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 División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis (DCVIHT), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Diciembre de 2023.

GRUPO DE TRABAJO	
Coordinadores y Revisores	
Rosa Polo	Especialista en Medicina interna/Infecciosas, DCVIHT. Ministerio de Sanidad. Madrid
Eloy Muñoz	Especialista en Obstetricia y Ginecología. H.U. 12 de Octubre. Madrid
Maria Jesús Pérez Elías	Especialista en Microbiología/Infecciosas. H.U. Ramón y Cajal. IRYCIS, CIBERINFEC, Madrid.
Luis Manuel Prieto	Especialista en Pediatría/Infecciosas. H.U. 12 de Octubre. Madrid
Redactores Generales	
Marta Montero	Especialista en Medicina Interna/Infecciosas. H.U. y Politécnico La Fe Valencia
Juan Emilio Losa	Especialista en Medicina interna/Infecciosas. H.U. Fundación Alcorcón. Madrid
Redactores (por orden alfabético)	
Adriá Curran	Especialista en Medicina interna/Infecciosas. H.U. Vall D'Hebron. Barcelona.
Anna Suy	Especialista en Obstetricia y Ginecología. H.U. Vall D'Hebron. Barcelona.
Jose Tomás Ramos	Especialista en Pediatría/Infecciosas. H.U. Clínico. Madrid.
Luz Martín Carbonero	Especialista en Medicina interna(Infecciosas. H.U. La Paz. Madrid.
María de la Calle	Especialista en Obstetricia y Ginecología. H.U. La Paz. Madrid.
Mª Carmen Viñuela	Especialista en Obstetricia y Ginecología. H.U. Gregorio Marañón. Madrid.
Mª José Galindo	Especialista en Medicina interna/Infecciosas. H.Clínico Universitario. Valencia.
Marta López Rojano	Especialista en Obstetricia y Ginecología. H.Clínic. Barcelona.
Ton Noguera	Especialista en Pediatría/Infecciosas. H. Sant Joan de Dèu. Barcelona.

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
AAD	Antivirales de acción directa
ABC	Abacavir
ACO	Anticonceptivos orales
ACSG	Anticoncepción con solo gestágenos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AE	Anticoncepción de emergencia
AMPD	Acetato de medroxiprogesterona depot
AntiHBc	Anticuerpo anticore del VHB
AntiHBs	Anticuerpo frente al HBsAg
APP	Amenaza de parto prematuro
ARN	Ácido ribonucleico
ARV	Antirretrovirales
ATV	Atazanavir
AHC	Anticonceptivos hormonales combinados
BIC	Bictegravir
BP	Barrera placentaria
CAB	Cabotegravir
CDC	Centros para el control de enfermedades (EEUU)
CMV	Citomegalovirus
COBI	Cobicistat
CVp	Carga viral plasmática
DIU	Dispositivo intrauterino
DIU-LNG	Dispositivo intrauterino de levonorgestrel
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DPPNI	Desprendimiento prévio de placenta normoinserta
DMO	Densidad mineral ósea
DOR	Doravirina
DRV	Darunavir
DRV/r	Darunavir potenciado con ritonavir
DTG	Dolutegravir
DTN	Defecto de tubo neural
EE	Etinil-estradiol
EFV	Efavirenz
EG	Edad gestacional
EGB	Estreptococo del grupo B
EIP	Enfermedad inflamatoria pélvica
EVG	Elvitegravir
FAR	Fármaco antirretroviral
fβhCG	Fracción libre de la hormona gonadotropina coriónica
FDA	Administración de Medicamentos de EEUU
FIV	Fertilización in vitro
FSH	Hormona folículoestimulante
FTC	Emtricitabina
FV	Fracaso virológico
HTA	Hipertensión arterial
HBsAg	Antígeno de superficie del VHB
IBA	Ibalizumab
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
ILE	Interrupción legal del embarazo
INI	Inhibidor de la integrasa
IIU	Inseminación intrauterina

