras causas (por ejemplo por uso de ribavirina en los últimos 6 meses)

- Realizar un estudio básico de fertilidad a ambos miembros de la pareja a fin detectar la existencia de otros problemas e indicar la técnica más adecuada (Tabla 1).

- Consentimiento informado específico firmado por ambos miembros de la pareja, detallándose los riesgos de la técnica a realizar y el concepto de reducción (no de eliminación) del riesgo de infección por el VIH.

La elección de la técnica de IIU o FIV-ICSI se realizará según la valoración global de la pareja (edad, antecedentes patológicos, resultados de los exámenes de fertilidad) y se recomienda asociar inducción de la ovulación para optimizar el rendimiento de las técnicas. Durante el ciclo de reproducción asistida, a la mujer se le realizará una determinación de Ac-VIH y una carga viral para el VIH repitiéndose ésta a los 15 días de la IIU o FIV para descartar una infección secundaria al procedimiento. Se intentará que la PCR de la muestra seminal y la IIU o la FIV sean realizadas el mismo día de la obtención de la muestra. En caso de no ser posible se hará de forma diferida y se usará la muestra congelada sabiendo que los resultados reproductivos pueden ser inferiores.

Aunque probablemente no existe el riesgo cero de transmisión sexual, las técnicas de reproducción asistida con lavado seminal se consideran hoy en día la forma de concepción más segura cuando es el hombre el miembro infectado (13,14). Por tanto, deben considerarse como el método de elección en nuestro medio.

2.2.2. Concepción natural

El riesgo de transmisión heterosexual cuando el hombre está en TAR combinado y mantiene cargas virales plasmáticas indetectables es muy bajo (22). En un metanálisis reciente el riesgo de transmisión se calcula en 1 de cada 79 personas-año en personas tratadas con carga viral inferior a 400 cop/ml (23). En este contexto, algunos autores proponen permitir relaciones sexuales desprotegidas durante los días fértiles en las parejas que cumplen los siguientes requisitos: Miembro infectado en TAR con buen cumplimiento, carga viral indetectable durante más de 6 meses, ausencia de otras enfermedades de transmisión sexual y con estudio previo de fertilidad normal (24,25).

Sin embargo, es conocida la discordancia entre la carga viral en plasma y en semen (26). Hasta un 10% de hombres con carga viral plasmática indetectable pueden tener virus en semen (27,28), por lo que debe considerarse el riesgo residual de transmisión sexual aún con carga viral indetectable. Asimismo, los fracasos terapéuticos, los *blips* de carga viral y la presencia de infecciones intercurrentes deberían tenerse en consideración (16).

Por todo ello, la concepción natural no debe considerarse por el momento como primera opción reproductiva a recomendar en nuestro medio, en el que hay acceso a técnicas de reproducción asistida para parejas serodiscordantes; si bien es cierto que algunas parejas optarán por la concepción natural dadas las dificultades en el acceso a las mismas. En el caso de que la pareja decida proseguir con la concepción natural, sabiendo que no se puede garantizar la ausencia de transmisión, deberán seguir las siguientes recomendaciones:

- Miembro infectado en TAR combinado con buen cumplimiento y carga viral indetectable durante más de 6 meses
- Realizar cultivos uretrales en el hombre y endocervicales en la mujer para descartar infecciones de transmisión sexual asociadas.
- Realizar estudio previo de fertilidad (Tabla 1).
- Restringir las relaciones sexuales no protegidas a los períodos potencialmente más fértiles, que se puede establecer mediante un test de ovulación.
- No prolongar las relaciones no protegidas durante más de 12 meses.

2.2.3. Profilaxis preexposición periconcepcional

El uso periconcepcional de tenofovir o tenofovir + emtricitabina en personas no infectadas para prevenir la transmisión sexual está actualmente en estudio. Vernazza ha publicado recientemente el uso de tenofovir vía oral 36 y 12 horas antes de relaciones sexuales dirigidas en 53 parejas, sin documentar ningún caso de seroconversión (29). Otros estudios proponen una dosis oral diaria hasta 28 días después la última exposición de riesgo (30,31). El uso de gel vaginal de tenofovir parece disminuir también la transmisión sexual. Aún así, existen múltiples dudas todavía sobre su eficacia, seguridad, adherencia al tratamiento o riesgo de aparición de resistencias en caso de seroconversión (32,33). Por tanto, será necesario esperar a los resultados de los estudios que se encuentran actualmente en curso, y por el momento no es una opción que haya sido validada. Aunque, muy recientemente, la FDA ha elaborado una guía provisional sobre el uso de la profilaxis preexposición en parejas heterosexuales en la que se expone que la PrEP con TDF/FTC puede ser de utilidad en aquellas parejas serodiscordantes que desean concebir (34).

.

2.2.4. Mujer infectada por el VIH.

Las mujeres infectadas por el VIH que desean quedarse embarazadas no deben realizar de forma sistemática técnicas de reproducción asistida. La transmisión al hombre no infectado cuando la pareja busca embarazo puede evitarse de forma sencilla con autoinseminaciones vaginales (14). Consisten en inyectar en la vagina (por parte de la propia mujer o su pareja) el semen que se obtiene del preservativo (sin espermicida) con una jeringa (sin aguja), después de tener relaciones sexuales protegidas durante la fase fértil del ciclo.

Dada la sencillez de la técnica de las autoinseminaciones no está justificada en este caso la concepción natural.

Debido a la subfertilidad descrita anteriormente en las mujeres infectadas por el VIH, es recomendable realizar previamente un estudio básico de fertilidad. En caso de infertilidad o después de la aplicación sin éxito de autoinseminaciones durante aproximadamente 1 año, se orientará la pareja hacia la técnica de reproducción asistida más adecuada.

En cuanto a la reproducción asistida en mujeres con infección por el VIH deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- Revaloración de todos los aspectos mencionados en el consejo preconcepcional en cuanto a estabilidad de la infección por el VIH e información sobre riesgos de la gestación y de transmisión vertical.
- Se indicará la técnica de reproducción asistida más adecuada, con las pautas de estimulación que se consideren oportunas independientemente de la infección por el VIH (inseminación intrauterina, fecundación in vitro, donación de ovocitos).
- Informar sobre la posibilidad de que los resultados obtenidos sean inferiores a lo esperado (14). Los protocolos de estimulación deben considerar la posible resistencia ovárica (8). Idealmente, debería transferirse un solo embrión para minimizar el riesgo de gestación múltiple. Sin embargo, en estas pacientes son esperables unos resultados reproductivos inferiores por lo que se aconseja una política menos restrictiva. En el caso de no obtener una gestación se intentará mejorar la situación inmunológica o se valorará la posibilidad de una donación de ovocitos.
- El laboratorio de reproducción asistida deberá realizar todos los procesos en condiciones que eviten la contaminación de otras muestras biológicas.
- Consentimiento informado específico firmado por ambos miembros de la pareja, detallándose los riesgos de la técnica a realizar.

2.2.5. Ambos miembros de la pareja infectados por el VIH.

Cuando ambos miembros de la pareja están infectados por el VIH, en general se puede plantear la concepción natural con relaciones desprotegidas. En caso que el curso de la infección o el patrón de resistencias del VIH sean muy distintos entre ellos, podrían plantearse técnicas de lavado seminal o de autoinseminaciones para evitar la superinfección por el VIH del otro miembro de la pareja. La valoración de la fertilidad debe también tenerse en cuenta en estas parejas para no retrasar de forma innecesaria su proyecto reproductivo (12).

2.3. Planificación familiar

La mayoría de métodos anticonceptivos pueden ser usados en caso de infección por el VIH, pero deben recomendarse medidas de planificación familiar que aseguren una protección dual, tanto para evitar gestaciones no deseadas como la transmisión del VIH u otras infecciones de transmisión sexual (35,36).

2.3.1. Métodos de barrera

- **Preservativo masculino:** Su eficacia protectora frente al embarazo y las infecciones de transmisión sexual como el VIH está sobradamente demostrada cuando se usa de forma correcta y consistente (36,37). A pesar de ser el método más usado entre las personas infectadas por el VIH, su uso regular disminuye en relaciones estables, y más aún cuando se utiliza en combinación con otro método anticonceptivo.

- **Preservativo femenino:** Se considera un método tan seguro como el preservativo masculino en la prevención de embarazo y de infecciones de transmisión sexual [36]. Se requiere información previa para su uso y por el momento su aceptación no es tan generalizada como el preservativo masculino.

- **Diafragma:** No se recomienda su uso por su menor eficacia respecto otros anticonceptivos y por su falta de protección frente a VIH y otras infecciones de transmisión sexual.

2.3.2. Espermicidas. Nonoxynol-9.

No debe utilizarse ya que no ofrece protección contra la infección del VIH y su uso puede incrementar el riesgo de transmisión del virus debido a la disrupción epitelial de la mucosa vaginal que ocasionan (37).

2.3.3. Anticoncepción hormonal.

Todos los sistemas de anticoncepción hormonal de estroprogestágenos o gestágenos (comprimidos orales, inyectables, implantes, parches o anillo vaginal) pueden ser usados en mujeres infectadas por el VIH (38) pero no protegen frente a otras infecciones de transmisión sexual ni frente a la transmisión del VIH. Asimismo, deben tenerse en cuenta las interacciones con los FARV que pueden alterar la seguridad y la eficacia tanto de los anticonceptivos como de los ARV (Tabla 2). Por todo ello, se recomienda asociar siempre un método barrera. Asimismo, se recomienda consultar información actualizada sobre interacciones con los fármacos antirretrovirales y posibles ajustes de dosis en las siguientes webs: www.hiv-druginteractions.org; www.hivinsite. ucsf.edu http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker

El uso de anticoncepción hormonal no se asocia a mayor riesgo de progresión del VIH en términos de mortalidad, disminución de CD4+ por debajo de 200, iniciación de TAR o aumento de la carga viral. (39). Aun así, un estudio aleatorizado realizado en Zambia mostró un mayor descenso de niveles de CD4 y mayor riesgo de muerte entre usuarias de anticonceptivos hormonales (40,41) si bien este estudio presenta fallos

metodológicos (pérdidas en el seguimiento, cambios de método anticonceptivo, etc) que hacen que sus resultados sean cuestionables.

- ***Anticoncepción de emergencia (Píldora postcoital):*** Consiste en la administración de 1,5 mg de Levonorgestrel (dosis única) lo antes posible y en un plazo máximo de 72 horas después de una relación no protegida. No debe considerarse un método anticonceptivo en sí mismo, únicamente se ha de utilizar en caso de fallo de otro método como la rotura o deslizamiento del preservativo. Algunos autores recomiendan doblar la dosis de levonorgestrel en caso de usar TAR inductor enzimático o en pacientes que reciben efavirenz, o bien usar un DIU de cobre como método de anticoncepción de emergencia. Sin embargo, no hay estudios disponibles que avalen dichas recomendaciones (25,42).

2.3.4. DIU.

Los dispositivos intrauterinos de cobre u hormonales pueden ser usados en caso de infección por el VIH excepto en mujeres con diagnóstico de Sida sin TAR, según las recomendaciones de la OMS (38). Las ventajas de este método anticonceptivo se derivan de su comodidad, efectividad (cuya tasa de fallos oscila entre el 0.1-0.6) (25), larga duración (5 años) y bajo coste. El DIU-levonorgestrel se asocia a menor volumen de menstruación o incluso a amenorrea. Estudios recientes no muestran un mayor riesgo de complicaciones infecciosas respecto a mujeres no infectadas y tampoco parece existir un mayor riesgo de transmisión del VIH, siempre que se use preservativo (43).

2.3.5. Esterilización masculina o femenina.

Se trata de métodos seguros (la tasa de gestaciones en el 1er año es de 0.1 para la vasectomía y de 0,5 para la ligadura de trompas) pero permanentes, por lo que los pacientes deben ser informados de los métodos alternativos reversibles existentes. Ninguno de ellos protege de la transmisión del VIH, por lo que debe recomendarse el uso de preservativo especialmente en parejas serodiscordantes.

2.4. Interrupción de la gestación.

Con las medidas de prevención de transmisión vertical existentes, el riesgo de transmisión al recién nacido es muy bajo y la mera infección materna por el VIH no es un motivo que justifique la interrupción de la gestación. La gestación no empeora la progresión de la enfermedad. Por tanto, toda gestante infectada por el VIH debe ser

informada cuidadosamente de los riesgos y medidas preventivas adecuadas para evitar la transmisión del virus a su hijo, de la eficacia de las mismas y del buen pronóstico, en general, del embarazo. Sin embargo, existen algunas situaciones excepcionales en las que podría considerarse la interrupción del embarazo por causas médicas relacionadas con el VIH (enfermedad materna avanzada, procesos comórbidos tales como el carcinoma de cérvix que precisara cirugía o la exposición a fármacos teratógenos o con escasa experiencia de uso en el embarazo) o no.

RECOMENDACIONES

1. El consejo preconcepcional debe formar parte del manejo de la mujer infectada por el VIH en edad reproductiva. (**A-II**). En este contexto, se debe facilitar el acceso a técnicas de reproducción asistida a las personas infectadas por el VIH. (**A-II**).

2. Cuando el hombre es el único miembro de la pareja infectado por el VIH, la opción de reproducción más segura, en el momento actual, para evitar la infección a la pareja son las técnicas de lavado seminal (**A-II**).

3. Cuando la mujer es el único miembro de la pareja infectado por el VIH, las autoinseminaciones son un método sencillo y eficaz para obtener un embarazo. (**B-III**).

4. Se recomienda tener en cuenta a la hora de valorar el deseo reproductivo, la disminución de la fertilidad que pueden tener las mujeres y los hombres infectados por el VIH. (**B-II**).

5. La mayoría de métodos anticonceptivos pueden ser usados en caso de infección por el VIH aunque deben recomendarse medidas de planificación familiar que aseguren una protección dual, tanto para evitar gestaciones no deseadas como la transmisión del VIH u otras infecciones de transmisión sexual. (**A-II**).

6. Todos los sistemas de anticoncepción hormonal (comprimidos orales, inyectables, implantes, parches o anillo vaginal) pueden ser usados en mujeres infectadas por el VIH pero deben tenerse en cuenta las interacciones con los fármacos antirretrovirales que pueden alterar su eficacia (**A-III**).

Tabla 1. Estudio previo a aplicación de técnica de reproducción asistida asociada a lavado seminal

HOMBRE
• Analítica general con serologías (VHC, VHB y lúes). • Carga viral y poblaciones linfocitarias. • Seminograma basal y pruebas de funcionalismo espermático. • Cultivos uretrales (gonococo, chlamydia, herpes).
MUJER
• Analítica general con serologías (VHC, VHB y lúes). • Perfil hormonal basal (FSH, LH, estradiol en el 3º día del ciclo). • Cultivos endocervicales (gonococo, chlamydia, herpes). • Citología cervico-vaginal actualizada. • Histerosalpingografía. • Ecografía transvaginal.

Tabla 2. Interacciones entre fármacos antirretrovirales y anticonceptivos hormonales

Fármacos que incrementan la dosis de etinilestradiol (EE) o noretindrona (NE) (inhibición del citocromo p450)		
FÁRMACO	**EFECTO**	**RECOMENDACIÓN**
ATAZANAVIR	EE ↑ 48%, NE ↑ 110%	Disminuir dosis o método alternativo
FOSAMPRENAVIR	EE y NE ↑. FPV ↓ 20%	Evitar asociación
INDINAVIR	EE ↑ 24%, NE ↑ 26 %	No requiere ajuste de dosis
EFAVIRENZ	EE ↑ 37% ↓ etonorgestrely levonorgestrel	Usar método alternativo o adicional
Fármacos que disminuyen la dosis de etinilestradiol (EE) o noretindrona (NE) (inducción del citocromo p450)		
LOPINAVIR/ritonavir	EE ↓ 42%	Usar método alternativo o adicional
NELFINAVIR	EE ↓ 47%, NE ↓ 18%	Usar método alternativo o adicional
RITONAVIR	EE ↓ 40%	Usar método alternativo o adicional
NEVIRAPINA	EE ↓ 20%	Usar método alternativo

Referencias

1. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf. Consultado en agosto 2012.

2. Kushnir VA, Lewis W. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals. Fertil Steril, 2011; 96: 546-53.
3. Loko MA, Toure S, Dakoury-Dogbo N, Gabillard D, Leroy V, Anglaret X. Decreasing incidence of pregnancy by decreasing CD4 cell count in HIV-infected women in Cote d'Ivoire: a 7-year cohort study. AIDS 2005; 19: 443-5.
4. Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. J Infect Dis 2001, 184: 1325-7.
5. Coll O, Lopez M, Vidal R, Figueras F, Suy A, Hernandez S et al. Fertility assessment in non-infertile HIV-infected women and their partners. Reprod Biomed Online 2007; 14: 488-94.
6. Frodsham LC, Boag F, Barton S, Gilling-Smith C. Human immunodeficiency virus infection and fertility care in the United Kingdom: demand and supply. Fertil Steril 2006; 85. 285-9.
7. Massad LS, Springer G, Jacobson L, Watts H, Anastos K, Korn A et al. Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV. AIDS 2004; 18: 281-6.
8. Coll O, Suy A, Figueras F, Vernaeve V, Martínez E, Mataró D et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. AIDS 2006; 20: 121-3.
9. López S, Coll O, Durban M, Hernàndez S, Vidal R, Suy A et al. Mitochondrial DNA depletion in oocytes of HIV-infected antiretroviral-treated infertile women. Antivir Ther 2008; 13: 833-8.
10. Dulioust E, Du AL, Costagliola D, Guibert J, Kunstmann JM, Heard I et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. Hum Reprod 2002; 17: 2112-8.
11. Kehl S, Weigel M, Müller D, Gentili M, Hornemann A, Sütterlin M. HIV-infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284: 229-33.
12. Santulli P, Gayet V, Fauque P, Chopin N, Dulioust E, Wolf JP et al. HIV-positive patients undertaking ART have longer infertility histories than age-matched control subjects. Fertil Steril 2011; 95: 507-12.
13. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine.. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. Fertil Steril 2010; 94: 11-5.
14. Gout C, Rougier N, Oger P, Dorphin B, Kahn V, Jacquesson L,et al. [Assisted Reproductive Technologies in HIV patients: A comprehensive review of indications, techniques and results.]. Gynecol Obstet Fertil 2011; 39: 704-8
15. Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Géant E, Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners. Lancet 1997; 349: 850-1.
16. Wilson DP, Law MG, Grulich AE, Cooper DA, Kaldor JM. Relation between HIV viral load and infectiousness: a model-based analysis. Lancet 2008; 372: 314-20.
17. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. N Engl J Med 2011; 365: 493-50
18. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. Lancet 1992. 340: 1317-9.
19. Nicopoullos JD, Almeida P, Vourliotis M, Goulding R, Gilling-Smith C. A decade of the sperm-washing programme: where are we now? Hum Fertil (Camb) 2010. 13: 90-7.
20. Sauer MV, Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Vardhana P, Jovanovic V et al. Providing fertility care to men seropositive for human immunodeficiency virus:

reviewing 10 years of experience and 420 consecutive cycles of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2009; 91: 2455-60.
21. Eke AC, Oragwu C. Sperm washing to prevent HIV transmission from HIV-infected men but allowing conception in sero-discordant couples. Cochrane Database Syst Rev, 2011(1): p. CD008498.
22. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodríguez C, García S. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. BMJ 2010. 340: c2205.
23. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. AIDS 2009; 23: 1397-404.
24. Barreiro P, Castilla JA, Labarga P, Soriano V. Is natural conception a valid option for HIV-serodiscordant couples? Hum Reprod 2007; 22: 2353-8.
25. Fakoya A, Lamba H, Mackie N, Nandwani R, Brown A, Bernard E et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. HIV Med 2008; 9: 681-720.
26. Kalichman SC, Di Berto G, Eaton L. Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen: review and implications of empirical findings. Sex Transm Dis 2008. 35: 55-60.
27. Nicopoullos JD, Almeida P,Vourliotis M, Gilling-Smith C. A decade of the sperm-washing programme: correlation between markers of HIV and seminal parameters. HIV Med 2010; 12: 195-201.
28. Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, Lefebvre G, Dominguez S, Bonmarchand M et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. AIDS 2008; 22: 1677-9.
29. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan u, Geit M, Meurer A. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. AIDS 2011; 25: 2005-8
30. Lampe MA, Smith DK, Anderson GJ, Edwards AE, Nesheim SR. Achieving safe conception in HIV-discordant couples: the potential role of oral preexposure prophylaxis (PrEP) in the United States. Am J Obstet Gynecol 2011; 204: 488 e1-8.
31. Veronese F, Anton P, Fletcher CV, DeGruttola V, McGowan I, Becker S et al. Implications of HIV PrEP trials results. AIDS Res Hum Retroviruses 2011; 27: 81-90.
32. Myers GM, Mayer KH. Oral preexposure anti-HIV prophylaxis for high-risk U.S. populations: current considerations in light of new findings. AIDS Patient Care STDS 2011; 25: 63-71.
33. Matthews LT, Baeten JM, Celum C, Bangsberg DR. Periconception pre-exposure prophylaxis to prevent HIV transmission: benefits, risks, and challenges to implementation. AIDS 2010; 24: 1975-82.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Clinicians Considering the Use of Preexposure Prophylaxis for the Prevention of HIV Infection in Heterosexually Active Adults. MMWR 2012; 61: 586-9
35. WHO. HIV/AIDS Treatment and care. Clinical protocols for the WHO European Region. Chapter 9: Support for Sexual and Reproductive Health in People Living with HIV. Eramova I, Matic S, Munz M eds. World Health Organization 2007.
36. Minnis AM, Padian NS. Effectiveness of female controlled barrier methods in preventing sexually transmitted infections and HIV: current evidence and future research directions. Sex Transm Infect 2005. 81: 193-200.
37. Wilkinson D. Nonoxynol-9 fails to prevents STDs, but microbicide research continues. Lancet. 2002. 360(9338): p. 962-3.

38. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th Edition. World Health Organization 2010. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf. Consultado en julio 2012
39. WHO. Hormonal contraception and HIV. Technical statement. 16 February 2012. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2012/WHO_RHR_12.08_eng.pdf). Consultado en julio 2012
40. Curtis KM, Nanda K, Kapp N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS: a systematic review. AIDS 2009. 23 Suppl 1: S55-67.
41. Stringer EM, Kaseba C, Levy J, Sinkala M, Goldenberg RL, Chi BH, et al. A randomized trial of the intrauterine contraceptive device vs hormonal contraception in women who are infected with the human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol, 2007; 197: 144 e1-8.
42. Kancheva Landolt NT, Lakhonphon S, Ananworanich J. Contraception in HIV-positive female adolescents. AIDS Res Ther 2011; 8: p. 19.
43. Quinn SM, Schreiber CM. IUD use in HIV-positive women. Contraception 2011; 83: 99-101.

3. MANEJO DE LA MUJER GESTANTE

3.1. Diagnóstico de la infección por VIH en la gestación.

A fin de prevenir la TV del VIH es imprescindible que tanto las mujeres embarazadas como aquellas que planifiquen un embarazo conozcan su posible condición de infectadas por el VIH. Por ello ***es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH***. Este primer paso es básico para poder disminuir la TV (1;2). Así:

- La serología frente al VIH se debe indicar en la primera visita, tras ofrecerle una información adecuada al respecto, y ha de realizarse lo antes posible.
- Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se debe indicar, con carácter urgente, la realización de pruebas serológicas rápidas (3).
- Se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre de gestación puesto que la no asociación de la gestante con alguno de los factores de riesgo clásicos puede conducir a la detección de la infección tras el parto y a la transmisión vertical de la misma al neonato.
- En ***mujeres con prácticas de riesgo para la infección por el VIH durante la gestación***, especialmente si su pareja está infectada o tiene riesgo de estarlo, es importante educar a las pacientes en la adopción de medidas preventivas que disminuyan dicho riesgo. Además, se debe repetir la prueba al menos una vez cada trimestre. Si no es posible hacer este seguimiento, se indicará una **prueba rápida** antes del parto o un **test viral** para evitar un falso negativo de los tests de anticuerpos si la paciente se encontrara en periodo ventana

3.2. Información a la mujer.

En la práctica clínica se pueden encontrar tres grupos diferentes de embarazadas con infección por el VIH: las que conocían su infección antes de la gestación, las diagnosticadas como parte del cribado al inicio del embarazo y aquellas en las que el diagnóstico se realiza en fases avanzadas del embarazo o en el periparto.

3.2.1. Gestante con diagnóstico de VIH previo al embarazo

La mayoría de estas pacientes conoce tanto los aspectos generales y el tratamiento de la infección por el VIH como el riesgo de transmisión a sus parejas. Sin embargo, suele tener una información insuficiente respecto a los aspectos reproductivos y sobre las medidas para prevenir la TV.

En esta situación, es importante que el clínico pregunte a la mujer infectada por el VIH en edad de procrear por su deseo de embarazo (4) y, en lo posible, se planifique el mismo teniendo en cuenta los aspectos recogidos en este documento. En este sentido, muchos de los aspectos que describimos, serán ya conocidos por la mujer.