INH	Isoniacida
IP	Inhibidor de la proteasa
IPp	Inhibidor de la proteasa potenciado
ITIAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido/nucleótido
ITINAN	Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido
ITS	Infecciones de transmisión sexual
IV	Intravenosa
IVE	Interrupción voluntaria del embarazo
LARC	Anticonceptivo reversible de larga duración
LH	Hormona luteinizante
MAC	Métodos anticonceptivos
MEC	Criterios de eligibilidad médica
MRV	Maraviroc
MVIH	Mujer con infección por el VIH
NVP	Nevirapina
OMS	Organización mundial de la salud
PAPP-A	Proteína plasmática placentaria asociada al embarazo
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Peg-IFN	Interferón pegilado
PF	Planificación familiar
PG	Prostaglandina
PNS	Plan nacional del sida
PP	Parto prematuro
PPE	Profilaxis post-exposición
PrEP	Profilaxis preexposición
PSP	Píldoras con sólo progestágeno
PVIH	Persona con infección por el VIH
RAL	Raltegravir
RBV	Ribavirina
RN	Recién nacido
RNAT	Recién nacido a término
RNPT	Recién nacido pretérmino
RPM	Rotura prematura de membranas
RPMP	Rotura prematura de membranas pretérmino
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
SPBF	Sospecha de pérdida de bienestar fetal
SRI	Síndrome de reconstitución inmune
TAF	Tenofovir alafenamida
TAG	Tolerancia alterada a la glucosa
TAR	Tratamiento antirretroviral
TB	Tuberculosis
TDF	Tenofovir disoproxil fumarato
TN	Translucencia nucal
TV	Transmisión vertical
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
ZDV	Zidovudina

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)"

AGRADECIMIENTOS

La División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis (DCVIHT) del Ministerio de Sanidad, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), el Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) agradecen las aportaciones y opiniones de Pablo Bachiller, Jara Llenas, Marisa Navarro, Ana González Cordón, Departamento Médico de MSD, Talia Sainz y Luis Escosa para mejorar el texto.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- Justificación, objetivos y alcance
1.2.- Metodología

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

2.1.- Consejo reproductivo en la mujer con infección por el VIH

2.2.- Opciones reproductivas en parejas con algún miembro con infección por el VIH

2.2.1.- Concepción natural. Requisitos.
2.2.2.- Estudio de esterilidad y técnicas de reproducción asistida

2.3.- Planificación familiar en mujeres con infección por el VIH

2.3.1.- Métodos naturales

2.3.2.- Métodos barrera

2.3.3.- Anticonceptivos reversibles de larga duración

2.3.3.1.- Dispositivo intrauterino (DIU) de cobre
2.3.3.2.- DIU levonorgestrel

2.3.4.- Anticoncepción hormonal

2.3.4.1.- Anticoncepción con sólo gestágenos
2.3.4.2.- Anticoncepción combinada

2.3.5.- Métodos anticonceptivos irreversibles-quirúrgicos

2.3.6.- Anticoncepción de emergencia

2.4.- Diagnóstico e información de la infección por el VIH en período preconcepcional, gestación temprana o avanzada

2.4.1.- Información de la infección por el VIH

2.4.1.1.- Gestante con diagnóstico del VIH previo al embarazo

2.4.1.2.- Gestante diagnosticada de infección por el VIH durante el embarazo

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

3. MANEJO DE LA MUJER GESTANTE

3.1.- Evaluación clínica, analítica y seguimiento durante el embarazo

3.1.1.- Valoración inicial
3.1.2.- Seguimiento durante el embarazo

3.2.- Manejo del tratamiento antirretroviral en la mujer gestante. Inicio y pautas

3.2.1.- Clasificación de la seguridad de los fármacos antirretrovirales según la FDA
3.2.2.- Paciente naive, momento de inicio, estudios con mejores evidencias
3.2.3.- Paciente pretratada con carga viral controlada
3.2.4.- Paciente porretada en fracaso virológico. Resistencias
3.2.4.1.- Manejo de la paciente embarazada con viremia plasmática detectable

3.2.4.2.- ¿Cuándo se debe solicitar una prueba de resistencias genotípicas?
3.2.4.3.- Tratamiento de la infección por el VIH resistente a ARV en la gestación.