Así, los aspectos a resaltar serían los siguientes (5):

- El TAR es importante tanto para la salud de la mujer como para evitar la TV.
- La instauración del TAR depende esencialmente del estado inmunovirológico de la mujer y se regirá por las recomendaciones generales de tratamiento del adulto (6). En caso de no precisar tratamiento, éste se recomendará en general a partir del segundo trimestre de la gestación, con el fin exclusivo de prevenir la TV. En aquellos casos en que la carga viral sea elevada, debe considerase un inicio más precoz con los fármacos más seguros durante el embarazo.
- Las gestantes que ya reciben TAR en el momento de la concepción no deben suspenderlo si no es por indicación médica.
- El TAR, incluso con niveles bajos de CVP, disminuye la TV por lo que, la gestación es siempre una indicación absoluta para recibir ARV (7).
- Se hará especial énfasis en la necesidad de lograr una buena adherencia al TAR a fin de disminuir la CVP e impedir el desarrollo de resistencias.
- La embarazada debe conocer, tanto los aspectos beneficiosos del tratamiento (reducción de la CVP y por consiguiente del riesgo de TV) como las posibles repercusiones sobre el embarazo y, a largo plazo, sobre el recién nacido. No se ha demostrado que el uso del TAR durante el embarazo se asocie a una mayor frecuencia de malformaciones (8), a excepción del EFV que, a pesar de algunos datos contradictorios (9), está contraindicado en el primer trimestre.
- En caso de intolerancia, vómitos, efectos secundarios a los antirretrovirales, muy frecuentes durante el embarazo, es necesario recordar la recomendación general de suspender toda la medicación antirretroviral simultáneamente, para evitar el desarrollo de resistencias (6), con la salvedad de las pautas que llevan no nucleósidos, que precisan una suspensión “escalonada” (ver más adelante).

- Se debe recomendar a la paciente un estilo de vida adecuado (ejercicio, dieta…) así como suplementos de ácido fólico, yodo y hierro.

- La paciente debe reducir, en la medida de lo posible, el consumo de tabaco u otros tóxicos, y abstenerse, durante el embarazo, de tener relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas.

- La paciente no debe lactar a su hijo en el puerperio.

3.2.2. *Gestante con diagnóstico de VIH durante el embarazo*.

El diagnóstico de infección por el VIH conlleva siempre un gran impacto emocional. En la gestante se suma además, el temor a trasmitir el VIH a su hijo y la preocupación por su futuro. Por ello, sólo las pacientes con un test de confirmación del diagnóstico positivo al VIH deben ser informadas del mismo. La información debe ser facilitada por el obstetra y por el infectólogo al cual serán derivadas y se valorará la consulta con el/la pediatra la cual puede ayudar a disminuir la ansiedad de los padres.

Además, **ha de informarse a las pacientes de:**

- Aspectos generales de la infección por el VIH: agente causal, historia natural, vías de transmisión y medidas de prevención, tanto para prevenir la transmisión a terceras personas como para evitar la re-infección de la paciente por una cepa viral distinta.

- Seguimiento del embarazo: confirmar a la paciente que va a ser atendida por un equipo multidisciplinar compuesto, entre otros, por un infectólogo, un obstetra y un pediatra con experiencia en la infección por el VIH y, en caso de necesidad, por otros especialistas como trabajadores sociales, psicólogos o psiquiatras. También ha de saber que, en todo momento, se respetará la necesaria confidencialidad.

- La paciente debe ser informada de la necesidad de contactar con las parejas sexuales previas para que puedan someterse a los tests diagnósticos oportunos.

3.2.3. Gestante con infección por el VIH diagnosticada en fases avanzadas de la gestación o durante el parto.

En el momento actual, en nuestro medio, la mayoría de los niños infectados son hijos de madres no diagnosticadas o con un diagnóstico tardío de la infección.

Por ello:

- Toda gestante no controlada, o con serología no realizada o desconocida para el VIH, ha de ser adecuadamente informada sobre la conveniencia de realizarse un test rápido

para el VIH; si éste resulta positivo, será informada lo antes posible. En los casos en los que no se disponga de tiempo suficiente para realizar un test de confirmación, la paciente será informada del resultado positivo, así como de la posibilidad de que se trate de un falso positivo.

- Ante un test positivo al VIH se actuará con la mayor celeridad posible para disminuir el riesgo de TV (tal y como se detalla en el apartado 6.3. Parto y en el 7.2 Profilaxis del recién nacido), dados los efectos beneficiosos de la cesárea, de la administración de ZDV intravenosa intraparto, etc.

- Una vez producido el parto se completará la evaluación diagnóstica de la paciente, se programarán los controles médicos posteriores y se proporcionará apoyo psicosocial.

3.3. Valoración clínica y analítica: Aspectos generales.

Una atención integral a la mujer embarazada e infectada por el VIH exige una adecuada coordinación y comunicación entre, al menos, el infectólogo, el obstetra y el pediatra. Además, en determinados casos, puede ser necesario contar con la atención de un psiquiatra o psicólogo o psicólogo y brindar soporte social para facilitar el seguimiento (1).

El principio general deberá ser tratar adecuadamente a la madre. De hecho, una adecuada supresión de la replicación viral en la madre es, sin duda, la mejor medida para disminuir el riesgo de TV. El adecuado tratamiento de la madre incluye además de la TAR, otros elementos, relacionados con las necesidades concretas que puedan existir: acceso ágil a programas de metadona, profilaxis de infecciones oportunistas, etc… En este sentido, la evaluación inicial de la mujer embarazada infectada por el VIH ha de incluir, al menos, los siguientes aspectos:

- Si la paciente ya había sido diagnosticada de infección por el VIH, revisión de las enfermedades relacionadas con el VIH, recuentos pretéritos de CD4 y cargas virales anteriores.
- Situación inmunológica mediante la determinación de linfocitos CD4.
- Determinación de la carga viral actual.
- Serología de virus de hepatitis A, B y C, *Toxoplasma gondii* y *Treponema pallidum*. En algunas situaciones (por ejemplo, inmigrantes de algunos países

latinoamericanos) puede estar indicada la realización de otras serologías, como la de Chagas. y revisar las vacunaciones frente a sarampión y rubéola.

- Evaluación de la necesidad de profilaxis frente a las infecciones oportunistas, (Véase el Documento de Consenso GeSIDA-SPNS sobre profilaxis de infecciones oportunista: www.gesidaseimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyrc200803_ProfilaxisIO-GeSIDA-PNS-EIMC2008.pdf.)
- Evaluación del status de vacunación de la paciente, con atención particular a la hepatitis A, hepatitis B, gripe y vacuna antineumocócica.
- Historia previa y actual del TAR, con especial énfasis en los problemas de adherencia al tratamiento.
- Determinación de la edad gestacional.
- Necesidades de soporte (social, psiquiátrico, metadona,..).
- Test de resistencias a antirretrovirales. En el caso de diagnosticarse la infección por el VIH durante el embarazo puede ser muy útil para optimizar la terapia. Igualmente, es útil en la paciente con fracaso virológico (ver más adelante). Sin embargo, este test de resistencias no está indicado en la paciente estable que recibe tratamiento y que tiene una CVP indetectable. Si existen tests de resistencia previos, deben consignarse sus resultados.
- HLA-B*5701, tanto si se plantea el uso de abacavir de forma inicial como si no.
- Recuento completo y diferencial, tests de función hepática y renal
- En la Tabla 3 se recogen los aspectos clave en el seguimiento clínico de la mujer embrazada infectada por VIH.

RECOMENDACIONES

1. La determinación del número de CD4 deberá realizarse en la visita inicial y al menos una vez por trimestre (**B-III**).
2. Se recomienda la realización de un test de resistencia en las siguientes situaciones: gestantes sin TAR actual con PCR por encima del límite habitual de detección de resistencias (>500-1000 copias/mL) (**A-III**), en el caso de gestantes que reciben TAR, pero en las que la supresión viral es subóptima, o se ha detectado un rebote de la carga viral (**A-II**). También se recomienda que, cuando se inicia un tratamiento de forma empírica sin tener el resultado del test de resistencias, el tratamiento deberá adecuarse al resultado cuando éste se conozca (**B-III**).
3. La determinación de la carga viral deberá hacerse en la primera visita **(A-I)**, a las 2-4 semanas de iniciado el tratamiento o de un cambio de tratamiento **(B-I**), mensualmente hasta que sea indetectable y al menos trimestralmente a partir de entonces **(B-III).** También se recomienda realizar una determinación de la carga viral entre las 34-36 semanas para establecer la vía de parto **(A-III**) más adecuada para cada paciente.

3.4. Control de la gestación

La asistencia y tratamiento de las gestantes infectadas por el VIH es un imperativo ético-médico. El seguimiento de estas pacientes ha de ser multidisciplinar (obstétrico, clínico, inmunológico, virológico y psicosocial) y basarse en el control de los parámetros analíticos relativos a la infección por el VIH, la vigilancia de los efectos secundarios del TAR, en el control del embarazo (además de los controles prenatales que recomienda la SEGO para la gestación normal, valoración nutricional materna, evaluación de posibles infecciones oportunistas, evaluación psicológica, etc..) y en la vigilancia del bienestar fetal. Asimismo, se debe asesorar a la paciente en conductas que disminuyan la transmisión vertical (reducir el consumo de tabaco u otros tóxicos que pueden alterar los tejidos placentarios y aumentan riesgo de transmisión vertical, evitar relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas, aconsejar la lactancia artificial...)

En países con acceso universal al TAR y con alta cobertura del control prenatal, tanto la gestación como los embarazos repetidos no alteran la evolución clínica ni inmunológica ni virológica de la enfermedad (10). Sin embargo, la infección por el VIH

y/o su tratamiento sí pueden alterar la evolución del embarazo. Así, algunos estudios muestran una mayor tasa de prematuridad, un mayor retraso del crecimiento y una mayor tasa de muertes fetales en gestantes infectadas por el VIH (11). Asimismo, el TAR se ha relacionado en algún estudio con una mayor incidencia de preeclampsia (12).

3.4.1. Control obstétrico y complicaciones asociadas a la gestación.

La anemia en mujeres embarazadas con infección por el VIH se asocia a un riesgo aumentado de resultado adverso perinatal y de transmisión vertical. Por lo que es importante corregir la causa subyacente (13).

La incidencia de náuseas y vómitos puede estar aumentada en pacientes con TAR, por lo que se debe ajustar la toma de antirretrovirales para evitar que coincida con estos episodios. Se darán recomendaciones para evitar una mala adherencia al TAR por intolerancia digestiva. (14).

Las mujeres infectadas por el VIH tienen un riesgo aumentado de aborto espontáneo que se asocia directamente con el estadio de la enfermedad e inversamente con el número de CD4 y el tiempo de progresión de la infección (15).

El TAR, obviando los ya conocidos como teratogénicos, no parece asociarse a una mayor tasa de malformaciones en los fetos ni a una variación en la frecuencia de aparición de las mismas. (16).

Ante síntomas propios de preeclampsia, colestasis del embarazo u otras disfunciones hepáticas, se ha de descartar que se trate de efectos adversos asociados a la medicación.

Algunos estudios han asociado el uso de IP con el incremento en la incidencia de diabetes gestacional (17,18). En cambio otros concluyen que no incrementan el riesgo de intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina en gestantes. (19,20).

Distintos estudios realizados antes de la introducción del TAR mostraban un incremento de los malos resultados obstétricos en mujeres infectadas por el VIH (prematuridad, recién nacidos de bajo peso y retraso del crecimiento). Así, el metanálisis realizado por Broklehurst en 1998 (21), basado en estudios realizados en países en vías de desarrollo, mostraba un OR de 3,91 para muerte intrauterina, de 1,7 para retraso de crecimiento intrauterino, de 2,09 para bajo peso y de 1,83 para prematuridad. Otro estudio realizado en EEUU muestra resultados similares (22). En el estudio de Lambert (23), por el contrario, no parece que la tasa de retraso de

crecimiento, bajo peso y número de prematuros se asocie a factores diferentes en las mujeres infectadas por el VIH que en la población general. Tampoco encuentra asociación entre el estado inmunitario materno, carga viral materna y malos resultados obstétricos en mujeres tratadas con antirretrovirales, mayoritariamente con ZDV en monoterapia.

La introducción del TAR, se asocia en estudios europeos a un incremento de la prematuridad. La cohorte suiza (24), describe un aumento de la prematuridad en mujeres tratadas con TAR tanto si éste incluye inhibidores de la proteasa (IP) como si no (OR 2,7 y 2,3 respectivamente). El Grupo Colaborativo Europeo a su vez, también encuentra asociación entre prematuridad y TAR, aún después de ajustarlo por número de CD4 y uso de drogas ilegales. El mismo grupo, en un estudio reciente, encuentra una mayor asociación con prematuridad grave (<34 semanas) cuando el tratamiento se inicia antes del embarazo siendo el OR igual a 4,41(25). Las cohortes americanas, sin embargo, no encuentran diferencia entre las mujeres tratadas con ZDV sola y las tratadas con TAR (estudio PACTG 185). En cambio, un estudio de cohortes en Norteamérica que comparaba monoterapia, terapia combinada con y sin IP, encontró asociación entre TAR y prematuridad pero sólo en los regímenes que contenían IP(26) A pesar de todo ello, otro estudio realizado en Atlanta concluyó que la proporción de nacidos con bajo peso o prematuros descendió durante la era de aumento de TAR(27) En el caso de España, no se encontró relación entre la prematuridad y los regímenes que contenían IP (28).

El Grupo Colaborativo Europeo, encuentra que la preeclampsia es la complicación del embarazo más frecuentemente observada en mujeres con TAR; igualmente, encuentra un aumento de la tasa de fetos muertos (29). Por el contrario, otro trabajo encuentra un descenso del número de muertes intrauterinas en mujeres tratadas con antirretrovirales (30).

Antes de la era TAR, en mujeres no tratadas, la preeclampsia era una patología muy poco frecuente. En un estudio realizado en Sudáfrica no se observó ningún efecto de la infección por el VIH sobre la incidencia de preeclampsia (31). Otro estudio realizado en Brasil muestra un descenso de la tasa de preeclampsia en mujeres tratadas con ARV (32).

Estudios realizados en nuestro ámbito muestran un incremento de las tasas de preeclampsia en mujeres tratadas con ARV. Así, en un trabajo (33) se describe un descenso de la incidencia en mujeres infectadas no tratadas y un incremento, hasta valores similares a la población general, en mujeres tratadas con ARV. El descenso en

la época de pretratamiento se atribuye a un déficit de la respuesta inmune provocada por la propia enfermedad y el incremento, en la época de tratamiento, a la restitución de la misma. En otro trabajo realizado en nuestro medio (12), se encuentra también una tasa disminuida en mujeres no tratadas (0% en mujeres VIH frente a un 2.8% en la población general) y un incremento de muertes fetales (6,1%) y preeclampsia (10,9%) en mujeres en TAR, encontrando que el TAR previo al embarazo fue un factor de riesgo independiente (OR 5,6 CI 95% 1,7-18.1; p=0.004).

Ante la falta de más estudios que aclaren las causas de muerte intrauterina y el desarrollo de preeclampsia en estas mujeres, el embarazo requiere de una estrecha vigilancia que permita un diagnóstico temprano de las alteraciones hipertensivas y del bienestar fetal. Estos controles se realizarán ecográficamente (controles seriados de crecimiento y Doppler fetal) y también mediante monitorización fetal.

Como ya se ha comentado, estas gestantes pueden presentar, además, otros problemas de salud (tabaquismo, enolismo, escaso incremento ponderal...), patologías médicas (coinfección por el VHC, infecciones de transmisión sexual -algunos estudios han sugerido que la infección materna por VHS-2 está asociada a un incremento del riesgo de transmisión vertical intraparto (34), displasia cervical y cáncer de cuello uterino, tuberculosis (35) o necesitar de otros tratamientos (psicofármacos, por ejemplo) que pueden complicar la gestación y obligan, independientemente de la infección por el VIH, a realizar un control más exhaustivo. Por todos estos factores, estas gestantes pueden tener un mayor riesgo de presentar patologías obstétricas como rotura prematura de membranas, parto prematuro y retraso de crecimiento intrauterino.

3.4.2. Complicaciones del TAR.

Se debe vigilar la aparición de posibles efectos secundarios del TAR, investigar dificultad en la adherencia y valoración de posibles resistencias al tratamiento. (2)

3.4.3. Valoración psicosocial

Es conveniente una primera aproximación a la esfera psicosocial de la paciente y su entorno (apoyo familiar y social) para valorar la necesidad de remitirla o no al psicólogo y/o a la asistente social. Se valorarán las posibilidades de cuidado futuro de la descendencia.

Por otro lado, tenemos que recomendar y animar a la paciente a que comunique a su pareja el estado de seropositividad, si es que ésta lo desconoce. De igual modo, se ha de informar sobre la posibilidad de transmisión del VIH si la pareja

es serodiscordante o tiene un patrón virológico distinto. Recomendar, si la paciente tiene actividad sexual, el uso de métodos de barrera.

RECOMENDACIONES
1. En toda mujer embarazada con infección por el VIH se recomienda en la primera visita realizar una determinación de la carga viral del VIH en plasma **(A-I)** y un recuento de linfocitos CD4 **(A-I).** Durante el seguimiento se realizará una determinación de CD4 trimestralmente **(B-III).** Se recomienda realizar una carga viral durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, ésta última lo más cercana al parto **(A-I).**
2. Se deberá realizar una ecografía para determinar edad gestacional **(A-II)**.
3. En caso que fuera necesario realizar una amniocentesis, se deberán ofrecer las condiciones óptimas (tratamiento ARV efectivo, carga viral indetectable y no paso transplacentario). **(B-III)**
4. Se recomienda la realización de un cribado de malformaciones especialmente en aquellas mujeres que hubieran estado en tratamiento previo con fármacos antiretrovirales con posibles efectos teratogénicos tales como el efavirenz. **(B-III)**
5. Se hará un seguimiento minucioso durante la gestación para identificar las posibles complicaciones secundarias a la terapia antirretroviral .**(A-III)**
6. En mujeres con CD4<200 cel/mm3 se iniciará profilaxis de infecciones oportunistas valorando los posibles efectos secundarios de los fármacos a utilizar para las mismas **(A-II).**

Tabla 3. Control de la gestación en la mujer infectada por el VIH.

1. Primera visita

1. Información obstétrica e infectológica en la que se detallará a la paciente las implicaciones de la infección VIH durante la gestación.
2. Anamnesis completa (tabaco, abuso sustancias, vacunas (2), parejas sexuales)
3. Exploración clínica general y obstétrica: peso, talla y tensión arterial.
4. Realización de citología cérvico vaginal.
5. Descartar infecciones de transmisión sexual. Cribado de infecciones genitales, incluyendo vaginosis bacteriana. Según resultados y/o otros factores de riesgo valorar su repetición en la semana 28.
6. Determinar el estadio clínico de la infección por el VIH.
7. Historia de uso de ARV, anterior o actual. Si indicado (36), test de resistencias para elegir combinación de drogas ARV
8. Determinaciones analíticas generales de la gestación:

   Grupo sanguíneo y Rh. Hemograma y bioquímica para descartar toxicidad por antirretrovirales. Serologías: HBsAg, lúes, toxoplasma y rubéola. Urocultivo.
9. Determinación analíticas específicas: VHC.
10. Estudios específicos de la infección por el VIH:

    Determinación de la carga viral del VIH en plasma.

    Recuento de linfocitos CD4.
11. Ecografía: determinación de la edad gestacional (37)
12. Test de cribado de anomalías cromosómicas.

2. Visitas sucesivas

1. Valoración de las pruebas anteriores.
2. Respetar, después del asesoramiento adecuado, la decisión de la mujer de seguir o no con el embarazo, y de tomar o no antirretrovirales.
3. Iniciar el tratamiento adecuado, según las recomendaciones generales para adulto infectado e individuales para la gestante, considerando el potencial impacto para el feto y el recién nacido.
4. Búsqueda de las posibles complicaciones originadas en función de los efectos secundarios de la terapia ARV recibida.
5. Ofrecer las condiciones óptimas (tratamiento ARV efectivo, carga viral indetectable y no paso transplacentario) para la realización de la amniocentesis en el caso de que fuera precisa.
6. Control de la carga viral plasmática (Ver Capítulo 4.2. Valoración clínica y analítica)
7. Recuento de CD4 trimestral durante la gestación.
8. Profilaxis de las infecciones oportunistas si los CD4<200 cel/mm3.
9. Cribado de malformaciones: sobre todo ante el uso regímenes que hubieran incluido efavirenz.
10. Control del bienestar fetal:

    Ecografía y Doppler fetal periódico, cada 4-6 semanas, a partir de la 20ª semana.

    Registro cardiotocográfico a partir de la semana 36-37 y en los casos de alteración del

Estudio Doppler, de bajo peso para la edad gestacional o cuando se considere preciso.

11. Controles seriados de proteinuria, tensión arterial y peso maternos.

3.5. Diagnóstico prenatal y técnicas invasivas

3.5.1. Diagnóstico de cromosomopatías

3.5.1.1 Cribado combinado bioquímico-ecográfico.

Se realiza para la determinación del riesgo de tener un feto con anomalías cromosómicas del tipo trisomía 18 y 21 o bien defectos del tubo neural (mielomeningocele) a tener especialmente en cuenta en mujeres que recibieran EFV en el primer trimestre (38).

El cribado bioquímico tradicional consistía en la determinación en sangre materna de marcadores séricos (BhCG y AFP -Alfafeto proteína-) en el 2º trimestre (semana 14-15 de gestación, comprobada ecográficamente), teniendo en cuenta la edad de la paciente, el peso en ese momento y si es gestación única o gemelar.

Estos marcadores séricos se ven influenciados por enfermedades maternas como la diabetes u otras que afectan el sistema inmunitario. Así, en las mujeres infectadas por el VIH tienen una tasa de cribados positivos superior a la población general, apreciándose alteraciones en algunos de ellos, tanto por la carga viral, la propia inmunodeficiencia o por la ingesta de determinados fármacos, Los múltiplos de la mediana de la hCG y AFP son más elevados en gestantes VIH; aquellas con linfocitos CD4 más bajos tienen una tasa mayor de falsos positivos en éstos test de cribado, ya que el valor de la hCG está relacionado de forma inversamente proporcional con la cifra de CD4 mientras que la AFP se relaciona directamente proporcional con la carga viral. Por otra parte la AFP parece afectarse por los inhibidores de la proteasa, las gestantes tratadas con estos fármacos tienen múltiplos de la mediana más bajos que las tratadas con otros agentes; aunque los datos de los diferentes estudios son contradictorios (39,40).

Por todo esto no parece que la realización de un test de cribado exclusivamente bioquímico sea la mejor indicación en las gestantes infectados por el VIH por lo que siempre que sea posible se ha de realizar un cribado combinado bioquímico/ecográfico (41).

Este cribado puede realizarse en dos momentos:

(a) En el primer trimestre (de elección): determinación de marcadores séricos: PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) y subunidad B de la GCH (free BhCG)

en la semana 10 y evaluación ecográfica de la translucencia nucal en las semanas 12-13. Todo ello teniendo en cuenta la edad materna además de otros factores (gestación única/múltiple, raza, tabaquismo, etc...)

(b) En segundo trimestre (14-15 semanas). Consiste tanto en la determinación en sangre materna de los marcadores séricos antes mencionados como en la búsqueda de los marcadores ecográficos como el hueso nasal. Generalmente reservado a las pacientes en las que no se ha podido realizar el cribado del primer trimestre por no haber llegado a tiempo. Se ha de asumir una menor sensibilidad de la prueba y una posible mayor tasa de falsos positivos.

Puesto que los resultados para la detección de cromosomopatías son mucho mejores con los test combinados, estos son de elección en las gestantes con infección por el VIH. El cribado bioquímico-ecográfico del primer trimestre presenta una sensibilidad, del 88% para la trisomía 21 y del 75% para la trisomía 18 y solo un 3,3% de falsos positivos.

Como conclusión deben ofrecerse estas técnicas a todas las gestantes con infección por VIH en el 1º trimestre y si no fuera posible, en el 2º trimestre.

3.5.1.2 Determinación del cariotipo fetal mediante biopsia corial/amniocentesis.

La biopsia corial se realiza en las semanas 12-13 de gestación, mientras que la amniocentesis se lleva a cabo a partir de la semana 15, por lo general.

Ambas técnicas pueden ofrecerse a aquellas gestantes con infección por el VIH con carga viral menor de 50 copias/ml y con las mismas indicaciones que las VIH negativas, con los siguientes condicionantes:

- Estar bajo tratamiento antirretroviral. Además, dado que el inicio del TAR se inicia, o se reintroduce, alrededor de la semana 12 de gestación, excepto si la paciente estaba previamente tratada y no lo ha interrumpido, Hay que tener en cuenta que, en algunas publicaciones, señalan que la biopsia corial tiene un riesgo mayor de transmisión vertical, se recomienda la amniocentesis como procedimiento de elección. Ha de evitarse la realización de una biopsia corial salvo en casos muy señalados por lo comentado, un mayor riesgo teórico, y por la mayor experiencia con la amniocentesis que ha demostrado ser una técnica bastante segura bajo estas condiciones
- Ha de evitarse, también, el paso transplacentario con el fin de no producir hemorragias que puedan favorecer la infección fetal.

En las gestantes con carga viral mayor o igual a 1.000 copias/mL están contraindicadas estas técnicas.

En las gestantes con cargas virales entre 50 y 1.000 copias/mL se debe considerar la posibilidad de retrasar la amniocentesis hasta que la carga viral sea indetectable. En estos casos el protocolo de tratamiento debe incluir agentes terapéuticos que crucen de forma óptima la placenta. Puesto que los inhibidores de la proteasa lo hacen de forma muy limitada se puede valorar la adición de una dosis única de 200 mg de NVP, si no forma parte del tratamiento antirretroviral.

3.5.2. Cordocentesis/amniocentesis tardía/ cirugía fetal

En determinadas circunstancias puede considerarse necesario realizar una amniocentesis o cordocentesis en el 2º ó 3º trimestre de la gestación, como método diagnóstico de algunas anomalías y patologías fetales (cromosomopatías, infección fetal, anemia fetal, etc.…), para comprobar la madurez pulmonar fetal, descartar la presencia de una corioamnionitis o bien como método de tratamiento (transfusión fetal intraútero) e incluso puede plantearse la realización de técnicas de cirugía fetal (electrocoagulación de las anastomosis de los vasos placentarios en las transfusiones gemelo-gemelo, etc…). Al no existir estudios concluyentes que evalúen el riesgo específico en estas situaciones, ha de realizarse una valoración muy detallada del riesgo/beneficio y en caso de necesidad realizar el procedimiento bajo un TAR optimizado. Teóricamente, la amniocentesis diagnóstica tardía presentaría un riesgo relativamente bajo pero, la indicación de otras técnicas tales como la cordocentesis y la cirugía fetal, cualquiera que sea la carga viral, debe ser muy restrictiva, ya que el riesgo de transmisión al feto puede ser alto al poder producirse hemorragias durante su ejecución (42).

RECOMENDACIONES

1. Dadas las posibles alteraciones en los marcadores séricos de cromosomopatìas en las gestantes con infección por VIH (provocadas por la disminución en las cifras de linfocitos CD4+, la carga viral o la medicación antirretroviral) se recomienda el cribado combinado bioquímico-ecográfico del primer trimestre (**B-II**).
2. En caso de que se precise realizar algún procedimiento invasivo durante el embarazo (amniocentesis, cirugía fetal, etc…) se recomienda valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio y realizarlo bajo tratamiento antirretroviral optimizado y con carga viral indetectable. (**A-III**).

Referencias

1. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, de Jose MI, Domingo P et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 314-35.
2. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Sep. 14, 2011. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf. Consultado el 21/02/2012, 1-207. 2011.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rapid HIV-1 antibody testing during labor and delivery for women of unknown HIV status: a practical guide and model protocol. 2004.
4. Finocchario-Kessler S, Dariotis JK, Sweat MD, Trent ME, Keller JM, Hafeez Q et al. Do HIV-infected women want to discuss reproductive plans with providers, and are those conversations occurring? AIDS Patient Care STDS 2010; 24: 317-323.
5. Jamieson DJ, Clark J, Kourtis AP, Taylor AW, Lampe MA, Fowler MG et al. Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States. Am J Obstet Gynecol 2007; 197(3 Suppl):S26-S32.
6. Panel de Expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de Consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2011) Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29(3): 209-103.
7. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). Clin Infect Dis 2010; 50(4):585-596.

8. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989 - 31 Jan 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center. 2011.
9. Ford N, Mofenson L, Kranzer K, Medu L, Frigati L, Mills EJ et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. AIDS 2010; 24(10):1461-1470.
10. Minkoff H, Hershow R, Watts DH, Frederick M, Cheng I, Tuomala R et al. The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 552-559.
11. European Collaborative Study,.Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. AIDS 2000; 14(18):2913-2920.
12. Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M; Palacio M, de Lazzari E et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. AIDS 2006; 20 (1):59-66.
13. Mehta S, Manji KP, Young AM, Brown ER, Chasela C, Taha TE et al. Nutritional indicators of adverse pregnancy outcomes and mother-to-child transmission of HIV among HIV-infected women. Am J Clin Nutr 2008; 87:1639-49.
14. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. HIV Medicine 2008; 9: 452–502
15. Ross A, Van der PL, Lubega R, Mayanja BN, Shafer LA, Whitworth J. HIV-1 disease progression and fertility: the incidence of recognized pregnancy and pregnancy outcome in Uganda. AIDS 2004; 18: 799-804.
16. European Collaborative Study. Does highly active antirretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV infected women? J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 40: 116-118.
17. Gonzalez-Tome MI, Ramos J, Solis I, Muñoz E, Guillen S, Almeda J et al. Gestational Diabetes and ART in pregnant HIV-1-infected women. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 2005, Boston, MA [Abstract 68]
18. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H et al Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. AIDS 2005; 19: 795–799.
19. Tang JH, Sheffield JS, Grimes J, McElweee B, Roberts SW, Laibv V t al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 107: 1115–1119.
20. Hitti J, Andersen J, McComsey G, Liu T, Melvin A, Smith L et al. Protease inhibitor based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. Am J Obstetr Gynecol 2007; 196: 331e1-7.
21. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. Br J Obstet Gynaecol. 1998 Aug;105 (8):836-48.
22. Ellis J, Williams H, Graves W, Lindsay MK. Human immunodeficiency virus infection is a risk factor for adverse perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 903-906.
23. Lambert JS, Watts DH, Mofenson L, Stiehm ER, Harris DR, Bethel J et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team. AIDS 2000; 14:1389-99.
24. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss

HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. AIDS 1998; 12(18):F241-F247.
25. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. AIDS 2004; 18: 2337-2339.
26. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth?J Infect Dis. 2006; 193: 1195-201.
27. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG. Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004. Pediatrics.2007; 119: e900-6.
28. González-Tome MI, Cuadrado I, Muñoz E, Prieto L, Soto B, Fraile B et al. For the Spanish cohort of HIV mother to child transmission. Madrid. Spain. Risk factors of preterm delivery and low birth weight in a multicenter cohort of HIV-infected pregnant women. Abstract 744, CROI 2011.
29. European Collaborative Study. Pregnancy-related changes in the longer-term management of HIV-infected women in Europe. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 111: 3-8.
30. Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38: 449-473.
31. Frank KA, Buchmann EJ, Schackis RC. Does human immunodeficiency virus infection protect against preeclampsia-eclampsia? Obstet Gynecol 2004; 104: 238-242.
32. Mattar R, Amed AM, Lindsey PC, Sass N, Daher S. Preeclampsia and HIV infection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 117: 240-241.
33. Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH, de Ruiter A, McG Thom SA, Hughes AD et al. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. Lancet 2002; 360(9340):1152-1154.
34. Cowan FM, Humphrey JH, Ntozini R, Mutasa K, Morrow R, Iliff P Maternal Herpes simplex virus type 2 infection, syphilis and risk of intra-partum transmission of HIV-1: results of a case control study. AIDS. 2008; 22: 193-201.
35. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Institutes of Health, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.. MMWR Recomm Rep 2009; 58 (RR-4):1-207.
36. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1-161.
37. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Consultado el 25/2/2012
38. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy. Obstet Gynecol 2009; 113 (2 Pt 1): 451-61.
39. Spencer K. First and second trimester markers of fetal aneuploidy in pregnant women with HIV infection. Fetal Diagn Ther 2011; 29 (2): 135-8.

40. Savvidou MD, Samuel I, Syngelaki A, Poulton M, Nicolaides KH. First-trimester markers of aneuploidy in women positive for HIV. BJOG. 2011; 118: 844-8.
41. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of HIV in Pregnancy. Green Top Guideline nº 39. June 2010.
42. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. HIV Medicine 2012; 13 (Suppl. 2): 87–157.

4. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO.

4.1. Bases teóricas

La terapia antirretroviral ha sido el factor de mayor impacto en la prevención de la TV del VIH. El objetivo principal del TAR en la gestante infectada por el VIH, es prevenir la TV, preservando la salud de la madre y el hijo, y evitando la aparición de resistencias que limiten futuras opciones terapéuticas (1;2).

El riesgo de transmisión se relaciona estrechamente con el número de linfocitos CD4 y la carga viral plasmática (CVP), especialmente en el último trimestre del embarazo y periparto. El factor materno más importante asociado al riesgo de TV es la CVP(3;4), por lo que el objetivo principal del TAR es mantener la CVP indetectable durante la gestación. El empleo de ARV de baja barrera genética, como lamivudina (3TC) o nevirapina (NVP), puede ocasionar la aparición frecuente de mutaciones de resistencia, tal como se documenta en el estudio HIVNET 012 (5) y en otros estudios en los que se emplearon estos fármacos en monoterapia o en dosis única (6). Por otra parte, la interrupción de TAR conteniendo NVP al inicio de la gestación o en el puerperio, por su larga vida media puede conllevar riesgo de monoterapia encubierta y aparición de resistencias (7),a diferencia de las pautas triples.

4.2. Eficacia del TAR en el embarazo

En el año 1994, el estudio PACTG 076 demostró que la administración de ZDV en monoterapia a gestantes infectadas por el VIH asintomáticas, durante el embarazo, parto y al recién nacido era capaz de reducir la TV cerca del 70% (8).

En el estudio PACTG 316(9) y en otros estudios prospectivos controlados, el empleo del TAR durante el embarazo consiguió tasas de TV muy bajas, llegando a ser inferiores al 0,1% en pacientes con CVP < 50 copias(10). Existen, además, múltiples estudios observacionales que avalan la eficacia y la seguridad del TAR en la gestante infectada. El riesgo de desarrollo de resistencias es también mucho menor con el TAR que cuando se emplea monoterapia o terapia doble. En todos estos estudios se basan las siguientes recomendaciones:

RECOMENDACIONES
1. El objetivo principal del TAR durante la gestación es mantener la carga viral indetectable **(A-II).** 2. El TAR está indicado en todas las gestantes independientemente del número de linfocitos CD4 y de la CVP **(A-I).** 3. El tratamiento de elección en el embarazo es el TAR con independencia de la necesidad o no de tratamiento en la mujer. **(A-II).** 4. Se desaconseja la dosis única de NVP en monoterapia, en el parto **(A-II).** 5. En caso de interrupción del TAR, durante la gestación o después del parto, cuando se compone de dos ITIAN y NVP, la administración de NVP se interrumpirá 7 días antes, (se desconoce la duración óptima del intervalo) **(B-II).** 6. En las pautas triples con IP todos los fármacos deben interrumpirse a la vez. **(A-II).** 7. La elección de los fármacos concretos se basará en el estudio de resistencias, en la seguridad de los fármacos y en su facilidad de cumplimiento **(A-II).** 8. La adherencia al TAR debe ser una prioridad en la embarazada **(A-II)**

4.3. Utilización de fármacos antirretrovirales en el embarazo

Los criterios para el uso de fármacos ARV en la mujer embarazada difieren respecto a las recomendaciones válidas para el adulto, ya que debe considerarse la seguridad de la madre y del niño. Se emplearán los fármacos en los que se dispone de mayor experiencia como ZDV, que debe formar parte del TAR siempre que sea posible (es decir, excepto si existe resistencia documentada o intolerancia al mismo) Deben evitarse los fármacos potencialmente teratógenos como EFV (Tabla 4). Aunque el TAR con EFV, está considerado de primera elección en el tratamiento de la infección VIH del adulto, no debe indicarse tratamiento con EFV en mujeres en edad fértil sin garantías de anticoncepción eficaz. Son situaciones de riesgo la adolescencia y mujeres pertenecientes a colectivos de inmigrantes con problemas de comprensión por barrera idiomática. Un caso especial lo constituye la mujer infectada por VIH tratada con EFV que es consciente de que está embarazada pasados ya 5-6 semanas

desde la concepción: un metanálisis reciente (11) sugiere (si bien es cierto que con algunas limitaciones metodológicas: los propios autores definen lo estudios en los que basan el metanálisis de calidad "moderada"; la mayoría de estudios no incluyen las muertes fetales, ni los abortos espontáneos o inducidos,…) que el riesgo relativo de presentar defectos de nacimiento en niños expuestos a EFV durante el primer trimestre es similar al de no expuestos (RR 0,85; IC 95%: 0,61-1,20), lo que asociado a que uno de los factores de riesgo de fracaso virológico en el tercer trimestre es la modificación del tratamiento durante el embarazo (12), hace que pueda considerarse la opción de continuar con el fármaco.

La combinación de NVP con ZDV+3TC se ha considerado de primera línea en el TAR de la embarazada y es generalmente bien tolerada. No obstante, se ha descrito un incremento del riesgo de toxicidad hepática grave en mujeres con CD4 > 250 cels/mm al inicio de tratamiento (13).

La combinación de tenofovir y emtricitabina (TDF+FTC), se emplea con éxito en pautas de profilaxis pre y post-exposición al VIH en el adulto. En el estudio OCTANE la pauta TDF + FTC+ LPV/r fue la de mayor eficacia en gestantes previamente expuestas a dosis única de NVP(14). No obstante, su nefrotoxicidad y acción sobre la mineralización ósea desaconsejan el uso de tenofovir en el embarazo como primera opción, por los riesgos potenciales en el feto. Una excepción son los casos de coinfección con VHB, en que los ITI de elección son la combinación TDF + FTC ó 3TC.

Aunque se dispone de una amplia experiencia con nelfinavir en embarazo, la mayor eficacia de las pautas con IP potenciado con ritonavir (RTV) en el adulto, desaconsejan la utilización de nelfinavir como primera elección, al disponerse ya de más datos de otros IPs potenciados con ritonavir. En este sentido, en un estudio africano lopinavir/r en combinación con ZDV + 3TC se mostró superior a abacavir y a un grupo control observacional con nevirapina aunque con tasas de transmisión muy bajas en los tres grupos de TAR (15). Un problema en la utilización de los IPs es que, dadas las especificidades farmacocinéticas de la gestación, puede producirse una disminución de los niveles de los inhibidores de proteasa a lo largo del embarazo y especialmente en el tercer trimestre (16). Aunque a menudo no se acompaña de fracaso virológico, se recomienda monitorizar los niveles de fármaco para evaluar la necesidad de aumentar la dosis (600/150mg), o, si no se dispone de la técnica, considerar aumentar la dosis del mismo. En cualquier caso, no es un tema completamente dilucidado, ya que algun trabajo en mujeres caucásicas sugiere que no hay diferencias significativas en los niveles de LPV/r entre mujeres en el tercer trimestre de embarazo y mujeres no embarazadas (17). En los últimos años han

aparecido también datos que sugieren la potencial utilidad de atazanavir/r, darunavir/r e incluso raltegravir. Así, atazanavir/r (tanto a dosis de 300/100 como a dosis de 400/100 mg) es igualmente eficaz y seguro durante el embarazo (18). Cuando se acompaña de tenofovir en lugar de ZDV, es imprescindible utilizar la dosis de 400/100 mg en el segundo y tercer trimestre, dada la interacción existente entre TDF y ATV/r y las especificidades farmacocinéticas de la gestación (19). Darunavir/r administrado qd presenta un perfil farmacocinético favorable (20) y se ha comunicado su utilidad, asociado a etravirina y, a veces, a raltegravir, en mujeres embarazadas que albergan virus con mutaciones de resistencia a fármacos clásicos (21). Además de la potencial utilidad de raltegravir en mujeres embarazadas con virus resistentes a fármacos de primera línea línea (21), se ha sugerido que, dado el buen paso transplacentario (22) y la rápida caída que produce en la la carga viral podría ser útil también en pacientes que se diagnostican tarde y que llegan a la semana 38 del embarazo con niveles elevados de carga viral (23), aunque los datos disponibles se circunscriben (en embarazo), casi exclusivamente, a una pequeña serie de casos (24).

En la tabla 5 se recogen los diferentes ensayos clínicos que avalan las indicaciones de la utilización de antirretrovirales en el embarazo.

4.4. Recomendaciones específicas de manejo del TAR en la gestación y post-parto

La mayoría de los casos de TV del VIH se producen durante el parto y/o en las últimas semanas de gestación. A pesar de ello, se ha comunicado un pequeño número de casos de transmisión durante las primeras semanas de gestación. Por otra parte, el desarrollo embrionario finaliza en torno a las 10-12 semanas y después de este período la posibilidad de eventuales efectos teratógenos disminuye. En la tabla 6 se recogen las recomendaciones de actuación durante el embarazo en función de diferentes escenarios de presentación. En la tabla 7 se recoge el balance eficacia/seguridad de los distintos fármacos antirretrovirales y, por tanto, su posicionamiento para su utilización en el embarazo. Las recomendaciones concretas de utilización de fármacos en el embarazo son las siguientes.

RECOMENDACIONES

1. Los beneficios obtenidos con el tratamiento en la madre y el hijo superan a los riesgos potenciales de su uso en el embarazo (**A-I**).
2. ZDV debe incluirse en el TAR, siempre que sea posible (**A-I**).
3. El tratamiento de elección es el compuesto por dos análogos de nucleósido más un inhibidor de la proteasa potenciado. (**A-I**)
4. Las combinación de ITIAN + IP de elección en embarazo es ZDV + 3TC+LPV/r (**A-II**). Otras combinaciones con un nivel aceptable de evidencia científica son ZDV + 3TC + ATV/r **(B-II);** TDF + FTC + ATV/r a dosis de 400/100) **(B-II).** La combinación. ABC + 3TC es también una combinación de nucleósidos aceptable **(C-II).** La combinación TDF + FTC está especialmente indicada en pacientes coinfectadas por VHB. Si hubiera resistencias que comprometan la eficacia de LPV/r y ATV/r, DRV/r es una alternativa como tercer fármaco si el virus es sensible **(B-II).**
5. Nevirapina como tercer fármaco en pacientes naïve sólo puede utilizarse en gestantes con recuentos de CD4 inferiores a 250/µl. y debe vigilarse estrechamente su potencial hepatotoxicidad especialmente en las pacientes con hepatitis crónica por VHC y VHB (**B-II**).
6. No se debe utilizar la combinación D4T + DDI por su toxicidad **(A-II).** No se recomienda la utilización del efavirenz **(A-II)** ni de los fármacos con los que se tiene escasa experiencia (**A-III**). Únicamente podrá considerarse mantener EFV en aquellos casos en que el diagnóstico del embarazo se haya hecho pasadas más de 6 semanas, en una mujer en tratamiento con EFV **(B-II).**
7. Si la gestante ya estaba en TAR, se recomienda no suspenderlo en el primer trimestre, pero sí sustituir los fármacos con potencial teratogenicidad como efavirenz **(A-II),** especialmente si el diagnóstico de embarazo se hace antes de la 6ª semana de gestación) y, siempre que sea posible, de aquellos de los que se dispone de experiencia **(A-III).** En situaciones de resistencia a fármacos de primera línea y tras una valoración individualizada, raltegravir, darunavir/r y etravirina**,** podrían ser utilizados **(C-II, C-III).**
8. No se recomienda tenofovir como primera elección por su nefrotoxicidad y efectos sobre el metabolismo óseo excepto en caso de ser necesario por fracaso o en

pacientes coinfectadas por VHB (**B-III)**.

9. Los cambios en el TAR durante la gestación se basarán en la seguridad, efectos adversos y eficacia (**A-III).**

Tabla 4. Fármacos antirretrovirales y embarazo

Antirretrovirales Categoria FDA	Toxicidad potencial en la gestación	Comentarios
ITIAN ZDV C D4T C DDI B ABC C 3TC C FTC B	Mielotoxicidad Toxicidad mitocondrial Reac. hipersensibilidad	ZDV de amplia experiencia, su uso es seguro en el embarazo Con la combinación D4T + DDI incremento del riesgo de muerte materna por acidosis láctica y fallo hepático. ABC reacción de hipersensibilidad potencialmente grave en presencia de mutación HLA B5701
ITIANt TDF B	Nefrotoxicidad Alt metabolismo P/Ca	Desaconsejado por el riesgo de nefrotoxicidad y alteraciones óseas en el feto
ITINN EFV D NVP B ETRV B	Alteraciones S.N.C. Hepatotoxicidad	EFV contraindicado por riesgo de anencefalia y defectos del tubo neural en primates y humanos en ell primer trimestre de la gestación (especialmente en las 6 primeras semanas). NVP amplia experiencia en su empleo durante la gestación. Riesgo de hepatotoxicidad grave con CD4 > 250 cel/mm3, especialmente en coinfección por VHB y VHC .Este efecto adversono sería extrapolable en mujeres que ya estaban en TARGA con NVP al inicio de la gestación y/o que han tomado NVP previamente. Experiencia anecdótica con ETRV
Inhibidores Proteasa Nelfinavir B Ritonavir B Lopinavir C Saquinavir B Atazanavir B Darunavir C Fosamprenavir C Tripanavir C	Hiperglucemia Riesgo de prematuridad	Nelfinavir amplia experiencia en Embarazo, Atazanavir. Riesgo de aumento de hiperbilirrubinemia neonatal, aunque parece poco relevante en estudios realizados en embarazadas. Saquinavir y Lopinavir bien tolerados en en embarazo Potencial utilidad de DRV/r, con datos escasos

Inhibidores de la fusión Enfuvirtide B		Datos escasos en gestación
Inhibidores de la integrasa Raltegravir C		Datos escasos en gestación, aunque buen paso de barrera transpacentaria y algunos datos en combinación con DRv/r en embarazo
Inhibidores de CCR5 Maraviroc B		Datos escasos en gestación

Tabla 5. TAR en gestación y prevención de la transmisión vertical

Estudio	TAR en Embarazo/ Semana de inicio	TAR Intra-parto	TAR Post-parto	Transmisión Vertical / Eficacia
PACTG076(8)	ZDV v.s. placebo 14 s	ZDV e.v.	ZDV 6 semanas neonato	ZDV 8,3% v.s. Placebo 25,5% (Eficacia 68% a los 18 meses)
PETRA(24)	1.ZDV + 3TC v.s placebo 3 placebo 36 s.	1.ZDV+3TC v.s 2 ZDV +3TC 3 Placebo	1.ZDV +3TC 2 ZDV +3TC 3 ZDV +3TC 1 semana madre/niño	(1) 5,7% v.s (2) 8,9% (3) 14,2% placebo:15,3% (Eficacia 63%, 42% 0% vs placebo a las 6 semanas)
HIVNET 012(5)		NVP dosis única v.s ZDV oral	NVP dosis única primeras72 h. vs ZDV 1 semana neonato	NVP 11,8% v.s ZDV 20% (Eficacia 42% a las 8 semanas
PACTG 316(9)	23% ZDV monoterapia 77% ZDV en combinación doble/triple	NVP dosis única vs placebo + ZDV e.v.	NVP dosis única Primeras 72 h + ZDV neonato Madre mismo TAR	NVP 1,4% v.s Placebo 1,6% Tasas de TV Muy bajas Atribuibles al TAR en embarazo
Mma Bana Botswana(15)	ZDV+3TC+ABC v.s ZDV +3TC +LPV/r 26 s. (CD4 > 200 cels)	NVP dosis única + ZDV Neonato	ZDV 4 semanas Neonato ZDV+3TC+ABC v.s ZDV +3TC +LPV/r Madre	ZDV+3TC+ABC 2,1% v.s. ZDV+3TC+LPV/r 0,4%

Tabla 6. Manejo de TAR en gestación, en distintas situaciones

	Semana de inicio del TAR	Farmacos ARV	Comentarios*
Gestante naïve Sin indicación de TAR	A partir de las 12-14 semanas[1]	IP/r + 2 ITIAN o bien NVP + 2 ITIAN (si CD4<250 cels/mm^3)	En caso de interrupción de TAR compuesto por NVP + 2 ITIAN por toxicidad o después del parto, la NVP se interrumpirá 7 días antes, que 2 ITIAN[2] En caso de interrupción de TAR con I.P + 2 ITIAN , se interrumpirán todos los fármacos a la vez
Gestante naive con indicación de TAR	Inicio lo más precoz posible	IP/r + 2 ITIAN o bien NVP + 2 ITIAN (si CD4<250 cels/mm^3)	En caso de cambio de TAR compuesto por NVP + 2 ITIAN durante la gestación debida a toxicidad o intolerancia, mantener los 2 ITIAN y añadir I.P a los 7 dias
Gestante en TAR	Mantener TAR, Si la gestante interrumpió el TAR reiniciar a las 12-14 s[1].	Sustituir fármacos teratogénicos (EFV) Evitar combinaciones con riesgo elevado de toxicidad (D4T+DDI) o menor eficacia (3 ITIAN) Si está con NVP ,mantener aunque CD4>250 cels /mm3	En pautas de TAR con LPV/ r, considerar determinar niveles de I.P, especialmente en 3º trimestre si la técnica está disponible o valorar suplementar dosis[3] . Si ATV/r se acompaña de TDF, aumentar dosis de ATV a 400 en 2º y tercer trimestre
Gestante con indicación de TAR y antecedentes de abandono de TAR	Inicio lo más precoz posible	Pauta A.R según estudio de resistencias y TAR previos. Si antecedente de hepatitis B, mantener 3TC o considerar TDF+FTC.	Utilizar como primera opción los ARV con mayor experiencia siempre que sea posible. Utilizar ZDV en el TAR siempre que sea posible
Gestante con primo-Infección por VIH	Inicio en el momento del diagnóstico	Triple terapia con IP. Ajustar en cuanto se conozca el genotipo	Si el diagnóstico es en tercer trimestre, programar cesárea electiva
Mujer en TAR que desea quedar embarazada	Evitar pautas TAR con EFV		Insistiir en la adherencia y en mantener la CV indetectable previa al embarazo

[1]En mujeres con carga viral elevada o con indicación de TAR por salud materna, debe considerarse inciar lo más precozmente posible, siempre que se comience con fármacos seguros y queno haya una hipermesis gravídica incontrolable.