3.3.- Comorbilidades durante la gestación

3.3.1.- HTA y diabetes

3.3.1.1.- Hipertensión arterial: complicaciones asociadas
3.3.1.2.- Diabetes gestacional

3.3.2.- Infecciosas (Tuberculosis, virus de la hepatitis B y C)

3.3.2.1.- Tuberculosis
3.3.2.2.- Coinfección VIH/VHB
3.3.2.3.- Coinfección VIH/VHC

3.4.- Diagnóstico prenatal

3.4.1- Cribado combinado
3.4.2.- Test de ADN fetal en sangre materna
3.4.3.- Técnicas invasivas: biopsia corial, amniocentesis, cordocentesis

4. PATOLOGÍA OBSTÉTRICA Y MANEJO INTRAPARTO

4.1.- Patología obstétrica

4.1.1.- Amenaza de parto prematuro (APP)
4.1.2.- Rotura prematura de membrana (RPM)
4.1.3.- Metrorragia del tercer trimestre
4.1.4.- Crecimiento intrauterino restringido

4.2.- Manejo intraparto

4.3.- Elección de la vía del parto

4.3.1.- Parto por vía vaginal
4.3.2.- Parto por cesárea

4.4.- El puerperio en la gestante con infección por el VIH

5. PROFILAXIS DEL NIÑO EXPUESTO

5.1.- Profilaxis antirretroviral en el período neonatal

5.1.1.- Eficacia de la profilaxis postnatal
5.1.2.- Escenarios de bajo riesgo, alto riesgo y prematuridad
5.1.3.- Seguridad de los antirretrovirales en el período neonatal

5.2.- Seguimiento del neonato expuesto y diagnóstico de la infección por el VIH

5.2.1.- Diagnóstico del neonato expuesto al VIH
5.2.2.- Comorbilidades en el recién nacido hijo de madre con el VIH
5.2.3.- Seguimiento a medio y largo plazo del niño expuesto al VIH

5.3.- Lactancia en el niño expuesto

6. ALGORTIMOS DE MANEJO

6.1.- Gestante en TAR y carga viral indetectable
6.2.- Gestante en TAR y con mal control durante el embarazo
6.3.- Gestante con diagnóstico tardío del VIH
6.4.- Gestante con diagnóstico del VIH intraparto

1.- INTRODUCCIÓN

1.1. Justificación, objetivos y alcance

El asesoramiento de las mujeres con infección por el VIH que deseen quedarse embarazadas debe formar parte de la práctica clínica para disminuir la morbilidad y mortalidad materno infantil.

La identificación precoz de la infección por el VIH en la mujer previene de manera eficiente la transmisión de la madre al niño, siempre que aseguremos el acceso al tratamiento antirretroviral (TAR), al control obstétrico y a la información adecuada por parte de los profesionales sanitarios.

Estas recomendaciones actualizan las publicadas en 2018 por las mismas entidades y sociedades científicas y van dirigidas a todos los profesionales que atienden a las mujeres embarazadas o con deseo de embarazo y a sus recién nacidos, teniendo como objetivo principal, que ninguna mujer afronte su embarazo sin conocer su estado serológico frente al VIH y prioritariamente, que llegue al parto sin que se haya determinado su estado serológico frente al VIH. Para ello se revisarán y elaborarán una serie de recomendaciones que sirvan de guía para el manejo terapéutico tanto de la mujer embarazada como del niño expuesto.

Este documento establece la necesidad de una aproximación multidisciplinar a la mujer que debe incluir, al menos especialistas en ginecología, infectología, pediatría 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 infectólogos, ginecólogos y pediatras) tengan experiencia demostrada 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 División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis (DCVIHT), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), la Junta Directiva de GeSIDA y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) siendo el papel de las cuatro instituciones de coordinación.

Estos expertos se distribuyen en grupos formados por redactores y revisores que se encargan de actualizar cada sección del documento. Cuatro miembros del panel actúan como coordinadores y dos como redactores generales Cada grupo revisa los datos más relevantes de las publicaciones científicas y comunicaciones a congresos más recientes, en el caso de esta

actualización hasta el 28 de febrero de 2023, elaboran el texto de cada sección y generan preguntas sobre aspectos no suficientemente consensuados que se someten a votación de todo el panel. El borrador del documento se discute y consensua en una reunión del panel y su redacción provisional se expone durante 15 días en las páginas web de las sociedades científicas participantes para que profesionales, pacientes o quien esté interesado pueda hacer sugerencias que, si procede, son integradas en el documento final.

Cada recomendación de estas guías se califica con una letra que indica su fuerza [A (debe ofrecerse siempre), B (en general debe ofrecerse) o C (debe ofrecerse opcionalmente)] y un número que expresa las pruebas que sustentan dicha recomendación [I (resultados de uno o más ensayos clínicos aleatorizados de aspectos clínicos o de laboratorio o de un metaanálisis), II (de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes) y III (opinión de expertos)].