[2]Para minimizar la aparición de resistencias a ITINN al suspender el TAR despues del parto, algunos expertos recomiendan seguir con 2 ITIAN y añadir IP a los 7 dias y suspender el TAR a las 4 semanas dada la larga vida media de la NVP.

[3]Se puede producir disminución de niveles terapeuticos en 3er trimestre de embarazo en gestantes con LPV/r y ATZ/r. Para más información ver texto.

*Se recomienda ZDV como parte del TAR en embarazo y ZDV en parto y neonato según protocolo ACTG 076.

Tabla 7. Recomendaciones de uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo

	Recomendados	Alternativos*	No recomendados (salvo que no haya otra alternativa)	Contra-indicados
ITIAN e ITIANt	Zidovudina (ZDV) Lamivudina(3TC)	Abacavir (ABC)[1] Tenofovir (TDF)[2] Emtricitabina (FTC)	Didanosina (DDI) Estavudina (D4T)	D4T+DDI[3]
ITINN	Nevirapina (NVP)[4] CD4 < 250 cel/µl		Etravirina	Efavirenz (EFV)[5]
IP	Lopinavir/r (LPV/RTV) 400/100 Atazanavir/r (ATV/RTV)[5][6] 300[7]/100 c/24 h	Darunavir/r 800/100 c/24 h Saquinavir/ r (SQV/RTV) 1000/100 12h	Fosamprenavir/r (FVP/RTV) Tipranavir/r (TPV/RTV)	
Inhibidores de la Fusión			Enfuvirtide (T-20)	
Inhibidores de la Integrasa		Raltegravir (RAL) 400 c/12 h.		

*Usar cuando no puedan utilizarse los fármacos de 1ª elección.

[1]Si HLA-B 5701 es negativo, aunque con pequeño riesgo de hipersensibilidad.

[2]Riesgo potencial de alteraciones renales y óseas y alteraciones del metabolismo calcio-fósforo tanto en animales como en pacientes VIH. No se recomienda como primera elección, aunque debe considerarse para el tratamiento de la hepatitis B si los beneficios son superiores al riesgo.

[3]Riesgo de acidosis láctica grave.

[4] Mayor riesgo de hepatotoxicidad en gestantes coinfectadas por VHC, VHB o linfocitos CD4> 250 cel/mm3.

[5] Categoría D, teratógeno.Ver texto si el diagnóstico de embarazo se hace a partir de 6ª semana y la paciente ya estaba en tratamiento con EFV

[6] Hiperbilirrubinemia, riesgo potencial de kernicterus. En adultos se ha descrito un aumento de la bilirrubina no conjugada con el uso de este fármaco. Sin embargo, en una pequeña serie de 40 gestantes tratadas con este fármaco no se ha descrito una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia en los neonatos con respecto a la población general.

[7] Cuando se acompaña de tenofovir en lugar de ZDV, es imprescindible utilizar la dosis de 400/100 en el segundo y tercer trimestre, dadas la interacción existente entre TDF y ATV/r y las especificidades farmacocinéticas de la gestación

.

Referencias

1. [Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update January 2007)]. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007; 25(1):32-53.
2. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Sep. 14, 2011. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf. Consulta: 21/09/2011, 1-207. 2011.
3. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med 1999; 341(6):394-402.
4. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. J Infect Dis 2001; 183(4):539-45.
5. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M 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(9387):859-868.
6. Larbalestier N, Mullen J, O'Shea S, Cottam F, Sabin CA, Chrystie IL et al. Drug resistance is uncommon in pregnant women with low viral loads taking zidovudine monotherapy to prevent perinatal HIV transmission. AIDS 2003; 17(18):2665-2667.
7. Fox Z, Phillips A, Cohen C, Neuhaus J, Baxter J, Emery S et al. Viral resuppression and detection of drug resistance following interruption of a suppressive non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen. AIDS 2008; 22(17):2279-2289.
8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ 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(18):1173-80.
9. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. Jama 2002; 288(2):189-198.
10. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. AIDS 2008; 22(8):973-981.
11. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. AIDS. Nov 28 2011;25(18):2301-2304va

12. Floridia M, Ravizza M, Pinnetti C, Tibald C, Buccer A, Anzidei G, et al. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. HIV Clin Trials. Nov-Dec 2010;11(6):303-311
13. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 35(5):538-539.
14. Ciaranello AL, Lockman S, Freedberg KA, Hughes M, Chu J, Currier J et al. First-line antiretroviral therapy after single-dose nevirapine exposure in South Africa: a cost-effectiveness analysis of the OCTANE trial. AIDS 2011; 25(4):479-492.
15. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. N Engl J Med 2010; 362(24):2282-2294.
16. Best BM, Stek AM, Mirochnick M, Hu C, Li H, Burchett SK et al. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr 2010; 54(4):381-388.
17. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, Vandeloise E, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIVinfected pregnant women. HIV Med. 2011 Oct;12(9):570-9.
18. Mirochnick M,Best BM, Stek AM, Capparelli EV, Hu C, Burchett SK, et al. Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr. Apr 15 2011;56(5):412-419.
19. Ivanovic J, Bellagamba R, Nicastri E, Signore F, Vallone C, Tempestilli M, et al. Use of darunavir/ritonavir once daily in treatment-naive pregnant woman: pharmacokinetics, compartmental exposure, efficacy and safety. AIDS. Apr 24 2010;24 (7):1083-1084.
20. Jaworsky D, Thompson C, Yudin MH, Bitnun A, Brophy J, Samson L, et al. Use of newer antiretroviral agents, darunavir and etravirine with or without raltegravir, in pregnancy: a report of two cases. Antivir Ther. 2010;15(4):677-680.
21. McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, Sharland M, Holt DW, Cormack I, et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. AIDS. Sep 24 2010;24(15):2416-2418.
22. Pinnetti C, Baroncelli S, Villani P, Fantoni M, Tozzi V, De Luca A, et al. Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy. J Antimicrob Chemother. Sep 2010;65(9):2050-2052
23. Taylor N, Touzeau V, Geit M, Gisinger M, Egle A, Greil R, et al. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. Int J STD AIDS. Jun 2011;22(6):358-360
24. Petra Study Team. 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(9313):1178-1186.

5. PATOLOGÍA OBSTÉTRICA Y MANEJO INTRAPARTO

La transmisión vertical del VIH se relaciona con un mecanismo multifactorial, mediado por las microtransfusiones sanguíneas producidas durante las contracciones uterinas, o por el ascenso del virus a través de las secreciones vaginales después de la rotura de las membranas y su absorción por el trato digestivo del feto. Aunque existen pocas evidencias del manejo de estas patologías en las pacientes tratadas con TAR, a continuación expondremos las recomendaciones específicas complementarias a las generales, comunes a las pacientes no infectadas por el VIH.

5.1. Patología obstétrica

5.1.1 Amenaza de parto prematuro (APP)

El parto prematuro (PP) es el que acontece entre las semanas 22 y 37 de gestación, siendo este el factor aislado más importante de mortalidad neonatal y causante del 85% de las complicaciones perinatales. La etiología es multifactorial (edad materna, bajo nivel socioeconómico, mal control gestacional, patología placentaria, factores cérvico vaginales, reproducción asistida, estrés, tabaquismo, consumo de drogas etc...). La prevención de la APP debe enfocarse en procurar eliminar dichos factores desencadenantes, alcanzando un buen control durante la gestación y reduciendo, o eliminando, el consumo de tóxicos.

Parece haber una asociación entre PP e infección por el VIH (18% vs. 9% en controles) relacionada, entre otros factores, con el deterioro del estado inmunológico materno (CD4 <500 cel/mm^3), por la administración de TAR preconcepcional o durante el primer trimestre (1). Algunos autores también lo relacionan con el uso de inhibidores de la proteasa (IP) (2). Además, el PP es un factor de riesgo para la transmisión perinatal del virus: Una carga viral (CV) materna <400 c/ml pero en un parto que ocurría antes de las 34 semanas se asoció a un incremento de 8 veces en el riesgo de transmisión respecto al parto a término. (3)

El tratamiento principal de la APP en las pacientes VIH, al igual que en las pacientes no VIH, es hospitalario y se resume en la tabla 8.

* El RCOG (5) y la SEGO afirman que el atosiban y el nifedipino son los preferibles, ya que tienen una eficacia útero inhibidora parecida, si bien el nifedipino no tiene licencia para su uso como tocolítico, aunque se tiene una amplia experiencia con su utilización.

Si las contracciones uterinas son regulares durante la amenaza de parto prematuro, aunque las modificaciones cervicales sean mínimas, se administrará ZDV I.V. (a las

mismas dosis que intraparto) junto al tratamiento tocolítico hasta la estabilización del cuadro y, generalmente, hasta un máximo de 24-48 horas por la posible toxicidad de las dosis altas de ZDV. Además, las pacientes bajo TAR habrán de continuarlo, y las que no lo recibieran, deben iniciarlo.

En caso de fracaso del tratamiento tocolítico se terminará el parto por vía vaginal o cesárea dependiendo de la CVP y las condiciones obstétricas.

RECOMENDACIONES
1. Si las contracciones uterinas son regulares durante la amenaza de parto prematuro, aunque las modificaciones cervicales sean mínimas, se administrará ZDV I.V. (a las mismas dosis que intraparto) junto al tratamiento tocolítico. Además, las pacientes bajo TAR habrán de continuarlo, y las que no lo recibieran, deben iniciarlo (**B-III**).
2. En caso de fracaso del tratamiento tocolítico se terminará el parto por vía vaginal o mediante cesárea dependiendo de la CV y de las condiciones obstétricas (**B-III**).

5.1.2. Rotura prematura de membranas.

La rotura prematura de membranas (RPM) se define como la rotura de las membranas amnióticas antes del inicio del trabajo de parto. La RPM pretérmino (RPMP), se asocia con un aumento significativo de la morbi-mortalidad neonatal, debido principalmente a infección prenatal (amnionitis 13-60%), compresión del cordón umbilical y/o deformidades esqueléticas (debidas al oligohidramnios). El riesgo de complicaciones aumenta con la disminución de la edad gestacional.

Se ha observado un incremento en la transmisión materno-fetal del virus cuando la duración de la RPM es superior a 4-6h, especialmente si se acompaña de un trabajo de parto superior a 5h (5). Sin embargo, en la actualidad, este riesgo se ve reducido gracias al TAR y a la obtención de CVP maternas indetectables. Así, recientemente, un estudio (6) (realizado sobre 717 mujeres) ha venido a afirmar que la duración de la RPM no tiene influencia, globalmente, en las mujeres que han recibido tto ARV en el embarazo (TV si < 4 horas 1% y si >4 h 1.9%, p 0.4) pero, especialmente, en mujeres con < 1000 copias en el momento del parto, no identificándose en este grupo (439 mujeres en total) ningún caso de TV, incluso con hasta 25 h de RPM.

El tratamiento de la RPM en la gestante seropositiva dependerá de la edad gestacional (EG), de la CV materna y del TAR recibido y la posible evidencia de infección aguda (corioamnionitis) según se muestra en la tabla 9.

5.1.3 Metrorragia del tercer trimestre

El sangrado vaginal en pacientes seropositivas durante el tercer trimestre de la gestación, como consecuencia de una placenta previa, abruptio placentae (DPPNI), vasa previa, etc, puede ir acompañado de un aumento del riesgo de la transmisión materno fetal. No hay una clara evidencia de qué decisión tomar con respecto a la terminación de la gestación y forma de parto, ya que el riesgo de la madre y el feto ante la perdida sanguínea hay que valorarlo contra el riesgo de la transmisión perinatal y la prematuridad severa.

En general, se han de administrar corticoides si la gestación es ≤ 34 semanas. Estas pacientes continuarán con su TAR y se podría utilizar tocolisis, en casos concretos, para disminuir ó cesar las contracciones que pueden promover la separación placentaria y el sangrado vaginal.

Manejo:

- Si no cesa la hemorragia se practicará una cesárea urgente.
- Si cesa la hemorragia: manejo expectante hasta la semana 37-38 (la vía del parto estará en función de la patología subyacente y de las características de la infección por el VIH en la madre, como en los demás casos.

5.2. Manejo intraparto.

No cabe duda que el periodo de mayor riesgo de transmisión vertical del VIH es el momento del parto. Los factores de riesgo de mayor impacto son la CVP y en las secreciones cérvico-vaginales, el estadio de la enfermedad, la duración de la rotura de membranas y del trabajo de parto, el TAR recibido y la vía del parto. Aunque existe una correlación entre la CVP y en las secreciones cérvico-vaginales, en algunas ocasiones puede ser mayor en el tracto genital, lo que podría explicar, en parte, el 0,1-0,4% de transmisión vertical encontrado en mujeres con CVP indetectable, TAR y parto por vía vaginal (7). Por todo ello la forma de parto debe ser consensuada con la madre y un equipo multidisciplinar formado por obstetra, neonatólogo, e infectólogo, tras determinación de la CVP en la semana 36, para comentar los riesgos y ventajas de las distintas modalidades.

RECOMENDACIONES

5.2.1 Recomendaciones sobre la elección de la vía de parto:	
CESAREA ELECTIVA (SEM 38)	**PARTO VAGINAL**
CV plasmática materna desconocida (**A-II**) o > 1000* c/ml (**B-II**)	CV materna indetectable (**B-II**)
No TAR o monoterapia con AZT durante el embarazo o pautas antirretroviral distinta a la triple terapia (**A-II**)	TAR (triple terapia) durante el embarazo (**B-II**)
Deseo de la paciente, no acepta parto vaginal (**C-III**)	Buen control gestacional (**B-III**)
Se valorará realizar cesárea si ante necesidad de inducir el parto con prontitud (por RPM o sospecha de sufrimiento fetal, por ejemplo) las circunstancias son desfavorables para un parto vaginal (p.e índice de Bishop ≤ 4, macrosomía fetal, etc). Si son otras las indicaciones de la inducción (por ejemplo, ante gestaciones cronológicamente prolongadas), se puede proceder de la forma habitual (maduración cervical previa con prostaglandinas, administración de oxitócicos con bolsa íntegra, etc.) (**C-III**)	Inducción si Bishop favorable (**B-III**)
*En el grupo de pacientes que habiendo recibido TAR durante el embarazo la carga viral permanece en valores detectables (entre 50 y 1.000 copias cerca del momento del parto) aunque es inferior a 1.000 c/ml, no está claro el beneficio de la cesárea electiva respecto a la transmisión del virus, por tanto, es necesario individualizar los casos explicando los riesgos asociados a la cirugía frente a los potenciales beneficios, llegando a una decisión consensuada entre obstetra y madre (**B-III**).	

5.2.2. Recomendaciones respecto a la cesárea electiva

1. Cuando la indicación de la cesárea electiva es la infección por el VIH se debe programar en la semana 38, para evitar el distress respiratorio neonatal (SDR) (8) y que la paciente inicie el tratamiento espontáneo. (**B-II**). Si la cesárea electiva es por indicación obstétrica, exclusivamente (por ejemplo, presentación podálica) se puede programar en la semana 39.
2. En caso de iniciar trabajo de parto o RPM antes de la fecha en que estaba prevista la cesárea, se debe permitir un parto vaginal si la progresión del parto es rápida o realizar una cesárea urgente cuando se prevé un trabajo de parto largo (**C-III**).
3. Administrar antibiótico iv profiláctico durante la cesárea (**A-II**)

5.2.3 Recomendaciones respecto al parto por vía vaginal

1. En aquellas pacientes infectadas por el VIH en las que se decida permitir un parto por vía vaginal debemos ser cuidadosos en el manejo, para no incrementar el riesgo de transmisión del virus (9) (**B-III**)
2. Se permite el uso de oxitocina para acelerar el trabajo de parto (**B-III**)
3. Se debe evitar la ruptura artificial de las membranas (**B-II**).
4. Se deben evitar procedimientos invasivos para monitorizar el bienestar fetal como el electrodo interno o la determinación de pH de calota fetal (**B-III**).

La instrumentación del parto (fórceps o ventosa) y la episiotomía se deben realizar circunstancias muy seleccionadas (**B-III**).

5.2.4. Recomendaciones de TAR intraparto

1. El tratamiento intraparto recomendado por haber demostrado mayor eficacia en la reducción de la tasa de transmisión vertical del virus es la ZDV IV., independientemente del tratamiento que llevara previamente la paciente **(A-I)**

Dosis: 2 mg/kg de peso durante 1 h seguido de ZDV a dosis de 1 mg/kg de peso/hora hasta finalizar el parto (en caso de cesárea se debe iniciar, idealmente, entre 2 y 3 h antes).

2. No se debe suspender el TAR oral durante el parto **(B-III),** excepto en las pacientes

tratadas con estavudina durante el embarazo, que deben interrumpirla durante el tratamiento con ZDV **(A-I).**

3. En algunos casos de pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral durante el embarazo, o que habiéndolo recibido durante poco tiempo, presentan cargas virales muy elevadas cerca de la fecha de parto, se puede asociar Nevirapina (NVP) oral al menos 2 horas antes del parto, a la ZDV IV, especialmente cuando la vía de parto sea la vaginal **(C-II).** En este contexto se puede valorar también la adición de raltegravir, dado su rápido paso placentario, a dosis de 600 mg/12 horas, aunque la experiencia con este fármaco es escasa **(C-III).**

4. Este tratamiento no se recomienda en pacientes que sí han recibido antirretrovirales durante el embarazo aunque permanezcan con carga viral > 1.000 c/ml **(A-II*)*.**

5. En caso de administrar NVP intraparto, el tratamiento postparto materno debe incluir ZDV/lamivudina 7 días para prevenir la aparición de resistencias a NVP **(A-II)**.

6. En pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la proteasa que presentan hemorragia postparto se debe tratar con prostaglandinas, oxitocina o misoprostol. Debemos evitar el uso de ergóticos (por riesgo a excesiva respuesta vasoconstrictora), en caso necesario se usará la menor dosis y el menor tiempo posible **(C-III).**

5.2.5 Recomendaciones en las distintas situaciones clínicas.

5.2.5.1 Gestante en la que se desconoce serología de VIH y que se presenta con rotura de membranas o en trabajo de parto en la semana 36 ó más (Ver Algoritmo de diagnóstico y manejo intraparto)

- Realización de test rápido de VIH.
- Si es positivo, iniciar tratamiento IV con zidovudina, administrar una dosis unica de NVP de 200 mg al menos 2 horas antes del parto y practicar cesárea.
- Confirmar la serología de VIH lo antes posible.

5.2.5.2 Gestante con infección por el VIH conocida, de 36 semanas o más, que no ha recibido tratamiento antirretroviral y en la que se desconoce su carga viral y recuento de linfocitos CD4

- Se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral al tiempo que se solicitan las determinaciones de carga viral y CD4.

- Cesárea electiva en la semana 38, bajo tratamiento IV con Zidovudina que se debe iniciar entre 2 y 3 horas antes de la cirugía y hasta el corte del cordón umbilical. Valorar la adición de NVP si carga viral alta.

5.2.5.3 Gestante con infección por el VIH en TAR combinado pero con carga viral igual o mayor a 1.000 copias, en la semana 36:

- Continuar el tratamiento ya que está respondiendo con disminución de su CVP pero dado que todavía no se han alcanzado niveles indetectables, se recomienda cesárea electiva en la semana 38, bajo tratamiento IV con Zidovudina, como en el caso anterior.

5.2.5.4 Gestante con infección por el VIH en TAR combinado con carga viral indetectable en la semana 36.

- En estos casos no se ha comprobado que la cesárea electiva mejore el riesgo de transmisión vertical al feto (1% o menor) frente al parto vaginal aumentando sin embargo los riesgos maternos; por tanto se recomienda este último, salvo otras indicaciones obstétricas.

5.2.5.5 Gestante con infección por el VIH en la que se ha decidido previamente cesárea electiva que se presenta con rotura de membranas en la semana 37 ó más o bien en trabajo de parto:

- Iniciar Zidovudina IV
- El modo de parto debe decidirse de forma individualizada valorando el tiempo de rotura de la bolsa, la progresión del parto, la carga viral y si está en tratamiento antirretroviral adecuado.

Tabla 8. Tratamiento de la amenaza de parto prematuro (APP)

Grupo	Indicación	Fármacos
Corticoides	Favorecer la madurez pulmonar en gestaciones ≤34sem	**Betametasona** Dexametasona
Antibióticos	Profilaxis EGB o tratamiento de infección específica	**Penicilina** Ampicilina Clindamicina
Tocolíticos*	Prolongar gestación al menos 48 h	**Atosibán** **Nifedipino** Ritodrine Indometacina

Tabla 9. Manejo de la RPM pretérmino según la edad gestacional

EG	Implicaciones-Recomendaciones	Tratamiento
≤ 22 sem	Gran riesgo morbi-mortalidad fetal y morbilidad materna	Valorar ofrecer IVE (1)
23-27 sem	Tto conservador (riesgo de secuelas graves 61.5% sem 23 y 10% sem 28) Parto si infección o sospecha de pérdida de bienestar fetal (SPBF). En esta situación la elección de la via del parto estará en relación con las condiciones obstétricas, Dado el mayor riesgo de TV en pretérminos se considerará la realización de una cesárea (4).	Corticoides y AB (2) TAR Administración de tocolisis controvertida
28-33 sem (3)	Tto conservador excepto si amnionitis o SPBF o trabajo de parto. Valorar finalizar la gestación en pacientes no tratadas o CV elevadas. En esta situación el parto sera mediante cesárea (4).	TAR Corticoides y ATB (2) No tocolisis
≥34 sem	Finalizar gestación según CV y Bishop (5) Con TAR y CV baja no hay evidencia de que la cesárea reduzca el riesgo de transmisión	ATB? (6) Ver apartado 5.2 manejo intraparto

(1) A la hora de ofrecer la IVE se tendrá en cuenta las posibilidades de cada caso concreto en alcanzar el límite de la viabilidad fetal (generalmente alrededor de la semana 24 de gestación) así como los deseos de los padres. En estas situaciones, el papel del neonatólogo a la hora de informar a los padres del pronóstico neonatal es fundamental.

(2) Existen distintas pautas antibióticas como profilaxis de la corioamnionitis en la RPM pretérmino:

Ampicilina 2gr iv c/6hrs + Eritromicina 250 mgr IV /6h, durante 48h, seguido de Amoxicilina

250 mg oral c/8h + Eritromicina 500 mg oral c/8h durante 5 días

Ampicilina 2 g IV de bolo inicial y luego 1 g/ 6 horas IV + Azitromicina: 500 mg/dia IV (en dosis unica/dia) durante 7 días
Eritromicina 250mg oral c/8hrs durante 10 días.

Azitromicina oral 500 mg 1er dia seguido de 250 mg/24 horas durante 6 días.

Ampicilina 1g/6h + Gentamicina 80mg/8h IV durante 5 días (en RPM< 34sem).

Amoxicilina-clavulánico 1g/6h (si RPM > 34 sem)

En caso de alergia a la penicilina, se administra Clindamicina 900mg/8hrs o Azitromicina: 500 mg/dia (en dosis unica/dia) - 7 dias

(3) En gestaciones de más de 30 semanas se puede considerar finalizar la gestación puesto que las complicaciones derivadas de la prematuridad pueden ser asumibles. Para ello se tendrá en cuenta el curso del embarazo, tiempo de tratamiento antirretroviral durante el embarazo, evolución de la carga viral, cuidados neonatológicos disponibles y deseo de los padres.
(4) Existe un mayor riesgo de TV en gestaciones pretérmino y la cesárea podría tener un efecto beneficioso, si bien esto no ha sido demostrado en gestaciones bajo tto ARV y con carga viral baja (inferior a 1000 copias). En estas circunstancias es recomendable, en la medida de las posibilidades, consultar con un obstetra con experiencia en la infección materna por VIH pues son varios los factores a tener en cuenta: momento del diagnostico, trayectoria del tratamiento antirretroviral, etc., además de los aspectos obstétricos: test de Bishop, compromiso fetomaterno, coexistencia de otras patologías, etc. En >34 semanas la indicación es parto vaginal si no hay contraindicaciones bajo inducción inmediata como se indica en el texto

(5) En >34 semanas la indicación es inducir el parto vaginal, si no hay contraindicaciones, procediendo a la misma de forma inmediata. Según el valor de la carga viral plasmática y la puntuación de Bishop se decidirá finalizar el parto mediante cesárea o inducción. En caso de elegir esta última se procederá a la misma de forma inmediata, sin esperar (como suele ser la conducta habitual en las gestantes seronegativas) al inicio del parto espontáneo.
(6) No está claro el valor de la administración de profilaxis antibiótica durante la inducción del parto vaginal por RPM en gestantes seropositivas, en ausencia de indicación de la misma (colonización por EGB, fiebre intraparto, etc..)

Referencias

1. Mirpuri J, Jain L. Issues of Prematurity and HIV Infection. Clin Perinatol 2010; 37: 887-905.
2. Ehsanipoor RM, Major CA. Herpes Simplex and HIV Infections and Preterm PROM. Clin Obstet Gynecol 2011; 54 (2): 330-360.