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

2.1. Consejo reproductivo en la mujer con infección por el VIH (MVIH)

El consejo preconcepcional tiene como objetivo identificar condiciones sociales y médicas, tanto maternas como paternas, que puedan ser optimizadas antes de la concepción, con el fin de incrementar las posibilidades de un resultado perinatal favorable[1] al reducir la morbilidad y mortalidad materna e infantil[2]. En las MVIH, el consejo preconcepcional ofrece la oportunidad de reducir el riesgo de embarazo no deseado, de transmisión sexual y perinatal del VIH, de pérdida fetal, de parto pretérmino, de bajo peso al nacimiento y otros riesgos perinatales, y puede optimizar el conocimiento de la propia **infección** por parte de la paciente antes de concebir. Se recomienda en todas las mujeres con infección por el VIH en edad fértil y es especialmente importante cuando una mujer expresa su deseo de concebir, duda acerca de su futuro reproductivo, o bien, no utiliza un método de control de la fertilidad efectivo y consistente[3]. Además de las recomendaciones preconcepcionales en la población general (historia clínica y reproductiva, medidas generales de salud: evitar obesidad, consumo de alcohol, tabaco y otros tóxicos; nutrición equilibrada e ingesta adecuada de folatos y yodo)[1] el consejo preconcepcional en la MVIH incluiría[4,5]:

- Discusión de las opciones reproductivas.

- Contracepción eficaz hasta que se elige el momento de intentar la gestación.
- Lograr una supresión mantenida de la carga viral plasmática, para minimizar el riesgo de transmisión perinatal y evitar el riesgo de transmisión sexual a la pareja[6].
- Optimizar el tratamiento antirretroviral (TAR), si fuera necesario y posible, con los fármacos con mejores evidencias y mayor experiencia durante la gestación, evitando aquellos con potencial toxicidad y teratogenicidad.
- Actualización de vacunas indicadas en la mujer en edad fértil y por el VIH (hepatitis B, neumococo, gripe, SARS- CoV-2, etc).
- Ante signos, síntomas y/o factores de riesgo, diagnosticar y tratar todas las infecciones de transmisión sexual en la mujer y en su pareja.
- Ante factores de riesgo reproductivos o de infertilidad (edad, comorbilidades, mala historia reproductiva, etc..) considerar interconsulta con un especialista en fertilidad y/o la realización de un estudio básico de fertilidad.
- Informar del riesgo de transmisión perinatal, estrategias de prevención llegado el caso y de las alternativas a la lactancia materna.
- Recomendar la toma de ácido fólico un mes antes de la concepción.

RECOMENDACIÓN

1. *El consejo preconcepcional debe formar parte del manejo de la mujer con el VIH en edad reproductiva.* ***(A-III).***

Referencias

1. Guías de Asistencia Práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Consulta preconcepcional. Junio 2010
2. Josephine R. Fowler; Heba Mahdy; Brian W. Jack. Preconception Counseling. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
3. Providers' perspectives on preconception counseling and safer conception for HIV-infected women† Alison S Colla, JoNell E Potterb, Nahida Chakhtourab, Maria L Alcaideb, Ryan Cooka, and Deborah L Jonesa. AIDS Care. 2016 April ; 28(4): 513–518.
4. Jones D, Chakhtoura N, Cook R. Reproductive and maternal healthcare needs of HIV infected women. Curr HIV/AIDS Rep. 2013;10(4):333-341
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Available at ttps://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new. Consultado el 17 de mayo de 2023
6. Bor J, Fischer C, Modi M, Richman B, Kinker C, King R et al.. Changing Knowledge and Attitudes Towards HIV Treatment-as-Prevention and "Undetectable = Untransmittable": A Systematic Review. AIDS Behav **25, 2021;** 4209–4224.