3. European Collaborative Study. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother –to-child transmission:changing practices in western Europe. HIV medicine 2010; 11: 368-378
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm Labour, Tocolytic Drugs. Green Top Guideline nº 1B February 2011
5. Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V. Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. Int J Gynecol Obstet 2003; 82:1 7-23.
6. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combinationantiretroviral therapy. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 482.e1-5.
7. Townsend C, Cortina-Borja M, de Ruiter A, Lyall H, Peckman C et al. Very low risk of mother-to-child transmission (MTCT) in women on HAART who achieve viral suppression: data from de United Kingdom and Ireland, 2000-2006. 15th conference on retroviruses and opportunistic Infections, Boston, MA, USA 3-6th February 2008. [Abstract 653]
8. Livingston EG, Hua Y, Patel K, Brogly SB, Tuomala R, Scott GB et al. Model of delivery and infants respiratory morbidity among infants born to HIV-infected women. Obstet Gynecol 2010; 116: 335-342.
9. Boer K, Nellen JF, Patel D, Timmermans S, Tempelman C, Wibaut M et al.The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective higly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. Br J Obstet Gynaecol 2007; 114: 148-155.

6. CONTROL DEL PUERPERIO. DEPRESIÓN PUERPERAL. CONTINUIDAD DEL CONTROL DE LA INFECCIÓN POR EL VIH.

El puerperio es el proceso fisiológico que en la mujer sigue al parto hasta la aparición de la primera menstruación. Aunque, por tanto, su duración es variable y, por lo general, prolongada hasta un mínimo de 40 días, los primeros periodos requieren una atención por parte del personal sanitario por la posibilidad de aparición de diversas complicaciones, principalmente hemorrágicas e infecciosas. Por ello, existen distintos protocolos de seguimiento del mismo en la población general (1). En la gestante seropositiva puede ser necesaria una atención especial. Por un lado, las complicaciones obstétricas, particularmente la infección puerperal, pueden estar aumentadas en estas pacientes, sobre todo en las que el parto se produjo mediante cesárea (2, 3) o bien en aquellas en las que la infección por el VIH presentaba un estadio avanzado (4), siendo éste el principal motivo que ha conducido a la administración profiláctica de antibióticos durante la cesárea en las gestantes con infección por el VIH.

Por otro lado, se ha de prestar especial cuidado a la atención de la infección por el VIH, así como a los aspectos sociales, psicológicos y de continuidad del control médico, tanto ginecológico como inmunológico, de estas pacientes.

6.1. Control del puerperio

6.1.1. Medidas generales.

En el control del puerperio podemos diferenciar, por una parte, los cuidados generales que se facilitan a todas las pacientes, independientemente de su estado serológico y que se recogen en los protocolos antes comentados (1) y las medidas de control de la infección por el VIH. En el primer caso tendríamos, por ejemplo: vigilancia del sangrado genital y de la involución uterina, constantes vitales, cuidado de la herida, etc.

Además, en la gestante seropositiva se recomienda:

1. Control analítico: hemograma y bioquímica con perfil hepático. Por el mayor riesgo de anemia y alteraciones analíticas por los efectos deletéreos del tratamiento antirretroviral. En la práctica clínica habitual no se obtienen determinaciones analíticas de forma generalizada en la población de puérperas sanas.

2. Valorar la administración de profilaxis antitrombótica. Se ha observado un aumento de las complicaciones trombóticas en la infección por el VIH y también en el periodo postparto (5) estando su incidencia aumentada hasta tres meses después del parto. Aunque en algunos centros se administra profilaxis de forma amplia en la población general, sobre todo en el caso de parto mediante cesárea, esta medida ha de ser individualizada. Por ello, en las puérperas con infección por el VIH se recomienda valorar dicha opción.
3. Proceder a la inhibición de la lactancia materna por la contraindicación de la misma en la infección por el VIH.

6.1.2. Control de la infección por el VIH

En este apartado podemos diferenciar, claramente, dos poblaciones de pacientes. Por un lado, aquellas mujeres con un buen control de la infección por el VIH durante el embarazo y parto. En ellas, no es imprescindible realizar una evaluación inmunológica y virológica de forma inmediata en el puerperio, toda vez que se hayan seguido los protocolos de vigilancia analítica durante el embarazo. Sí es muy importante asegurar la continuidad de la atención a la infección por el VIH como se comentará más adelante.

El segundo grupo de pacientes es el compuesto por las mujeres diagnosticadas al final del embarazo, durante el parto, o en el postparto inmediato. En ellas ha de realizarse una evaluación completa que incluya:

- Determinación analítica completa: recuento de CD4+, carga viral y test de resistencias.
- Historia de la infección por el VIH, modo de adquisición, tiempo de evolución y posibles enfermedades asociadas.
- Evaluación exhaustiva del TAR profiláctico de la transmisión vertical que haya sido administrado, si ha podido ser el caso y posibles interacciones. Se ha de planificar cuidadosamente el tratamiento antirretroviral inicial con el objeto de que no se desarrollen resistencias que puedan perjudicar las opciones futuras de tratamiento de la paciente.
- En este caso es de suma importancia asegurar la continuidad de los cuidados médicos, como luego se comentará, así como procurar soporte social.

Para todas estas medidas se recomienda fuertemente consultar con un infectólogo con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH, siendo muy importante la coordinación entre obstetras, neonatólogos e infectólogos.

6.1.3. Otras medidas. Control ginecológico, servicios sociales y depresión puerperal

El periodo postparto ofrece una oportunidad excelente para revisar y optimizar los cuidados que recibe la paciente (6). Es importante una atención multidisciplinar coordinada que incluya especialistas en ginecología, infectología y pediatría, así como a los servicios sociales.

6.1.3.1. Control ginecológico

Dentro del control ginecológico se recomienda la realización de una citología vaginal, si la paciente no tenía una realizada en el año inmediatamente anterior y, según los hallazgos y la historia previa de la paciente, valorar remitir a la paciente a una consulta de seguimiento de patología cervicovaginal y de prevención del cáncer genital. Se ha observado una mayor incidencia de lesiones precancerosas en la población seropositiva en el año inmediatamente posterior al parto (7) en relación a la población general. En principio, se ha de asegurar un control ginecológico anual en las mujeres con infección por el VIH (8) en ausencia de alteraciones. El postparto también es un periodo importante para discutir las prácticas sexuales seguras y las opciones anticonceptivas. Si el parto ha sido mediante cesárea, sobre todo en el caso de cesárea programada, la mujer puede haber optado por una esterilización tubárica (9). En caso contrario, se ha de intentar facilitar un método anticonceptivo para evitar embarazos no deseados, teniendo en cuenta que la ausencia de lactancia materna puede hacer que el retorno a la fertilidad sea relativamente precoz (10). Con el objetivo adicional de evitar la transmisión del VIH a sus parejas, así como la adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual, se recomienda la adopción de un método dual (asociación de un método de barrera) (11), teniendo en cuenta las posibles interacciones de los fármacos antirretrovirales con los anticonceptivos hormonales. Otros métodos, como el dispositivo intrauterino (12) o los implantes (13) o los inyectables hormonales también son opciones válidas.

6.1.3.2. Servicios Sociales. Atención social

Respecto a los sistemas de **atención social**, han de adaptarse a las necesidades individuales de cada mujer (6). Idealmente, el soporte social comenzaría antes del embarazo y continuaría durante el mismo y en el periodo postparto. Las mujeres con infección por el VIH pueden presentar más riesgo de ser víctimas de actos violentos durante el embarazo y en el postparto (no por la infección en sí, si no por las características demográficas asociadas con la infección) (14) por lo que los servicios de apoyo social pueden tener un papel importante. Asimismo, se ha visto que el apoyo por parte de la pareja (15) es esencial tanto para la madre como para el hijo, y se debe fomentar el mismo.

6.1.3.3. Depresión puerperal

La depresión perinatal es el trastorno depresivo, mayor o menor, que aparece durante la gestación, o en el primer año tras el parto. Se trata de una patología altamente prevalente, pudiendo oscilar ésta entre el 5 y el 25% pero, por lo general, infradiagnosticada, careciéndose asimismo de estudio fiables sobre su impacto real (16). En cualquier caso, las consecuencias pueden ser importantes tanto para la madre como para el niño, o la pareja. De esta forma, existen autores que proclaman la implantación de programas de cribado de los trastornos depresivos perinatales en la población general (17). Dicho cribado podría realizarse mediante preguntas sencillas, preestablecidas (cuestionario de las dos preguntas: “En las dos últimas semanas 1: ¿se ha sentido deprimida, decaída o sin esperanza y 2: ¿ha sentido poco o ningún interés o placer por hacer cosas?, la respuesta afirmativa a una o a ambas preguntas significa que el cribado es positivo), si bien estas preguntas se han estudiado en la población general y se considera que podrían no adaptarse bien a la evaluación de la mujer en el embarazo y puerperio al ser etapas en las que varía el estado anímico; algunos autores consideran que podrían, incluso, generar más estrés en la paciente. Por ello, se considera más importante el estudio de los antecedentes (psicológicos, psiquiátricos) o de los factores de riesgo (por ejemplo, mujeres inmigrantes en las cuales son más probables los síntomas de desarraigo, mujeres con falta de apoyo familiar/de su pareja) durante el embarazo y la aplicación de test validados, como la escala de depresión postparto de Edimburgo, en el puerperio. Esta escala (Anexo 1) consta de 10 preguntas, cada una puntuable de 0 a 3. Se considera como posible caso una puntuación superior a 12 en mujeres sin antecedentes de depresión, o superior a 10 en mujeres con antecedentes, o cualquier respuesta distinta de 0 en la pregunta 10

(ideación suicida). Los posibles casos han de ser derivados a los servicios de Salud Mental para una evaluación con mayor profundidad

La depresión es uno de los principales trastornos psiquiátricos en la población infectada por el VIH, situándose su prevalencia media en el 37%, cifra de dos a tres veces superior de la encontrada en la población general (18). Aunque los datos son escasos, las madres con infección por el VIH también podrían presentar mayor incidencia de síntomas depresivos (de tristeza) así como situaciones estresantes que favorecería el desarrollo de trastornos del estado de ánimo o estrés (19, 20) y en algún estudio (20) se ha utilizado el test de Edimburgo como forma de cribado. Aunque no se ha establecido el protocolo de cribado de la depresión perinatal en la población general, existen datos que muestran su utilidad en el periodo postparto precoz y, sobre todo, a las 6-8 semanas postparto. En la actualidad existen proyectos para su incorporación de forma precoz, mientras la mujer permanece ingresada, así como dentro de las 6 primeras semanas, para que las pacientes que sean detectadas como posibles casos puedan ser remitidas para control por su médico de familia o por los servicios de salud mental, según el grado de posible alteración que presenten. Es muy importante tener en cuenta la existencia de un número elevado de falsos positivos al realizar el test de Edimburgo en el periodo postparto precoz, por el fenómeno conocido como “disforia prenatal” o “baby blues”, un tipo de reacción de adaptación con sintomatología pseudodepresiva o sensación de tristeza, que se soluciona espontáneamente en 1-3 semanas. En este contexto hay que prestar una especial atención a los antecedentes y factores de riesgo antes de catalogar un caso como posible depresión puerperal. En las mujeres con síntomas leves y/o ausencia de factores de riesgo sería suficientes las medidas de apoyo (dar información sobre la transitoriedad del cuadro, evitar la autoinculpación, etc) y ofrecer una nueva evaluación posterior a las 6-8 semanas. Dada la posible mayor prevalencia de alteraciones depresivas en la puérpera con infección por el VIH sería de utilidad realizar el despistaje de la depresión puerperal en el periodo postparto precoz, teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, si no se ha realizado durante la gestación, empleando para ello el test de Edimburgo por su mayor reproducibilidad. Nuevamente se hace imprescindible una buena coordinación entre todos los responsables de la atención sanitaria de la paciente (obstetras, pediatras, infectólogos, servicios de atención social y psicólogos/psiquiatras, si se requiere su actuación).

6.2. Continuidad del control de la infección por el VIH

En pacientes previamente diagnosticadas y que han recibido TAR durante el embarazo, es de suma importancia establecer, previamente al parto cómo será la atención médica tras el mismo. En diversos estudios se ha observado aumento de la CVP plasmática en estas pacientes (21, 22) o aparición de eventos adversos (23) por abandonos no planificados del tratamiento. Se ha visto, además, que la adherencia al tratamiento es mejor durante el embarazo (24, 25) que en el postparto. Idealmente, se habrá discutido el plan de seguimiento que se llevará a cabo tras el parto, si la paciente deberá continuar o discontinuar el tratamiento antirretroviral y, en este último caso, cómo habrá de interrumpir el tratamiento para evitar la aparición de resistencias (si por ejemplo, en la pauta combinada se incluía un fármaco no análogo de los nucleósidos). En este caso, el obstetra ha de asegurarse que estos parámetros se han seguido y, en caso contrario, consultar con un experto en la infección por VIH antes de proceder al alta de la paciente.

En el caso de pacientes con un diagnóstico tardío (al final del embarazo, intraparto o en el postparto inmediato) es imperativo realizar una evaluación lo más completa posible antes del alta, consultando con un infectólogo las opciones de tratamiento y planificar el seguimiento. No se debe permitir la lactancia materna hasta que el diagnóstico de infección por el VIH se haya excluido por completo, en el caso de un test rápido positivo y se ha de asegurar el seguimiento del niño por parte de los pediatras. Es muy importante contactar con los servicios sociales, dada la gran carga emocional que puede tener el diagnóstico reciente de la infección por el VIH. Se ha de informar a la paciente, además, de la importancia de la realización del test diagnóstico de la infección por el VIH a sus hijos anteriores y a sus parejas, si las hubiera.

RECOMENDACIONES

1. El control del puerperio en la gestante seropositiva seguirá las pautas establecidas en la población general recomendándose la realización de una analítica (hemograma y bioquímica sanguínea) y valorando la administración de profilaxis antitrombótica. (**B-III**).
2. En la puérpera con infección por el VIH Se recomienda la realización de una citología vaginal y valorar remitir a la paciente a una consulta de seguimiento de patología cervicovaginal y de prevención del cáncer genital. El postparto es un periodo importante para discutir las prácticas sexuales seguras y las opciones anticonceptivas. (**A-III**).

3. Se recomienda el despistaje de la depresión puerperal en las mujeres infectadas por el VIH. Dicho cribado puede llevarse a cabo con el test de Edimburgo. Si la paciente es un posible caso ha de ser remitida para su seguimiento, preferiblemente a un servicio de salud mental. (**B-III**).
4. Se ha de planificar, antes del parto, el seguimiento posterior de la infección por el VIH para evitar abandonos del tratamiento y/o mala adherencia al mismo. Se debe asegurar la evaluación completa y el seguimiento médico de las pacientes con diagnóstico reciente de infección por el VIH antes del alta hospitalaria. (**A-II**).

Referencias

1. Puerperio normal y patológico. Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Disponible en: http://www.prosego.com/docs/protocolos/PDF_Protocolo_puerperio.pdf (Consultado el 5-9-2011).
2. Louis J, Landon MB, Gersnoviez RJ, Leveno KJ, Spong CY, Rouse DJ et al. Perioperative morbidity and mortality among human immunodeficiency virus infected.women undergoing cesarean delivery. Obstet Gynecol 2007; 110 (2 Pt 1): 385-90.
3. Ferrero S, Bentivoglio G. Post-operative complications after caesarean section in HIV-infected women. Arch Gynecol Obstet. 2003; 268: 268-73.
4. Louis J, Buhari MA, Allen D, Gonik B, Jones TB. Postpartum morbidity associated with advanced HIV disease. Infect Dis Obstet Gynecol 2006; 2006: 79512.
5. Jansen JM, Lijfering WM, Sprenger HG, van der Meer J, van Pampus MG. Venous thromboembolism in HIV-positive women during puerperium: a case series. Blood Coagul Fibrinolysis 2008; 19: 95-7.
6. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Womenfor Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Sep. 14, 2011; pp 1-207. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf (consultado el 16-9-2011).
7. Chersich MF, Luchters SM, Yard E, Othigo JM, Kley N, Temmerman M. Morbidity in the first year postpartum among HIV-infected women in Kenya. Int J Gynaecol Obstet 2008; 100 (1): 45-51.
8. ACOG Practice Bulletin. Cervical cytology screening. Obstet Gynecol 2009; 114: 1409-20.
9. Tuuli MG, Duong TH, Yost NP, Ellis J, Burke CV, Basanta-Henry PL et al. Postpartum contraceptive preferences of HIV-infected women in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) and scheduled cesarean deliveries. Contraception 2011; 84: 150-4.
10. Makanani B, Kumwenda J, Kumwenda N, Chen S, Tsui A, Taha TE. Resumption of sexual activity and regular menses after childbirth among women infected with HIV in Malawi. Int J Gynaecol Obstet 2010; 108: 26-30.
11. Wilson TE, Koenig LJ, Walter E, Fernandez I, Ethier K; Perinatal Guidelines Evaluation Project. Dual contraceptive method use for pregnancy and disease

prevention among HIV-infected and HIV-uninfected women: the importance of an event-level focus for promoting safer sexual behaviors. Sex Transm Dis. 2003; 30: 809-12.
12. Quinn SM, Schreiber CM. IUD use in HIV-positive women. Contraception 2011; 83: 99-101.
13. Dhont N, Ndayisaba GF, Peltier CA, Nzabonimpa A, Temmerman M, van de Wijgert J. Improved access increases postpartum uptake of contraceptive implants among HIV-positive women in Rwanda. Eur J Contracept Reprod Health Care 2009; 14: 420-5.
14. Koenig LJ, Whitaker DJ, Royce RA, Wilson TE, Ethier K, Fernandez MI. Physical and sexual violence during pregnancy and after delivery: a prospective multistate study of women with or at risk for HIV infection. Am J Public Health. 2006; 96:1052-9.
15. Maman S, Moodley D, Groves AK. Defining male support during and after pregnancy from the perspective of HIV-positive and HIV-negative women in Durban, South Africa. J Midwifery Womens Health. 2011; 56: 325-31.
16. Mann R, Gilbody S, Adamson J. Prevalence and incidence of postnatal depression: what can systematic reviews tell us? Arch Womens Ment Health. 2010; 13: 295-305.
17. Marian F. Earls MF and The Committee on Psychosocial aspects of Child and Family Health. Clinical Report—Incorporating Recognition and Management of Perinatal and Postpartum Depression Into Pediatric Practice. Pediatrics 2010; 126: 1032-9.
18. Wolff C, Alvarado R, Wolff M. Prevalencia, factores de riesgo y manejo de la depresión en pacientes con infección por VIH: Revisión de la literatura. Rev Chil Infect 2010; 27 (1): 65-74.
19. Shannon M, Lee KA. HIV-infected mothers' perceptions of uncertainty, stress, depression and social support during HIV viral testing of their infants. Arch Womens Ment Health 2008; 11: 259-67.
20. Chibanda D, Mangezi W, Tshimanga M, Woelk G, Rusakaniko S, Stranix-Chibanda L et al. Postnatal depression by HIV status among women in Zimbabwe. J Womens Health (Larchmt) 2010;19: 2071-7.
21. Sha BE, Tierney C, Cohn SE, Sun X, Coombs RW, Frenkel LM et al. Postpartum viral load rebound in HIV-1-infected women treated with highly active antiretroviral therapy: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5150. HIV Clin Trials 2011;12: 9-23.
22. Cavallo IK, Kakehasi FM, Andrade BA, Lobato AC, Aguiar RA, Pinto JA et al. Predictors of postpartum viral load rebound in a cohort of HIV-infected Brazilian women. Int J Gynaecol Obstet 2010; 108: 111-4.
23. Melekhin VV, Shepherd BE, Jenkins CA, Stinnette SE, Rebeiro PF, Bebawy SS et al. Postpartum discontinuation of antiretroviral therapy and risk of maternal AIDS-defining events, non-AIDS-defining events, and mortality among a cohort of HIV-1 infected women in the United States. AIDS Patient Care STDS 2010; 24: 279-86.
24. Bardeguez AD, Lindsey JC, Shannon M, Tuomala RE, Cohn SE et al; PACTG 1025 Protocol Team. Adherence to antiretrovirals among US women during and after pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr 2008; 48:408-17.
25. Mellins CA, Chu C, Malee K, Allison S, Smith R, Harris L et al. Adherence to antiretroviral treatment among pregnant and postpartum HIV-infected women. AIDS Care. 2008; 20: 958-68.

7. CONTROL Y DIAGNÓSTICO DEL NIÑO EXPUESTO AL VIH

7.1. Esquema diagnóstico.

El diagnóstico de la infección VIH en los niños >18 meses se realiza mediante serología como en el adulto, mientras en que los <18 meses se utilizarán test virológicos_como son: la PCR DNA VIH cuya sensibilidad aumenta con la edad (40% durante la 1ª semana de vida, aumentando la sensibilidad al 96% con especificidad del 99% a partir del mes) y/o la PCR RNA VIH que detecta RNA viral libre en plasma, siendo esta técnica la que se usa en la mayoría de los centros. La sensibilidad también aumenta con la edad (25-40% durante la 1ª semana de vida, aumentando a partir de la 3ª semana de vida y alcanzando > 90-100% a partir de los 2-3 meses). Permite la identificación de subtipos virales distintos del B.(1-4).

Esquema diagnóstico_(Tabla 10): El esquema que se recomienda para el diagnostico de la infección en recién nacido hijo de madre VIH es:

- Detección de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón por posible falso positivo).Si en este momento la pruebas virológicas son positivas nos indica que ha existido una infección intraútero. Dado que la sensibilidad de las pruebas virológicas aumentan sobre todo a partir del mes de vida, estas deben repetirse entre los 15-21 días de vida (opcional si bajo riesgo de TV de VIH), a las 4 ó 6 semanas de vida (2 semanas después de suspender la profilaxis) y ≥ 4 meses, teniendo esta determinación especial interés en el caso de niños que hubieran recibido terapia combinada, lo cual podría haber disminuido la carga viral y originado falsos negativos. Si se obtiene un resultado positivo de alguna de estas técnicas, deben repetirse en una muestra diferente de sangre para confirmar la infección y descartar un falso positivo.

- Se considera que existe infección en un niño < 18 meses si presenta al menos 2 PCR de RNA y/o DNA de VIH positivas en determinaciones de sangre diferentes.

- Se puede descartar con bastante probabilidad la infección en el <18 meses, si tiene al menos dos PCR de RNA y/o DNA de VIH negativas en determinaciones de sangre diferentes, obtenidas por encima de las 6-8 semanas de vida ya sin tratamiento antirretroviral (especialmente, en aquellos niños que reciben terapia combinada) y siendo alguna de estas obtenida ≥4 meses. (3-6),si bien, en todos los casos se recomienda comprobar la desaparición de anticuerpos.

- Los hijos de madres de origen asiático o africano con subtipos no-B de VIH, particularmente los casos del grupo O, pueden presentar falsos negativos con los tests convencionales por lo que debería utilizarse un test de PCR-RNA más específico.

RECOMENDACIONES
1. Se recomienda la determinación de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón). (**B-I)** 2. Se recomienda repetir la determinación de RNA y/o DNA viral entre los 15-21 días de vida, a las 4 ó 6 semanas de vida y ≥4 meses. **(A-II)**

7.2. Profilaxis antirretroviral en el periodo neonatal

El régimen de profilaxis antirretroviral a administrar al neonato viene determinado por el riesgo teórico de transmisión vertical (TV) de la infección VIH que exista, el cual dependerá, fundamentalmente, de la carga viral de la madre, si bien existen otros factores de riesgo (Tabla 11).

7.2.1. Tipos de regímenes (Tablas 12 y 13)

La mayoría de los niños podrán recibir monoterapia con ZDV como profilaxis frente a la infección VIH, en algunos casos, concretamente aquellos en los que haya más riesgo de TV, deberá valorarse triple terapia. Recientemente se ha publicado un estudio que demuestra la importancia de la terapia combinada en ausencia de profilaxis materna. El estudio NICHD-HPTN 040/P1043, en el que se incluyeron 1735 niños alimentados con lactancia artificial y cuyas madres no habían recibido profilaxis antirretroviral durante el embarazo o parto, se demostró que la administración de biterapia (ZDV 6 semanas + 3 dosis de nevirapina en la primera semana) o triple terapia (ZDV+3TC+nelfinavir 6 semanas) fue claramente más eficaz para reducir la tasa de TV intraparto de VIH al niño que la monoterapia con ZDV 6 semanas (2.2%, 2.5% y 4.9%, respectivamente para p 0.046). Los efectos adversos más comunes fueron anemia y neutropenia, siendo esta última más común en el brazo de triple terapia (27.5% vs 15% p 0.0001). (7). Por tanto, en este estudio se demuestra que en aquellos casos en los que la madre no haya recibido tratamiento durante el embarazo y parto, no debe darse solo monoterapia con ZDV al neonato.

- **Monoterapia con ZDV:** Los hijos de madres que hayan recibido TAR durante el embarazo y tengan carga viral < 50 copias/ml en el parto y sin otros factores de riesgo (bolsa rota prolongada, sangrado importante, etc.) recibirán monoterapia con ZDV durante 4 semanas.
- **Triple terapia:** Debe ofrecerse triple terapia en el caso de hijos de madres VIH en estas situaciones:

  1.- Madre sin TAR en el embarazo ni en el parto.

  2.- Madre sin TAR en el embarazo aunque se administre profilaxis en el parto.

  3.- Madre diagnosticada tarde en el embarazo con poco tiempo de TAR (especialmente, si <14 días) y carga viral >50 copias/ml.

  4.-Madre con TAR pero con carga viral> 50 copias/ml en el parto.

  5.- Niño hijo de madre VIH que ha sido diagnosticada tras el parto (fallo de detección). El inicio de triple terapia en el niño tras las primeras 48-72h de vida de este tiene un valor de prevención limitado.

  6.-Parto con factores de riesgo acumulados: madre con CD4 <200µl, categoría sida en el momento del parto en relación con acontecimientos definitorios recientes (no por clasificación histórica con reclasificación actual a no sida) y carga viral detectable, tiempo de bolsa rota prolongada, sangrado en el parto importante, enfermedades de transmisión sexual concomitantes..

  6.-Madre de la que se desconocen los datos de carga viral, etc por lo menos hasta tenerlos. En el caso de madres sin serología para VIH en el parto, debe solicitarse de forma urgente en ese mismo momento. En caso de ELISA o test rápido positivo se debe iniciar profilaxis con triple terapia en el niño recién nacido en espera del Western Blott o prueba confirmatoria, pudiendo suspenderse la profilaxis si se tratase de un falso positivo en la madre Si los padres se niegan a instaurar profilaxis frente al VIH en el neonato, debe comunicarse al juez de guardia con el objeto de obtener la autorización para poder iniciar la misma.

  La pauta de ARV se muestra en la Tabla 12 y 13. Si la madre presenta fracaso virológico debería solicitarse lo antes posible un test de resistencias y diseñar una terapia apropiada para el neonato (recurrir siempre a un experto). Hasta tener dichos resultados podemos comenzar ZDV+3TC+NVP en las primeras horas de vida del niño.

  Si se trata de niños preterminos, especialmente <32 semanas dado que no existen datos de farmacocinética de los antirretrovirales salvo zidovudina, se recomienda solo el uso de ZDV durante 4 semanas. En estos casos, puede considerarse la administración junto con la ZDV de una dosis única de 200 mg de nevirapina a la madre al menos 2h antes del parto (para que el paso trasplacentario al

niño sea suficiente) si esta carece de tratamiento antirretroviral con no análogos y presenta carga viral detectable o incluso indetectable (3), cuidando el régimen posterior de ambos para evitar resistencias. (3,8). Nunca debe administrarse nevirapina en monoterapia para evitar la aparición de resistencias. Se ha publicado un estudio en pretérminos (edad gestacional media: 34s (28-37s); media peso 2052 g (950-3400 g) a los que se les administra una dosis de nevirapina al nacimiento (6 mg si peso > 2 kg y 4 mg si peso <2kg) junto con ZDV consiguiendo buenos niveles de NVP incluso hasta el 8º día. Por ello, en caso de que no tener tiempo en el parto, se puede dar una dosis de nevirapina al recién nacido pretérmino a dosis de 2mg/kg. (9). Es importante señalar que no se han reportado casos de toxicidad con dosis única de nevirapina, pero sí se han registrado casos de toxicidad (cardiaca, renal….) importante en el caso del lopinavir/ritonavir, sobre todo en pretérminos, por lo que se recomienda no utilizar lopinavir/ritonavir como profilaxis de TV de VIH en el neonato (concretamente, hasta alcanzar las 42 semanas de edad gestacional y los 14 dias de vida). (10)

Los hijos de madres con infección por VIH-2 deberán recibir profilaxis con ZDV 4 semanas, si bien el riesgo de TV del VIH -2 es mucho menor. (3)

RECOMENDACIONES
1. Los hijos de madres que hayan recibido TAR alcanzando carga viral < 50 copias/ml en el parto y sin otros factores de riesgo recibirán monoterapia con ZDV durante 4 semanas**. (A-I)** 2. En aquellos casos en los que exista un riesgo importante de TV de VIH debe iniciarse triple terapia, sobre todo, en madres sin TAR durante el embarazo y parto **(A-I)** 3. En el caso de niños preterminos, especialmente <32 s, se recomienda solo el uso de ZDV durante 4 semanas. **(A-II)**. En estos casos, puede considerarse la administración de una dosis única de nevirapina a la madre o al niño en el parto. **(B-III)**

7.3 Comorbilidades en el recién nacido hijo de madre con infección por el VIH

La patología neonatal más frecuente en los recién nacidos hijos de madres infectadas por el VIH ha ido variando a lo largo de los años. Actualmente la mayoría de gestantes realizan un adecuado control de la gestación y presentan pocas

comorbilidades. Sin embargo, existen distintas patologías que son más frecuentes en estos recién nacidos (11)

- Coinfecciones maternas susceptibles de ser transmitidas al niño durante el embarazo y/o el parto (Tabla 4); en la mayoría de los casos, el manejo pediátrico no es distinto del de la población general.
- Hijos de madre con diabetes gestacional (12).
- Prematuridad. Complicación perinatal más frecuente en las gestantes que reciben TAR (13).
- Restricción del crecimiento intrauterino. Más frecuente en gestantes de edad avanzada, con complicaciones obstétricas, toxicomanías y en algunas infecciones congénitas.
- Malformaciones. No se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones en los niños expuestos a ARV. Sólo el efavirenz se incluye en la Categoria D ("Prueba positiva de riesgo fetal humano") de la FDA (*APR 2009*). Se recomienda incluir de forma prospectiva y anónima a toda gestante que reciba ARV en el Antiretroviral Pregnancy Registry (www.apregistry.com)(14).
- Síndrome de abstinencia: cuando exista el antecedente de consumo de drogas (heroína, cannabis, metadona y barbitúricos) y/o clínica neonatal sugestiva. Alteraciones neuroconductuales en los niños expuestos a cocaína.

RECOMENDACIONES
1. Se recomienda el despistaje en el recién nacido de madre con infección VIH de otras infecciones maternas susceptibles de ser transmitidas por vía vertical y otras patologías neonatales, tales como la prematuridad o el síndrome de abstinencia, que el neonatólogo/pediatra debe saber reconocer y tratar **(A-II).**

7.4 Toxicidad asociada a la exposición a ARV y seguimiento a medio-largo plazo del recién nacido hijo de madre VIH positiva

7.4.1 Toxicidad asociada a la exposición a ARV

Las alteraciones hematológicas son muy comunes en el niño sano hijo de madre con infección VIH y expuesto a ARV. Se han descrito sobre todo anemia y neutropenia, pero también trombopenia y linfopenia. En el niño a término la exposición a ZDV es la causa principal de una anemia macrocítica sin repercusión clínica, con un *nadir* en los valores de hemoglobina que coincide con la finalización de la profilaxis (a las 4-6 semanas de vida) y que se sitúa alrededor de los 10 g/dl, para normalizarse a

partir de entonces (15). Se describen anemias de mayor gravedad en el prematuro o en el neonato con bajo peso al nacimiento, cuando se utiliza ZDV endovenosa o con terapias combinadas, aunque raramente requieren de la interrupción del tratamiento, de transfusiones u otras terapias. Para el seguimiento de esta toxicidad, es suficiente realizar un hemograma/bioquímica junto con las extracciones destinadas al estudio de la transmisión vertical del VIH (16). La exposición a nevirapina puede traducirse en una elevación no sintomática de las transaminasas, la hepatitis clínica o el rash cutáneo son excepcionales en el neonato y no se han descrito en el caso de niños que recibieron profilaxis con 3 dosis de nevirapina en la primera semana o como prevención de la TV durante la lactancia materna durante 6 semanas y hasta 6 meses (2). En el neonato expuesto intraútero a atazanavir, se recomienda monitorizar los niveles de bilirrubina en las primeras semanas de vida.

Se ha relacionado la exposición a análogos de nucleósidos con hiperlactacidemia y alteraciones en el DNA mitocondrial (17), si bien se pone en duda la repercusión clínica real de dicha toxicidad. Se trataría, por lo general, de una toxicidad subclínica y autolimitada en el tiempo, por ello, la determinación del lactato plasmático solo debe solicitarse a los pacientes con patología sugestiva de disfunción mitocondrial (convulsiones, retraso psicomotor, mal estado general, náuseas, vómitos, hipertransaminasemia…)

7.4.2 Actuaciones preventivas.

El lactante sano expuesto al VIH tiene, al nacimiento, niveles más bajos de anticuerpos específicos transferidos por vía transplacentaria (18). La respuesta vacunal de estos pacientes es igual que en la población general y el calendario a aplicar es el mismo, aunque debe hacerse de forma rigurosa. Las vacunas con virus atenuados no están contraindicadas en el caso de niños expuestos no infectados. No debe administrarse la vacuna BCG hasta que se descarte la infección (19). Se recomienda la vacunación antigripal anual, para evitar la gripe en el conviviente inmunodeprimido. El lactante en quién el estudio por PCR no permita descartar de forma razonable la transmisión vertical del VIH (situación excepcional hoy en día) recibirá trimetropima-sulfametoxazol (150mg/m^2 y día de trimetropima en 1-2 dosis), 3 días a la semana (consecutivos o alternos), a partir de las 6 semanas de vida como profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (20). Deberá mantenerse este tratamiento hasta descartar la infección por VIH.

7.4.3 Apoyo social y psicológico

Durante la atención del recién nacido hijo de madre VIH se producen situaciones que comportan una importante carga emocional para las familias y problemas de índole social. Es importante detectar estas necesidades y colaborar con los profesionales adecuados para garantizar un cumplimiento terapéutico y un seguimiento clínico correctos. Las situaciones más complejas suelen darse en las personas inmigrantes, en las que se sospecha o constata consumo de drogas y en las madres adolescentes. La infección por el VIH no es una razón para la exclusión del niño de la guardería.

7.4.4 Seguimiento a medio y largo plazo

No disponemos aún de datos suficientes para evaluar la potencial toxicidad a largo plazo de la exposición intraútero a ARV. Diversos estudios han objetivado, hasta la fecha, un crecimiento y neurodesarrollo normales, así como la ausencia de tasas mayores a las esperadas de malformaciones o neoplasias en estos pacientes a lo largo de su infancia. Otros aspectos de los que no se dispone de datos específicos en el seguimiento a largo plazo son las funciones hepática, renal o cardíaca, la potencial toxicidad ósea o el desarrollo sexual y la fertilidad una vez estos niños sanos alcancen la edad adulta.

RECOMENDACIONES.
1. Se recomienda realizar un hemograma/bioquímica junto con las extracciones destinadas a descartar la transmisión vertical del VIH para descartar toxicidad hematológica **(C-III).**
2. La determinación de lactato para el estudio de la toxicidad mitocondrial sólo se justifica en el paciente sintomático **(C-III).**
3. La profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* con trimetropima-sulfametoxazol a partir de las 6 semanas de vida sólo se recomienda en nuestro medio, en aquellos casos en los que no es posible descartar razonablemente la transmisión vertical del VIH **(A-II).**

7.5 Alimentación del recién nacido hijo de madre con infección por el VIH en nuestro medio

La lactancia materna supone un riesgo de transmisión del VIH del 10-16% (21,22), que se asocia a: la carga viral elevada en la leche materna y en plasma, la situación clínico-inmunológica materna avanzada, la infección aguda materna, la lactancia mixta (*versus* la lactancia materna exclusiva), lesiones en el pezón (- erosiones o mastitis) o en la mucosa oral del lactante (erosiones o muguet), el periodo inicial de lactancia, el calostro, y el tiempo y volumen acumulados de lactancia materna. Asimismo, el uso de TAR en la madre o el mantenimiento de profilaxis con ARV en el lactante en distintas pautas serían factores protectores para la transmisión del VIH por esta vía (23,24). En el momento actual, la única estrategia eficaz es la absoluta sustitución de la lactancia materna por la alimentación con fórmula adaptada. En el caso de que se hubiera producido lactancia materna de forma inadvertida antes del diagnóstico materno, se debería descartar la infección en el niño sin demora y se podría valorar instaurar profilaxis antirretroviral con triple terapia en el niño durante 4-6 semanas. En este supuesto la profilaxis no se considera tan eficaz como en otros casos de profilaxis post exposición en los que la exposición en puntual. Es necesario testar el estado de infección mediante el uso de PCR DNA/ RNA para VIH a las 4 semanas, 3 meses y 6 meses del inicio de la profilaxis.(2). La PCR DNA es preferible en el caso de pacientes con antirretrovirales. La profilaxis se discontinuará antes de las 4-6 semanas si se demuestra la infección por VIH en el niño. En este caso, debe realizarse test de resistencias antes del inicio del tratamiento antirretroviral.

Se debe evitar la premasticación de los alimentos por parte de la madre para el niño debido a que se han descrito casos de transmisión del virus por esta vía (2).

RECOMENDACIONES
1. Las madres con VIH deben abstenerse de forma absoluta de lactar a sus hijos y alimentarlos con fórmula adaptada **(AI)**
2. Debe evitarse siempre la premasticacion de los alimentos para el niño por parte de la madre infectada pues se han descrito casos de transmision del virus. **(A-II)**

Tabla 10. Diagnóstico de la infección VIH en los <18 meses

Edad	Actuación	Comentarios
0-48 h vida	Iniciar profilaxis antirretroviral Solicitar PCR RNA/DNA HIV en las 1as 48h.	Si negativa repetir 15-21 días de vida. Si positiva , repetir en otra muestra para confirmar infección intraútero y descartar falso positivo Realizar CMV en orina o en saliva en la primera semana de vida para descartar infección congénita por CMV*.
15-21 días vida	Solicitar PCR RNA/DNA VIH (opcional si bajo riesgo de TV de VIH)	Si negativa repetir a 4- 6 semanas de vida.Solicitar en caso de riesgo de TV .Si positiva , repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo.
4 -6 sem. de vida	Solicitar PCR RNA/DNA VIH .Stop profilaxis a las 4s de vida	Si negativa repetir a los 4 meses de vida. Si positiva , repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo.
≥4 m de vida	Solicitar PCR RNA/DNA HIV	Si negativa : Infección prácticamente descartada Si positiva , repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo.
12–18 m	ELISA	Comprobar desaparición de anticuerpos para VIH

(Si se confirma infección en algún momento, remitir al especialista sin demora)

- *la transmisión vertical de la infección por CMV es más frecuente en madres VIH

Tabla 11. Factores de riesgo de TV.

1. El TAR en el embarazo disminuye el riesgo de TV: riesgo de TV en madres con carga viral <1000 copias/ml con TAR es <1% y del 9.8% si no lo recibe.
1. Prematuridad (< 37semanas, especialmente si < 32s)
2. Mala situación clínica de la madre
3. Mayor tiempo de bolsa rota (riesgo considerable > 8 -12 horas)
4. Tipo de parto: el parto vaginal supone más riesgo
5. La presencia de sangrado durante el parto
6. Infección del tracto genital concomitante.

Tabla 12. Dosificación de los antirretrovirales usados para la prevención de la infección VIH en el hijo nacido de madre con infección VIH. (2)

Antirretroviral	Dosificación	Efectos 2º y monitorización
Zidovudina 1cc=10mg):	**RNT a término o ≥ 35 semanas** ➢ Oral*:4 mg/kg/12 horas, oral (ZDV:0,4 cc/kg/12 horas. ➢ IV:1.5mg/kg/6h ó 3mg/kg/12h ➢ Iniciar en las primeras 4-6 horas de vida ➢ Administrar 4 semanas, pasando a oral en cuanto sea posible (recordar dosis oral es mayor*) **Entre 30 y ≤34 semanas**: ➢ Oral:2 mg/kg/12 horas, oral (ZDV oral: 0,2 cc/kg/12 horas) durante las primeras 2 semanas, luego de 2mg/kg/8 horas, oral (ZDV oral: 0,2 cc/kg/ 8 horas) hasta las 4 semanas de vida. ➢ (Si I.V :usar 2/3 de la dosis oral=1.5mg/kg/12 horas y 2.3mg/ kg/ 12 horas). **En < 30 semanas**: ➢ Oral:2 mg/kg/ 12 horas, oral (ZDV oral: 0,2 cc/kg/12 horas) durante 4 semanas. Si IV: 2/3 de la dosis oral. En el caso de infección por VIH-2: ZDV durante 4 semanas	Anemia macrocítica (reversible al suspender), neutropenia…
3TC=Lamivudina (1cc=10mg)	➢ Oral:2mg/kg/12horas (Lamivudina 0,2 cc/kg/12 horas). ➢ Inicio en las primeras 12 horas de vida (se puede dar a la vez que se inicia la ZDV) ➢ Mantener 4 semanas. ➢ No existe preparación I.V. ➢ Las dosis en pretermino no han sido establecidas.	Anemia, neutropenia, síntomas gastrointestinales..
NVP=Nevirapina ** (1cc=10mg)	Pauta 1:(de Ruiter,2008; Cita 3) ➢ Oral: 2mg/kg/día (1 vez al día) (NVP:0,2 cc /kg/24 horas) durante la primera semana de vida. ➢ Subir a 4mg/k/día (cada 24 horas:1 vez al día) (NVP:0,4 cc /kg/24 horas) durante la segunda semana de vida.** Pauta 2: (Nielsen,2012;Cita 7) ➢ NVP: 1ª dosis dentro de las primeras 48 h de vida ➢ 2ª dosis 48 h tras la primera dosis ➢ 3ª dosis 96 h tras la segunda dosis ➢ Dosis de NVP en esta pauta: 12 mg oral en una sola dosis si peso del recién nacido es >2 kg y 8 mg oral en una sola dosis si peso del recien nacido es <2 kg (4mg/kg/dosis) Luego suspender. ➢ Se administrará durante las primeras 12 horas de vida. ➢ No existe preparado I.V. ➢ Las dosis en el prematuro no han sido del todo establecidas.	Vigilar hipertransaminemia, Neutropenia…

Aclaraciones a la Pauta 1: en el caso de que la madre haya recibido NVP durante el embarazo o al menos más de tres días antes del parto, deberá iniciarse la nevirapina en el niño directamente a 4mg/K/día cada 24 horas puesto que este

fármaco tiene un efecto inductor sobre el hígado y atraviesa muy bien la placenta. La primera dosis se dará en este caso a las 48h de vida. El único antirretroviral que se puede administrar intravenoso es la ZDV. El resto podrán administrarse por sonda nasogástrica en caso de no poder tomarlas por boca. La ZDV se puede administrar cada 12h como queda avalado en diferentes estudios de farmacocinética. Abreviaturas: TAR: tratamiento antirretroviral; ZDV: zidovudina; 3TC: lamivudina; NVP: nevirapina

Tabla 13. Pautas de profilaxis antirretroviral

Situaciones (escenarios) en el recién nacido a término	PROFILAXIS
Madre con TAR y carga viral < 50copias/ml en parto.	**ZDV** 4semanas
Madre diagnosticada en el parto sin tiempo para TAR	**ZDV + 3TC** desde el nacimiento hasta completar 4 semanas **NVP** diaria desde el nacimiento hasta los 15 días de vida o en 3 dosis la primera semana
Madre con TAR y carga viral >50 copias/ml en parto.	**ZDV + 3TC** desde el nacimiento hasta completar 4 semanas **NVP** diaria desde el nacimiento hasta los 15 días de vida o en 3 dosis la primera semana

Situaciones(escenarios) en el recién nacido pretérmino	PROFILAXIS
Madre con TAR y carga viral < 50copias/ml en parto.	**ZDV** 4 semanas **Valorar NVP** dosis única intraparto a la madre (al menos 2h antes para favorecer paso transplacentario) o al recién nacido
Madre diagnosticada en el parto sin tiempo para TAR	**ZDV** desde el nacimiento hasta completar 4 s. **NVP** dosis única intraparto a la madre (al menos 2h antes para favorecer paso transplacentario) o al recién nacido
Madre con TAR y carga viral >50 copias/ml en parto.	**ZDV** hasta completar 4s. **NVP** dosis única intraparto a la madre (al menos 2h antes para favorecer paso transplacentario) o al recién nacido

Tabla 14. Infecciones maternas que muestran mayor incidencia y mayor riesgo de transmisión vertical en la gestante con co-infección VIH.

- Herpes simple genital.
- Citomegalovirus.
- Lúes.
- Toxoplasma.
- Tuberculosis.
- Virus de la hepatitis C.
- Virus de la hepatitis B.
- Virus del papiloma humano.
- Enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*).
- Malaria.

Referencias

1. Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), el Grupo de Estudio de Sida (GeSida/SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Junio de 2007. Accesible en: http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Recomendaciones_VIH_embarazoyprevencion_Junio2007.pdf
2. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible en http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf. Ultimo acceso (29 Enero 2013)
3. De Ruiter A, Mercey D, Anderson J, Chakraborty R, Clayden P, Foster G, et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. HIV Med. 2008 Aug;9 (7):452-502.
4. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N,et al.Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hepatites virales FrenchPerinatal Cohort. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosisof perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. J Pediatr. 2012 Jan; 160 (1):60-6.e1.
5. Havens PL, Mofenson LM and the Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and Management of the Infant Exposed to HIV-1 in the United States. Pediatrics 2009; 123; 175-187.
6. Read JS and the Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. Pediatrics 2007; 120 (6);1547-62

7. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. NICHD HPTN040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to preventintrapartum HIV infection. N Engl J Med. 2012 Jun 21;366 (25):2368-79.
8. Navér L, Albert J, Belfrage E, Flamholc L, Gisslén M, Gyllensten K, et al. Swedish Reference Group for Antiviral Therapy. Prophylaxis and treatment of HIV-1 infection in pregnancy: Swedish recommendations 2010. Scand J Infect Dis. 2011 Jul; 43 (6-7):411-23.
9. Mugabo P, Els I, Smith J, Rabie H, Smith P, Mirochnick M, et al. Nevirapine plasma concentrations in premature infantsexposed to single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. S Afr Med J. 2011 Sep 5;101(9):655-8
10. Boxwell D, Cao K, Lewis L, Marcus K and Nikhar B..Neonatal toxicity of kaletra oral solution:LPV, ethanol or prophylene glycol? 18th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections.Boston MA 2011
11. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. AIDS. 2004; 18 (17):2337-2339.
12. González-Tomé MI, Ramos Amador JT, Guillen S, Solís I, Fernández-Ibieta M, Muñoz E, et al. Spanish Cohort of HIV-infected Mother-Infant Pairs. Gestational diabetes mellitus in a cohort of HIV-1 infected women. HIV Med 2008; 9: 868-74.
13. González-Tome MI, Cuadrado I, Muñoz E, Prieto L, Soto B, Fraile B, et al .For the Spanish cohort of HIV mother to child transmission .Madrid .SPAIN. *Risk factors of preterm delivery and low birth weight in a multicenter cohort of HIV-infected pregnant women. abstract 744, CROI 2011*
14. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989 – 31 July 2009. Wilmington, NC: Registry coordinating center; 2009.
15. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O´Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study Group N Eng J Med 1994; 331:1173-80.Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children. MMWR. 2009;58 (RR-11):1-176.
16. European Collaborative Study. Levels and Pattern of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1-infected mothers AIDS 2004; 18:2009-2017.
17. Noguera A, Fortuny C, Muñoz-Almagro C, Sanchez E, Vilaseca MA, Artuch Ret al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. Pediatrics 2004; 114: e598-603.
18. Jones CE, Naidoo S, De Beer C, Esser M, Kampmann B, Hesseling AC. Maternal HIV Infection and Antibody Responses Against Vaccine-Preventable Diseases in Uninfected Infants. JAMA. 2011; 305 (6):576-584.
19. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Marzo 2008.www.seipweb.es
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children. MMWR. 2009; 58 (RR-11):1-176.
21. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. JAMA 2000, 283(9): 1167-74.

22. Coutsoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, et al.Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. J Infect Dis. 2004 Jun 15; 189(12):2154-66.
23. 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 Jul 10; 359 (2):119-29.
24. Noguera Julian A, De José MI; Grupo de trabajo sobre infección por VIH en el niño de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recommendations issued by the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases for the follow-up of the child exposed to the human immunodeficiency virus and to antiretroviral drugs during pregnancy and the neonatal period. An Pediatr (Barc). 2012 ; 76 (6):360.e1-9.

8. SITUACIONES ESPECIALES

8.1. Coinfección por virus hepatotropos

8.1.1. Coinfección VIH/VHC

La tasa de transmisión materno fetal del virus de la hepatitis C (VHC) varía mucho de unos estudios a otros en función del tipo de población y de la presencia de factores favorecedores como la coinfección por el VIH y especialmente la presencia de carga viral del VHC materna. No se conoce el dintel exacto a partir del cual el riesgo de transmisión se hace significativo. En una revisión sistemática de la literatura que agrupó a 1479 niños, la OR para la TV del VHC fue de 2,82 (IC 95% 1,17-6,81) si las madres presentan viremia del VHC comparado con las que no estaban virémicas(1). Algunos estudios indican que existe un aumento de la TV en los casos de partos complicados o que precisen instrumentalización (2;3).

En cuanto al manejo, existen pocos datos en la literatura que aclaren cuál es el mejor tratamiento de la mujer gestante coinfectada por VIH y VHC. El Interferón y peg-interferón no se recomiendan en el embarazo y la ribavirina está contraindicada. El TAR efectivo en la mujer gestante se asoció con una fuerte tendencia a la reducción de la transmisión materno fetal del VHC (OR 0.26, 95% CI, 0.07–1.01)(4). El TAR será el indicado para la mujer gestante con infección por el VIH(5). No existe clara evidencia de la eficacia de la cesárea electiva para prevenir la transmisión vertical del VHC(6-8). Tampoco se ha demostrado que la lactancia aumente el riesgo de transmisión materno fetal del VHC.

En la gestante coinfectada se deben realizar pruebas diagnósticas para hepatitis A y B si no se han realizado con anterioridad. Si la mujer presenta negatividad para ambos virus podría indicarse la vacunación durante la gestación una vez instaurado el TAR(9). Se puede producir elevación de transaminasas tras el inicio de TAR, debido a reconstitución inmunológica o a toxicidad por fármacos antirretrovirales por lo que sería aconsejable un seguimiento analítico hepático inicial a las dos semanas y posteriormente mensual.

Los niños nacidos de madres coinfectadas pueden no aclarar los anticuerpos frente a VHC maternos hasta pasados los 18 meses de edad. Por ello, para poder descartar la infección en el niño se necesitan, al menos, dos determinaciones negativas de PCR entre los 2 y 6 meses de edad y/o la serología para el VHC, después de los 18 meses (10;11). Las siguientes recomendaciones deben tenerse en cuenta en el manejo de las pacientes embarazadas coinfectadas por VIH y VHC:

Recomendaciones
1. Se recomienda realizar a todas las gestantes, una determinación de anticuerpos frente al VHC **(A-III).**
2. Realizar al menos una determinación de viremia plasmática VHC cuantitativa, aunque durante el embarazo no se pueda incidir de manera práctica sobre ella, **(C-III)**
3. Durante la gestación el interferón no se recomienda y la ribavirina está contraindicada **(A-II)**
4. Las recomendaciones de uso de antirretrovirales durante la gestación son las mismas para mujeres coinfectadas con VHC que para las que sólo tienen infección por el VIH **(B-III)**
5. No hay datos suficientes para indicar la cesárea electiva de manera general sólo en función de la infección materna por el VHC **(B-III)**
6. Se debe realizar estudio de infección por VHC a los niños nacidos de madres con coinfección VIH /VHC **(A-III)** mediante RNA de VHC a los 2 y 6 meses de edad y/o determinación de anticuerpos para VHC después de los 18 meses de edad **(C-III)**
7. Está indicada la vacunación de hepatitis A y B en mujeres coinfectadas que no hayan estado expuestas a estos virus **(A-III)**

8.1.2. Coinfección VIH-VHB

La transmisión transplacentaria del VHB es frecuente si la madre tiene una infección aguda muy próxima al parto o si es portadora crónica de HBsAg. La carga viral materna del VHB es el factor de mayor influencia para la TMF(12).

Como ya se ha señalado, se debe realizar estudio para hepatitis A, B y C a todas las embarazadas si no se dispone del mismo. Las mujeres infectadas por el VIH con hepatitis crónica por VHB y que tienen IgG de hepatitis A negativa deberían recibir vacunación para hepatitis A. Las mujeres con infección por VIH con HBsAc y HBsAg negativo deben recibir vacunación frente a hepatitis B(13). La positividad solo del anti-HBc en ocasiones puede significar una infección por VHB oculta (14). La vacunación se puede administrar durante la gestación, preferiblemente después que la mujer esté con un TAR estable, para prevenir el teórico riesgo post vacunal de rebrote de CV de VIH(9).

No hay estudios definitivos sobre seguridad del tratamiento para la hepatitis B durante la gestación y la lactancia. Aunque los datos en relación con el uso de TDF

durante la gestación son limitados, en la coinfección por HBV/VIH está indicado su uso en combinación con lamivudina o emtricitabina formando parte del TAR de la gestante. La profilaxis con ZDV el parto y al recién nacido se mantendrían como se indica en el apartado correspondiente de las presentes guías. El uso de 3TC como fármaco único para el tratamiento del VHB puede ocasionar el desarrollo de mutaciones de resistencia, no obstante, un tiempo de uso inferior a 6 meses se ha asociado a menos generación de resistencias del VHB a lamivudina que una exposición más prolongada(15). No hay apenas datos del uso de entecavir, adefovir o telmivudina en mujeres gestantes y, además, datos recientes sugieren que la utilización de entecavir puede producir la mutación M184V(16). El Interferón y el Interferón pegilado no están recomendados en la gestación por su efecto antiproliferativo(17).

Se puede producir elevación de transaminasas tras el inicio de TAR, debido a reconstitución inmunológica o a toxicidad por fármacos antirretrovirales por lo que sería aconsejable un seguimiento analítico hepático inicial a las dos semanas y posteriormente mensual.

Todos los niños nacidos de madres con HBsAg (+) deben recibir una inmunoglobulina específica frente a VHB dentro de las primeras 12 horas de vida. Además, al mismo tiempo, se iniciará la vacunación en lugar anatómico diferente, según las pautas habituales de vacunación. Este régimen proporciona una efectividad > 95% en la prevención de la hepatitis B(18;19;19;20) (Tabla 15).

RECOMENDACIONES

1. Realizar una serología completa para el VHB a toda gestante infectada por VIH **(A-II)**
2. El Interferón-alfa y el Interferón pegilado-alfa no se recomiendan durante el embarazo **(A-III).**
3. Determinar la carga viral del VHB en toda paciente HBsAg (+) o con dudas serológicas. Este dato es útil para diseñar una pauta de TAR que sea eficaz frente al VIH y frente al VHB **(C-III).**
4. Se debe administrar vacuna para hepatitis B a las mujeres que tengan antígeno de superficie negativo, anti core negativo y anticuerpos frente antígeno de superficie negativos. Incluir **(A-II)**
5. En las mujeres con IgG negativa para hepatitis A se recomienda la vacunación

tras el parto **(A-II).**

6. El tratamiento de la mujer gestante coinfectada con VIH/VHB planteará la inclusión de fármacos activos para ambos virus, siendo de elección TDF con lamivudina o emtricitabina de acuerdo con las recomendaciones para el uso del tratamiento antirretroviral en la mujer gestante. **(A-III).**
7. Administrar a los niños nacidos de madres HBsAg (+) una inmunoglobulina específica frente a VHB dentro de las primeras 12 horas de vida. Además, al mismo tiempo, se iniciará la vacunación en lugar anatómico diferente, con dosis de recuerdo al mes y a los 6 meses de vida **(A-I).**

Tabla 15. Recomendaciones para la prevención de la transmisión vertical del VHB.

Inmunoprofilaxis	Madre HBsAg (+)	Madre HbsAg desconocido[1]	Madre HbsAg (-)
IG anti-hepatitis B[2]	En las primeras 12h tras el nacimiento.	Tan pronto como sea posible (1ª semana) si la madre es HBsAg (+).	No es necesario.
Vacuna para hepatitis B[3]	Al nacer, al mes y a los 6 meses de vida[4].	Si madre HBsAg (+): ver columna anterior. Si madre HBsAg (-): según calendario vacunal.	Según Calendario vacunal

[1] Realizar serología del VHB a la madre tan pronto como sea posible. [2] Dosis de inmunoglobulina frente al VHB: 0,5 ml IM, administrado en sitio diferente a la vacuna. [3] Dosis de vacuna: 0,5 ml IM o Recombivax 5 mcg o Engerix-B 10 mcg. [4] A la edad de 12-18 meses se recomienda determinar la presencia de anti HBbsAg para confirmar si han respondido a la vacunación.

8.2. Coinfección por M. tuberculosis

En relación a la tuberculosis, la evaluación diagnóstica en mujeres gestantes será la misma que para la población general. La radiografía de tórax con protección abdominal produce una mínima exposición fetal a las radiaciones pudiendo realizarse si se considera necesario.

El tratamiento de la tuberculosis activa en la mujer embarazada: debe iniciarse si la probabilidad de TB es moderada-alta o si hay diagnóstico microbiológico. La tuberculosis congénita es muy poco frecuente (21). Los fármacos usados para el tratamiento habitual pasan la barrera placentaria y no parecen tener efectos perniciosos para el feto. El tratamiento recomendado es el mismo que para el resto de la población teniendo en cuenta los datos específicos de cada fármaco en la gestación y las posibles interacciones con el TAR (9).

Pirazinamida (PZ) no es teratógena en animales, pero la experiencia de su uso en mujeres gestantes es muy limitada, motivo por el que algunas guías no recomiendan su uso de manera generalizada en embarazadas (9). Sin embargo, la OMS recomienda el uso de PZ formando parte de la pauta de tratamiento inicial en mujeres gestantes con infección por el VIH o formas clínicas de tuberculosis meníngea, o diseminada. La duración total del tratamiento de la TB con INH, R y PZ y ETB (pauta cuádruple que debe ser utilizado hasta disponer de los resultados de los tests de resistencia que demuestren susceptibilidad a todos los fármacos) es de 6 meses (22). Rifabutina (categoría B) se puede plantear como una alternativa a la RIF por ser menos inductor enzimático que R, aunque hay poca experiencia de uso en gestación. Los fármacos antituberculosos de segunda línea tienen pocas interacciones con los antitirretrovirales, pero existe muy poca experiencia de su uso en embarazo: estreptomicina, kanamicina, amikacina y capreomicina, (categoría D) están contraindicadas por poder producir toxicidad intraútero del VIII par. Por lo que respecta a otros fármacos como el acido para-aminosalicilico, quinolonas, etionamida o cicloserina (categoría C) no se dispone de datos de seguridad en el embarazo ni en el feto (23). En caso de tuberculosis multirresistente y dado que es de vital importancia el tratar la tuberculosis siempre se elegirá el tratamiento que resulte más eficaz para la madre teniendo en cuenta la seguridad del feto.

Las mujeres gestantes con tuberculosis activa deben recibir simultáneamente tratamiento antituberculoso y TAR. La elección o el mantenimiento del TAR en la mujer gestante con tuberculosis son complicados, en primer lugar debido a las interacciones entre ITINN e IPs con R y, en menor medida, con rifabutina (24) y en segundo lugar debido a la superposición de toxicidades entre ARV y antituberculosos. Por otra parte, la gestación en si misma ya constituye una limitación para la elección de fármacos antirretrovirales. Las opciones son las siguientes (25):.

Elegir o mantener un TAR que pueda administrarse junto con RIF formando parte de la pauta antituberculosa en cuyo caso podrían considerarse alguna de las de las siguientes alternativas:

a) Efavirenz debería evitarse en el primer trimestre. Después del primer trimestre se puede usar si tras considerar las alternativas resulta ser la mejor opción. Puede ser necesario ajustar la dosis de EFV en mujeres que pesen más de 60 kg, aunque se desconoce su relevancia en la gestación.
b) Triple NRTI régimen (AZT+3TC/FTC+ABV) podría utilizarse en gestantes sin historia de fracasos anteriores a otras pautas de TAR, sensibles a ITIAN y con CV indetectable mantenida o en pacientes *naive* con CV bajas

c) Aunque las pautas basadas en NVP en mujeres con CD4 inferiores a 250 células/microL es de elección en la gestación su asociación con R ↓Cmín y AUC de NVP del 35 a más del 50% y puede potenciar los posibles efectos tóxicos hepáticos (26).
d) Otras alternativas basadas en raltegravir o maraviroc no disponen de datos suficientes de seguridad y farmacocinética en gestación para recomendar su uso. Solo se usarán cuando los beneficios teóricos superen los riesgos
e) Elegir o mantener un TAR con rifabutina formando parte de la pauta antituberculosa: se trataría de un TAR basado en los IPs de elección en la gestación junto con rifabutina a dosis ajustadas.

En cuanto al seguimiento a realizar durante el tratamiento de la TB, se ha descrito mayor toxicidad hepática con los fármacos antituberculosos en mujeres gestantes, por lo que se recomienda seguimiento mensual con determinación de las pruebas de función hepática durante el embarazo y en el postparto. Puede aparecer síndrome de reconstitución inmune que deberá manejarse siempre que sea posible manteniendo ambos tratamientos (tanto el de la TB como el del VIH. Debido a la complejidad en caso de dificultad para el cumplimiento la terapia directamente observada (TDO) es muy recomendable

Las concentraciones de los fármacos antituberculosos de primera línea en la leche materna son bajas y no producen toxicidad en el recién nacido. Los niños nacidos de madres con tuberculosis durante lal gestación o el parto deberán ser valorados por un pediatra (27).

En el tratamiento de la infección tuberculosa latente, INH administrada, bien en forma diaria bien dos veces por semana durante 9 meses, es el régimen preferido en mujeres embarazadas. Las mujeres que toman INH también deberían tomar suplementos de piridoxina (vitamina B6) (27). El manejo de la tuberculosis en la mujer embarazada infectada por VIH puede sintetizarse en las siguientes recomendaciones.

RECOMENDACIONES

1. Las gestantes con infección por el VIH con tuberculosis activa deben iniciar de inmediato tratamiento de TB **(A-I).**
2. El tratamiento de elección en gestantes con tuberculosis activa (TB) es (INH+R/rifabutina+ PZ +ETB) **(B-III)**. La experiencia de uso de PZ es muy limitada, pero se recomienda su uso en mujeres gestantes con infección por VIH especialmente con formas de Tb diseminada o meníngea y cuando se desconoce la susceptibilidad de la cepa **(C-III)**
3. Una rifamicina debe formar parte del tratamiento antituberculoso con ajuste de dosis si es necesario en función del TAR **(A-II).**
4. Estreptomicina, kanamicina, amikacina y capreomicina están contraindicados en la gestante **(A-II).** Existe poca experiencia de otros fármacos de segunda línea como el acido para-aminosalicilico, quinolonas, etionamida o cicloserina, pero, si son necesarios, se utilizarán en tuberculosis multirresistentes **(C-III)**
5. Las mujeres gestantes con tuberculosis activa deben tratarse con antirretrovirales tan pronto como sea posible por la salud de la madre y para evitar la TMF **(A-II).**
6. El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) puede ocurrir después de la iniciación del TAR. Se deben mantener ambos tratamientos y manejar el IRIS **(A-III)**
7. Se recomienda seguimiento mensual con analítica hepática durante el embarazo y el postparto **(C-III).**

8.3. Resistencias a antirretrovirales en la gestación

8.3.1. Indicaciones para el estudio de resistencias en mujeres gestantes

El objetivo del TAR en el embarazo es conseguir y mantener CVP indetectable ya que la TMF se ha relacionado directamente con la CVP materna. El test de resistencia genotípico está recomendado para todas las embarazadas antes de comenzar el TAR, así como para aquellas que, estando en tratamiento, tengan CVP detectable. En ocasiones, es necesario iniciar el TAR aún sin disponer del resultado del test, sujeto a modificación posterior en función del resultado de la misma.

8.3.2. Consideraciones especiales en las gestantes

La aparición de resistencia a algún medicamento utilizado como profilaxis antirretroviral puede limitar las opciones de tratamiento materno futuro, o disminuir la eficacia de tratamientos profilácticos en otros embarazos, además, supone un potencial riesgo de transmisión de virus resistente al niño en cuyo caso las opciones de tratamiento del niño pueden verse limitadas. Durante el embarazo se producen en la mujer una serie de cambios fisiológicos como el aumento del volumen plasmático y del aclaramiento renal que pueden motivar cambios en la farmacocinética de algunos fármacos y dar lugar a niveles subterapéuticos de los mismos. La presencia de nauseas o vómitos, puede también aumentar el riesgo de aparición de resistencias. Si se retira el TAR a la madre en el postparto puede darse la circunstancia de que los fármacos que lo componen tengan una vida media distinta, como sucede con las pautas consistentes en 2 ITIAN y NVP. En estos casos, debe evitarse la retirada simultanea de los fármacos ya que puede ocurrir que existan niveles persistentes en plasma de aquellos fármacos (NVP) con vida media más larga y sea una situación asimilable a la monoterapia.

8.3.3. Resistencia a antirretrovirales después del uso de regímenes profilácticos para prevenir la transmisión materno-fetal (TMF).

La presencia de mutaciones de resistencia a ITIAN se ha correlacionado con enfermedad materna avanzada y duración de la exposición a estos fármacos. El desarrollo de resistencias a ZDV cuando se usa como fármaco único en profilaxis es poco común en mujeres con linfocitos CD4 altos y carga viral baja. El desarrollo de mutaciones de resistencia a NVP es frecuente cuando se utiliza en dosis única en el parto como profilaxis de TMF. La NVP tiene una barrera genética muy baja, ya que con una única mutación se genera resistencia. La vida media de NVP es muy larga detectándose niveles en sangre hasta 21 días después de una única dosis (28;29). Los factores que se han asociado con la aparición de resistencia a NVP en este contexto han sido: carga viral materna elevada, CD4 basales bajos, subtipo viral. La tasa de resistencia genotípica a NVP después de una única dosis en el parto es variable, entre un 15% y un 65% (30). En el ensayo PACTG 316, a mujeres que estaban tomando tratamiento antirretroviral preparto se les añadía una dosis única de NVP en el parto. Este estudio no demostró eficacia adicional para prevenir la TMF , mientras que sí se asoció con mayor incidencia de mutaciones de resistencia a NVP(30).

En un estudio reciente se analizó la presencia de mutaciones de resistencia en gestantes que recibían TAR durante el embarazo y que suspenden el TAR en el

postparto. Todas las mujeres habían recibido ZDV + 3TC y, como tercer fármaco, nelfinavir o NVP. La aparición de resistencias fue significativamente mayor en el grupo de NVP (31).

8.3.4. Importancia de la presencia de resistencias en la gestación y riesgo de transmisión perinatal del VIH

La transmisión perinatal de virus resistentes, es poco usual, y hay poca evidencia de que la presencia de mutaciones incremente el riesgo de transmisión cuando se siguen las directrices generales de tratamiento antirretroviral en la gestación. Un subestudio de la cohorte *Women and Infants Transmission Study* (WITS) en el que se incluyeron 142 mujeres que, en la década de los noventa, recibían solo ZDV para el tratamiento del VIH,mostró que la presencia de mutaciones de resistencia a ZDV confería un incremento del riesgo de TMF cuando el análisis se ajustaba por el tiempo de rotura de membranas y por linfocitos totales(31). Otros estudios han sugerido que cuando las madres transmisoras tenían población viral mixta de virus salvaje y con resistencia de bajo nivel a ZDV, sólo se detectaba en los niños virus salvaje (32). Otros estudios han sugerido que las mutaciones maternas podían disminuir la *fitness* viral conduciendo así a una menor transmisibilidad(33).

La prevalencia de virus resistentes en niños con infección por VIH perinatal en dos periodos de tiempo 1988-1989 y 2000-2001 fue de 12% y 19% respectivamente. En ambos estudios la exposición antirretroviral perinatal no se asocio con la presencia de resistencia a los fármacos (34;35).

En relación con la administración de NVP en dosis única en el parto, no se demostró mas transmisión perinatal entre mujeres que recibían NVP por primera vez que entre las en las que habían recibido NVP en gestaciones previas (36;37).

8.3.5. Tratamiento de la infección por VIH resistente a antirretrovirales en la gestación

Idealmente, el TAR debe ser elegido durante la gestación en función de la situación clínica, la historia de TAR previo y el estudio de resistencias a antirretrovirales de la mujer. En las mujeres que tengan resistencia documentada a ZDV se indicará un TAR que no incluya ZDV y que consiga mantener a la madre con carga viral suprimida. En este contexto se sigue recomendando la administración de ZDV IV durante el parto, ya que la eficacia de ZDV parece estar basada no solo en la reducción de la carga viral materna sino en su acción profiláctica pre y post exposición

en los niños (38). ZDV cruza la placenta, donde se metaboliza a su forma activa de trifosfato, lo que justificaría su especial protección contra la transmisión.

Varios estudios han mostrado el desarrollo de mutaciones de resistencia a NVP que decrece, pero no se elimina después de una única dosis en el parto o en combinación con TAR antenatal. Una vez retirada la NVP se deben mantener los dos análogos al menos 7 días, la duración optima del no es totalmente conocida y algunos expertos recomiendan mantenerlos más de 30 días. Otra opción puede ser asociar un IP a los análogos cuando se retire la NVP hasta la retirada de todo el tratamiento.

El tratamiento de la infección por virus multirresistentes en la gestación es complicado. Deben considerarse las siguientes premisas: a) el riesgo de TMF depende de varios factores pero la CVP de la madre durante el embarazo y en el parto es el factor determinante por lo que el objetivo del TAR en el embarazo es conseguir y mantener CVP indetectable; b) en la gestación existe una limitación para el uso de los fármacos antirretrovirales algunos por riesgo teratogénico y en su mayoría por no existir información suficiente para su uso en gestación (5). El principio general de manejo es que, en mujeres con virus multirresistente se indicara un TAR capaz de suprimir la replicación viral aunque se tengan que utilizar fármacos con los que exista poca experiencia en gestación (especialmente a partir del segundo trimestre), ya que de no ser así se comprometería el futuro tratamiento de la madre y existiría un mayor riesgo de transmisión al niño de un virus potencialmente resistente. Se insistirá a la mujer sobre la importancia del cumplimiento para evitar la aparición de mutaciones de resistencia. Por las mismas razones expuestas anteriormente se administrará ZDV intraparto.

RECOMENDACIONES:

1. El estudio de resistencias genotípico está recomendado en todas las embarazadas antes de comenzar el TAR y en aquellas que, estando con TAR, tengan CVP detectable **(A-III).** En ocasiones, es necesario iniciar el TAR aún sin disponer del resultado del test, quedando aquel sujeto a modificación posterior (**B-III**).

2. Las mujeres que tengan resistencia documentada a ZDV recibirán durante la gestación regímenes que no incluyan ZDV, para lograr la supresión virológica, pero pueden recibir ZDV intravenosa durante el parto **(A-II)**.

3. En caso de que la madre presente infección por virus multirresistente deberá iniciarse en el recién nacido un régimen diseñado en función del estudio de

resistencias materno **(A-II).** En caso de no disponer del mismo en el momento del parto se iniciara en el recién nacido ZDV+3TC y nevirapina, ajustando e régimen tras conocer el estudio de resistencias.

4. El tratamiento óptimo del recién nacido de madre con virus resistente no se conoce. Es conveniente consultar con un pediatra experto en la infección por VIH antes del parto **(A-III)**.

5. En la mujer gestante se debe utilizar un TAR con antirretrovirales que supriman la replicación viral. Esta es la estrategia más efectiva para evitar el desarrollo de mutaciones de resistencia a y minimizar el riesgo de TV. **(A-II)**.

6. En el caso de infección materna por virus multirresistente se indicará un TAR compuesto por aquellos fármacos con los que se consiga la máxima supresión viral de la madre **(A-III)**.

7. Las mujeres que reciben un TAR basado en no nucleósidos únicamente como profilaxis de la transmisión perinatal y que suspenderán el TAR en el postparto deberán tomar los análogos de nucleósidos al menos durante 7 días después de la retirada del no nucleósido para minimizar el riesgo de desarrollo de mutaciones de resistencia **(A-I)**. Una alternativa es sustituir el no nucleósido por un IP antes de la interrupción y continuar junto con los análogos 30 días **(B-III).**

7. La adición de una dosis única de NVP en el momento del parto o cercano al mismo a una mujer con TAR estable, no supone un beneficio extra en la reducción de la transmisión perinatal y puede provocar la aparición de mutaciones de resistencia a NVP en la madre o en el niño, por lo tanto no se recomienda **(A-I).**

Referencias

1. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2007; 44(8):1123-1131
2. Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. J Infect Dis 2003; 187(3):345-351.
3. Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. The management of HCV-infected pregnant women. Ann Hepatol 2010; 9 Suppl: 92-97.

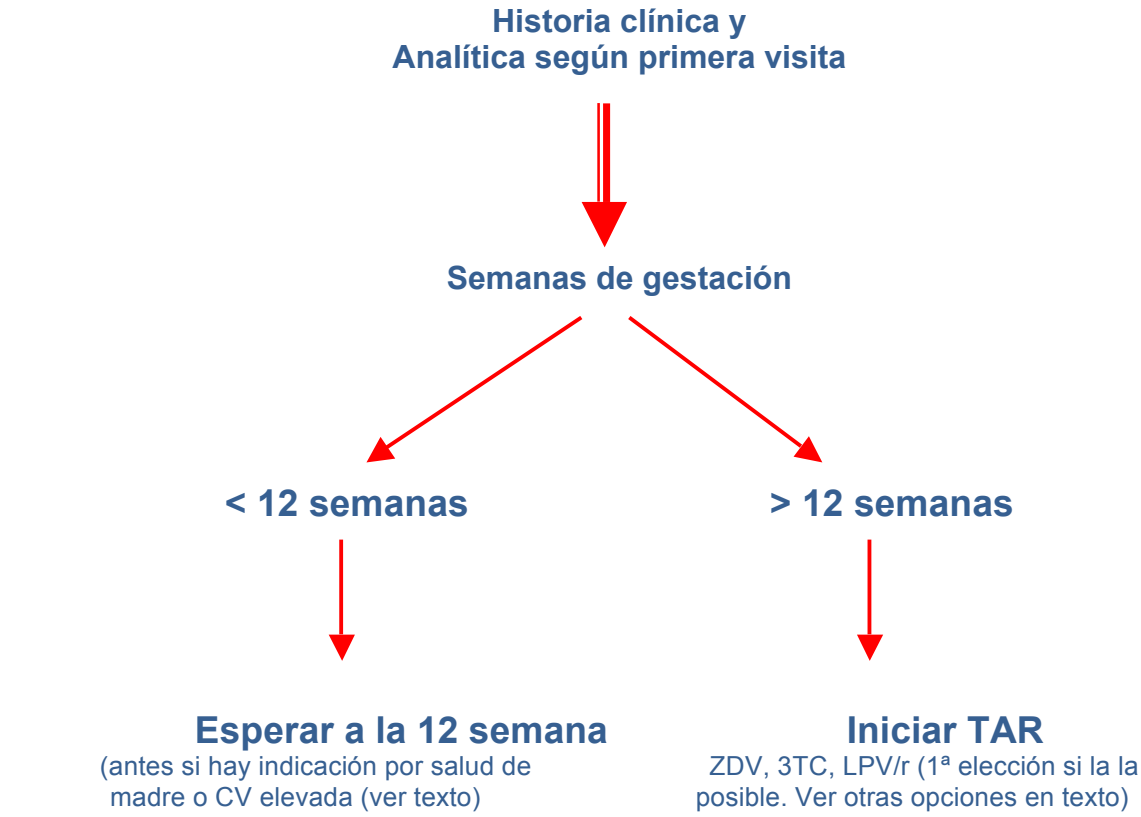
4. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. .A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. J Infect Dis 2005; 192(11):1872-1879.
5. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Sep. 14, 2011. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf. Consulta: 21/09/2011, 1-207. 2011.
6. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4):CD005546.
7. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. BJOG 2001; 108(4):371-377.
8. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV- mothers: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2011; 283(2):255-260.
9. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep 2009; 58(RR-4):1-207.
10. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, Gotta C, Bentivoglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82(3):229-234.
11. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. J Med Virol 2009; 81(5):836-843.
12. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. J Infect Dis 1994; 170(6):1418-1423.
13. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. MMWR Recomm Rep 2008; 57(RR-8):1-20.
14. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ, Luthy R, Opravil M. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17(1):6-13.
15. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di M, V, Caumes E, Bricaire F et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. Hepatology 1999; 30(5):1302-1306.
16. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M et al. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. N Engl J Med 2007; 356(25):2614-2621.
17. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. Neurology 2005; 65(6):807-811.
18. Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN, Nair PV et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. Jama 1987; 257(19):2612-2616.

19. Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. World J Gastroenterol 2003; 9(7):1501-1503.
20. Bernaola E, Giménez-Sanchez F, Baca M, de Juan F, Díez-Domingo J, Garcés M et al. Calendario de Vacunación de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2006. http://www.vacunasaep.org/. 2011. Ref Type: Generic
21. Hageman J, Shulman S, Schreiber M, Luck S, Yogev R. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. Pediatrics 1980; 66(6):980-984.
22. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes, 3rd ed. WHO/CDS/TB/2003.313. World Health Organization, Geneva, Switzerland 2003. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf. 2003. Ref Type: Generic
23. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol 2006; 107(5):1120-1138.
24. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, Stambaugh JJ, Maasen D, Ashkin D et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. Clin Infect Dis 2009; 49(9):1305-1311.
25. CDC. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis [online]. 2007. Available from URL: http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm). 2007. Ref Type: Generic
26. Shipton LK, Wester CW, Stock S, Ndwapi N, Gaolathe T, Thior I et al. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13(3):360-366.
27. Elk Grove Village. Tuberculosis. In: Pickering L, editor. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 2009: 680.
28. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49(RR-6):1-51.
29. Cressey TR, Jourdain G, Lallemant MJ, Kunkeaw S, Jackson JB, Musoke P et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 38(3):283-288.
30. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, Britto P, Rouzioux C, Gelber RD et al. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316. J Infect Dis 2002; 186(2):181-188.
31. Paredes R, Cheng I, Kuritzkes DR, Tuomala RE. Postpartum antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected women receiving pregnancy-limited antiretroviral therapy. AIDS 2010; 24(1):45-53.
32. Colgrove RC, Pitt J, Chung PH, Welles SL, Japour AJ. Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations. AIDS 1998; 12(17):2281-2288.
33. Nijhuis M, Deeks S, Boucher C. Implications of antiretroviral resistance on viral fitness. Curr Opin Infect Dis 2001; 14(1):23-28.
34. Parker MM, Wade N, Lloyd RM, Jr., Birkhead GS, Gallagher BK, Cheku B et al. Prevalence of genotypic drug resistance among a cohort of HIV-infected newborns. J Acquir Immune Defic Syndr 2003; 32(3):292-297.

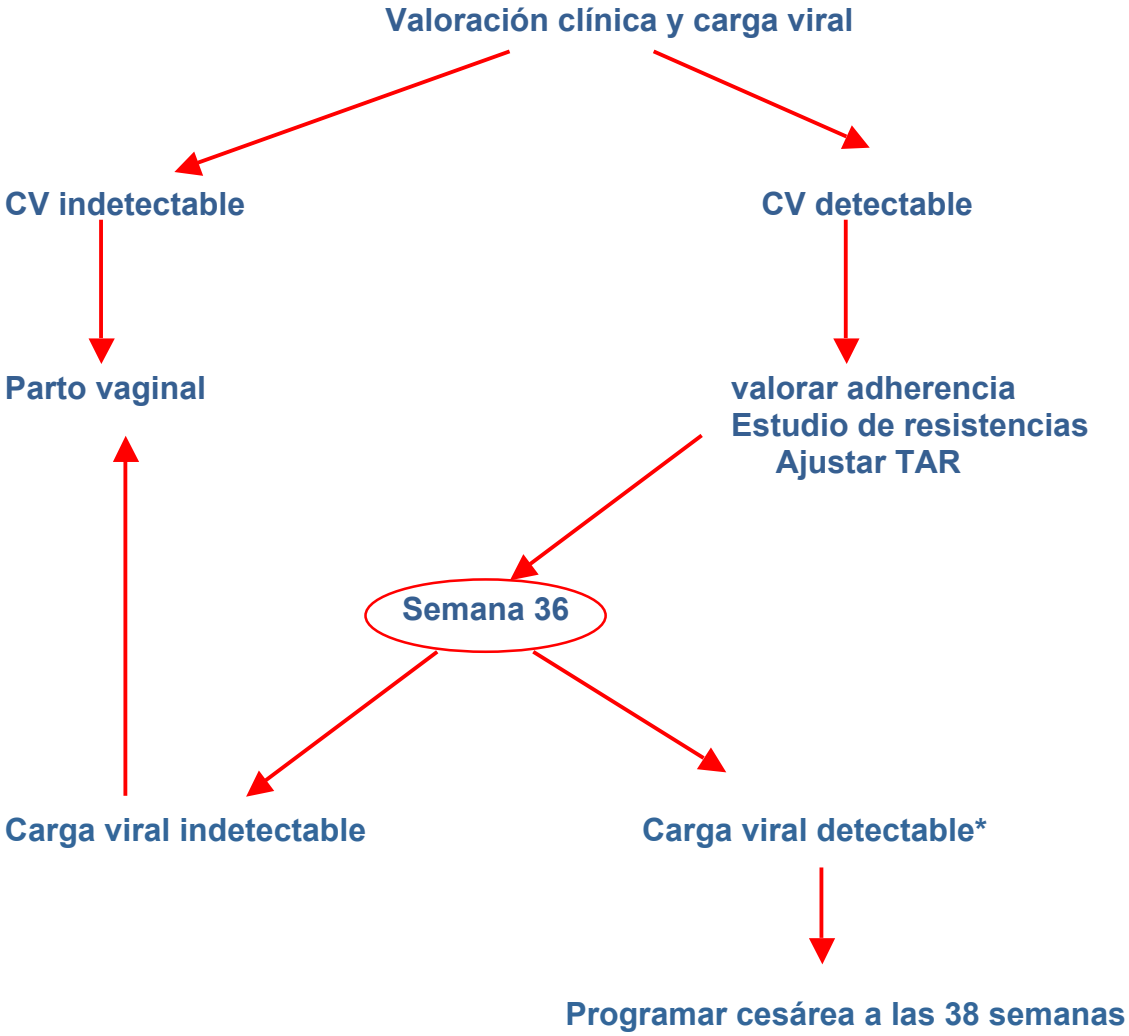
35. Karchava M, Pulver W, Smith L, Philpott S, Sullivan TJ, Wethers J et al. Prevalence of drug-resistance mutations and non-subtype B strains among HIV-infected infants from New York State. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 42(5):614-619.
36. McConnell M, Bakaki P, Eure C, Mubiru M, Bagenda D, Downing R et al. Effectiveness of repeat single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in repeat pregnancies in Uganda. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46(3):291-296.
37. Martinson NA, Ekouevi DK, Dabis F, Morris L, Lupodwana P, Tonwe-Gold B et al. Transmission rates in consecutive pregnancies exposed to single-dose nevirapine in Soweto, South Africa and Abidjan, Cote d'Ivoire. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45(2):206-209.
38. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1998; 339(20):1409-1414.

9. ALGORITMOS DE MANEJO

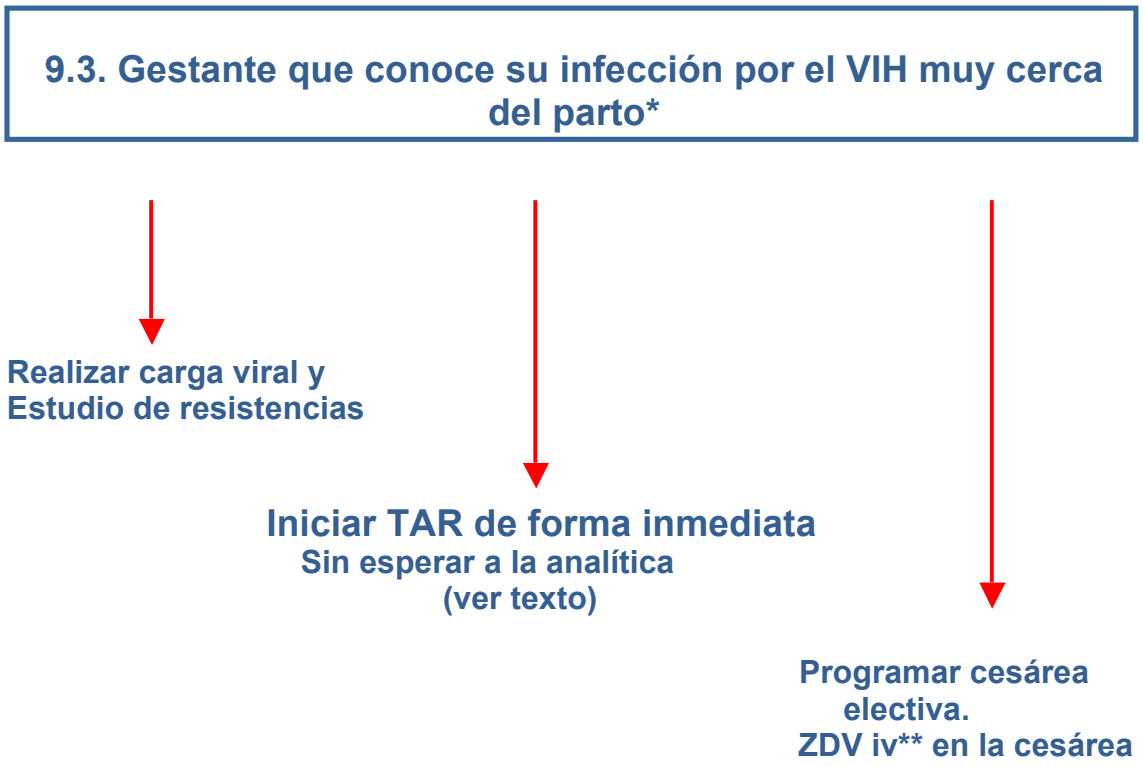
9.1. Gestante con infección por el VIH conocida sin TAR previo



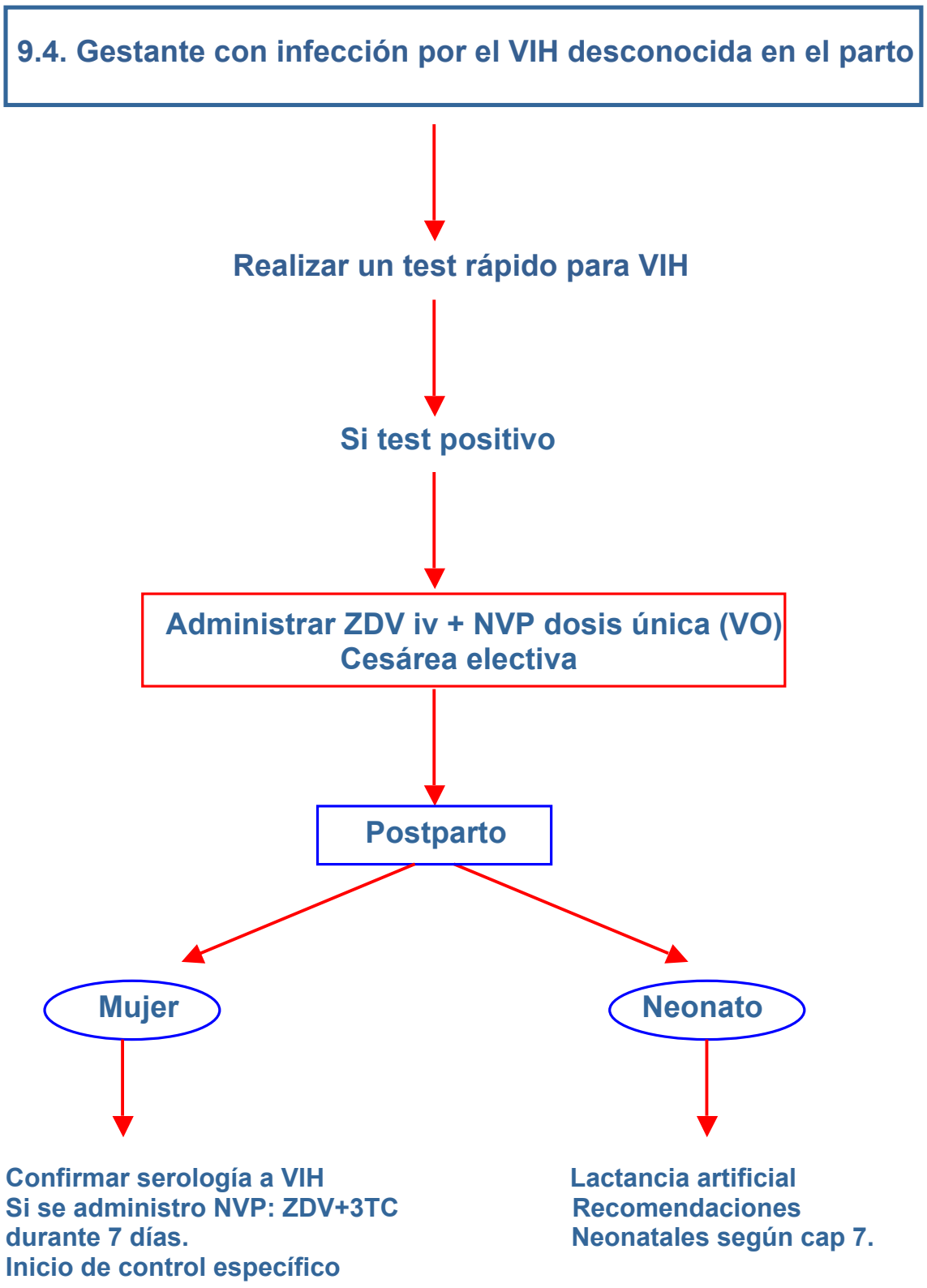
9.2. Gestante con infección por el VIH conocida con TAR previo



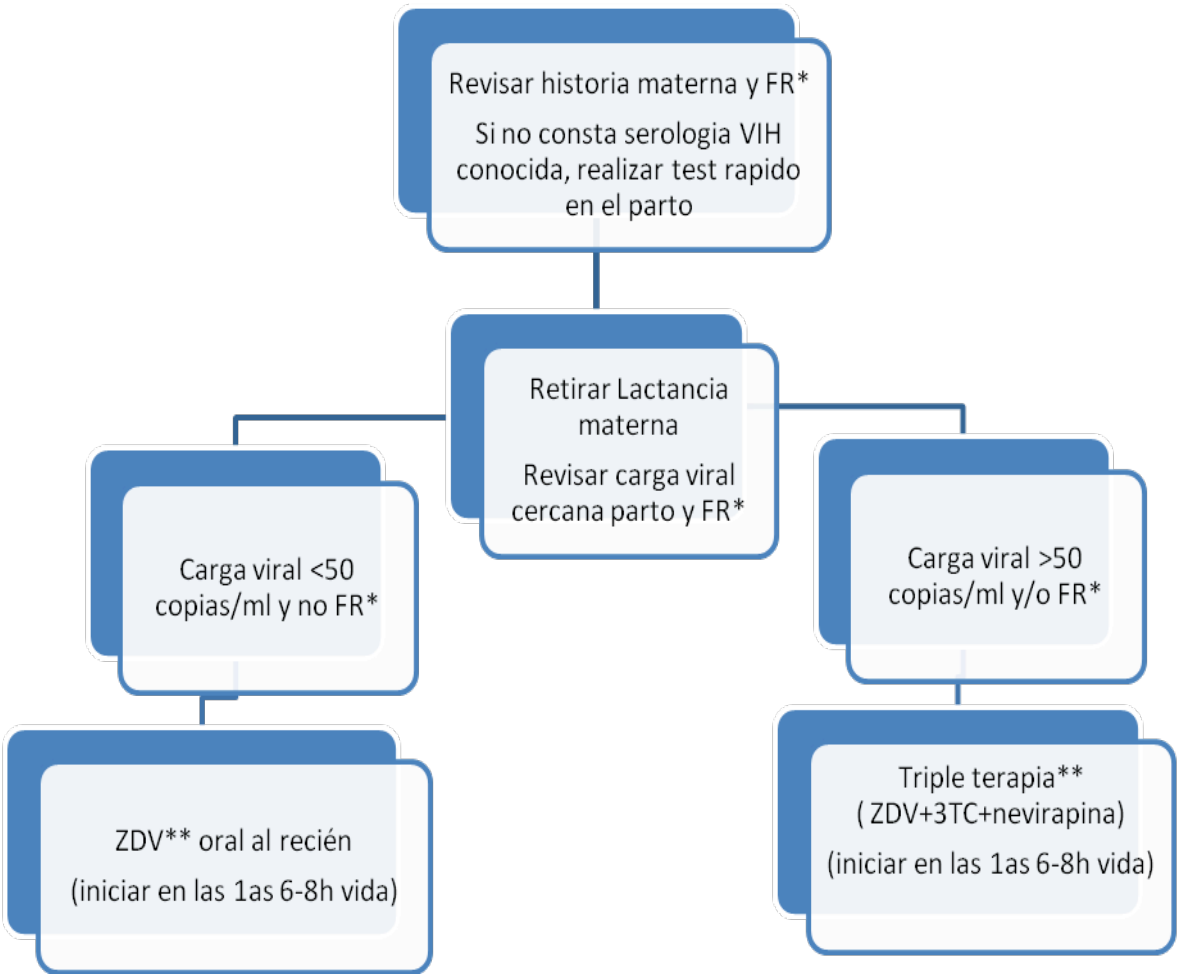
*** Entre 50 y 1000 copias valorar**



*** Significa un fracaso de la prevención**
**** ZDV 2 mg/kg de peso administrado durante 1 hora. Posteriormente seguirá con una infusión continua de 1 mg/Kg/h hasta el parto.**


9.4. Gestante con infección por el VIH desconocida en el parto
Realizar un test rápido para VIH
Si test positivo
Administrar ZDV iv + NVP dosis única (VO)
Cesárea electiva
Postparto
Mujer
Neonato
Confirmar serología a VIH
Si se administro NVP: ZDV+3TC
durante 7 días.
Inicio de control específico
Lactancia artificial
Recomendaciones
Neonatales según cap 7.

9.5. Manejo del neonato nacido de madre con infección por VIH desconocida en el parto



*FR: factores de riesgo: no recibir TAR en el embarazo, prematuridad (especialmente si < 32s), mala situación clínica de la madre, mayor tiempo de bolsa rota, tipo de parto, sangrado durante el parto, infección del tracto genital concomitante.
**Dosificación y pauta: ver tablas 12 y 13

10. ANEXO 1

Escala de Depresión de Post-Parto de Edimburgo
[EPDS, por sus siglas en inglés]

La Escala de Depresión de Post-Parto de Edimburgo se creó para asistir a los profesionales de la atención primaria de salud en la detección de las madres que padecen de depresión de post-parto; una afección alarmante más prolongada que la "Melancolía de la Maternidad" ["Blues" en inglés] (lo cual ocurre durante la primera semana después del parto) pero que es menos grave que la psicosis del puerperio. Estudios previos demostraron que la depresión de post-parto afecta por lo menos a un 10% de las mujeres y que muchas de las madres deprimidas se quedan sin tratamiento. Estas madres logran sobrellevar la carga de su bebé y las tareas de la casa, pero su placer por la vida se ve gravemente afectado y puede que toda la familia sufra consecuencias a largo plazo. La EPDS se creó en centros de salud en Livingston y Edimburgo. Consiste de diez cortas declaraciones. La madre escoge cuál de las cuatro posibles respuestas es la que más se asemeja a la manera en la que se sintió durante la semana anterior, La mayoría de las madres pueden contestar la escala sin dificultad en menos de 5 minutos. El estudio de validación demostró que las madres que obtienen resultados por encima del umbral del 92.3% es más probable que padezcan de alguna enfermedad depresiva de diferentes niveles de gravedad. No obstante, no se le debe dar más importancia a los resultados de la EPDS que al juicio clínico. Se debe realizar una evaluación clínica prudente para confirmar el diagnóstico. La escala indica la manera en que la madre se sintió durante la semana anterior y en casos dudosos, podría ser útil repetirla después de 2 semanas. La escala no detecta las madres con neurosis de ansiedad, fobias o trastornos de la personalidad

Instrucciones de uso:

1. Se le pide a la madre que escoja la respuesta que más se asemeje a la manera en que se sintió en los 7 días anteriores.
2. Tienen que responder las diez preguntas.
3. Se debe tener cuidado y evitar la posibilidad de que la madre hable sobre sus respuestas con otras personas.
4. La madre debe responder la escala ella misma, a no ser que sus conocimientos del español sean limitados o que tenga problemas para leer.
5. La EPDS se puede usar entre las 6 y 8 semanas para evaluar a las mujeres en la etapa de post-parto. La clínica de pediatría, la cita de control de post-parto o una visita al hogar pueden ser oportunidades convenientes para realizarla

Se suman todos los puntos para dar la puntuación total. Una puntuación de 10+ muestra la probabilidad de una depresión, pero no su gravedad. Cualquier número que se escoja que no sea el "0" para la pregunta número 10, significa que es necesario hacer evaluaciones adicionales inmediatamente. La puntuación de la EPDS está diseñada para asistir al juicio clínico, no para reemplazarlo. Se les harán evaluaciones adicionales a las mujeres antes de decidir el tipo de tratamiento.
Los usuarios pueden reproducir esta escala sin necesidad de obtener permisos adicionales siempre y cuando respeten los derechos de autor y citen los nombres de los autores, el título y la fuente del artículo en todas las copias que reproduzcan.

En los últimos siete días:

1. He sido capaz de reír y ver el lado bueno de las cosas
0 Tanto como siempre
1 No tanto ahora
2 Mucho menos
3 No, no he podido

2. He mirado el futuro con placer
0 Tanto como siempre
1 Algo menos de lo que solía hacer
2 Definitivamente menos
3 No, nada

3. Me he culpado sin necesidad cuando las cosas no salían bien
3 Sí, la mayoría de las veces
2 Sí, algunas veces
1 No muy a menudo
0 No, nunca

4. He estado preocupada y ansiosa sin motivo
0 No, para nada
1 Casi nada
2 Sí, a veces
3 Sí, a menudo

5. He sentido miedo y pánico sin motivo alguno
3 Sí, bastante
2 Sí, a veces
1 No, no mucho
0 No, nada

6. Las cosas me superan, me sobrepasan
3 Sí, la mayor parte de las veces
2 Sí, a veces
1 No, casi nunca
0 No, nada

7. Me he sentido tan infeliz que he tenido dificultad para dormir
3 Sí, la mayoría de las veces
2 Sí, a veces
1 No muy a menudo
0 No, nada

8. Me he sentido triste y desgraciada
3 Sí, casi siempre
2 Sí, bastante a menudo
1 No muy a menudo
0 No, nada

9. He sido tan infeliz que he estado llorando
3 Sí, casi siempre
2 Sí, bastante a menudo
1 Sólo en ocasiones
0 No, nunca

10. He pensado en hacerme daño a mí misma
3 Sí, bastante a menudo
2 A veces
1 Casi nunca
0 No, nunca

Los usuarios pueden reproducir el cuestionario sin permiso adicional proveyendo que se respeten los derechos reservados y se mencionen los nombres de los autores, título y la fuente del documento en todas las reproducciones.

Obtenido de the British Journal of Psychiatry
June, 1987, Vol. 150 by J.L. Cox, J.M. Holden, R. Sagovsky