2.2. Opciones reproductivas en parejas con algún miembro con infección por el VIH.

2.2.1. Concepción natural. Requisitos

Las personas con el VIH, que toman diariamente la medicación antirretroviral, y que consiguen y mantienen una carga viral plasmática (CVp) indetectable, tienen riesgo despreciable de transmitir, por vía sexual, el virus a una pareja seronegativa[1]. Esto ha revolucionado la forma en que las parejas con un miembro, o con ambos miembros con infección por el VIH, afrontan sus deseos genésicos[2]. Esta evidencia surge de los estudios (HPTN 052 [HIV Prevention Trials Network trial 052] y PARTNER [Partners of People on ART-A New Evaluation of the Risks] study)[3,4]. En el primero no hubo casos de transmisión horizontal cuando la CVp del miembro infectado estaba consistentemente suprimida y, en el segundo, no hubo ningún caso de transmisión, bajo estas mismas condiciones, tras más de un año de seguimiento y más de 58.000 coitos sin protección.

En parejas serodiscordantes, siempre que el miembro infectado esté en TAR y con CVp indetectable durante, al menos, 6 meses, la concepción natural es un método válido. Si las relaciones sexuales se llevan a cabo en el periodo periovulatorio se incrementan las posibilidades de concepción y se debe informar y fomentar esta actitud en la pareja. Si existen factores de riesgo de infertilidad y/o la concepción natural no se produce en un periodo de 6 meses, se recomienda la derivación a un especialista en infertilidad, debido a la mayor tasa de alteraciones seminales[5] y de la reserva ovárica[6] en personas con infección por el VIH (PVIH) en TAR.

Si los requisitos no se cumplen en su totalidad (por ejemplo, inicio reciente del TAR, toma incorrecta del mismo, no comprobación de la indetectabilidad de la CVp, etc.) se puede recurrir a la profilaxis preexposición (PreP)[7], si bien se debe recomendar fuertemente la consecución de ambos objetivos, TAR en activo, de forma consistente, y lograr CVp indetectable de forma prolongada, antes de intentar la concepción natural. Con estas condiciones, más el uso de la PrEP en casos seleccionados, las técnicas de lavado seminal, inseminación intrauterina, autoinseminación o fecundación in vitro, quedan relegadas a los casos de infertilidad.

2.2.2 Estudio de esterilidad y técnicas de reproducción asistida

En las parejas en las que uno o ambos miembros están infectados y en las que convergen factores de riesgo para la infertilidad y/o no logran concebir de forma natural tras 6 meses de relaciones sexuales, existen distintas estrategias que se podrían llevar a cabo. La primera sería reforzar la información sobre la concepción natural, p.ej. realizar los coitos en el periodo periovulatorio, utilizando test de ovulación. Además de lo anterior se debe realizar un test básico

de fertilidad (Tabla 1) y/o la derivación a un especialista en infertilidad. Se deben ofrecer intervenciones, similares a las que se realizan en la población general, la inseminación intrauterina, la fertilización in vitro (FIV), la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o la donación de gametos (esperma u óvulos), aunque la disponibilidad y el coste de la reproducción asistida puede dificultar que algunas parejas, puedan acceder a estos servicios. La adopción sería otra alternativa para las parejas que desean ser progenitores.

Dentro de las técnicas de reproducción asistida, en los casos necesarios, la inseminación intrauterina ha sido, tradicionalmente, el abordaje inicial debido a su baja invasividad y bajo coste. Para poder utilizar el semen del varón infectado se precisan las condiciones comentadas previamente: TAR activo e indetectabilidad de la CVp. Si el semen (evaluado mediante espermiograma) y/o las condiciones virológicas no son las adecuadas, se puede recurrir al semen de donante. También, en caso de duda, se puede recurrir al lavado seminal[8] que ha sido la técnica de reproducción asistida considerada como estándar, cuando el varón está infectado, hasta que se comprobó la seguridad de la concepción natural.

Respecto a las técnicas más costosas e invasivas, como la FIV o FIV-ICSI, si bien en el pasado llegaron a ser consideradas como de posible elección para disminuir al máximo la posibilidad de transmisión horizontal, hoy día solo se ha de recurrir a ellas ante una indicación médica clara (anomalía severa del semen, fracaso de la inseminación intrauterina, etc…), puesto que estas técnicas se asocian con un riesgo aumentado de gestación múltiple, parto pretérmino y bajo peso al nacer. 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 y la transferencia, en lo posible, de un único embrión. No está claro si el pronóstico de la FIV es peor en parejas con infección por el VIH[9] dado que la mayoría de los datos proceden de estudios retrospectivos y de pequeñas series. Aun así, se debe informar sobre la posibilidad de que los resultados obtenidos sean inferiores a lo esperado.

Tabla 1. Estudio básico de fertilidad

Hombre	Mujer
Analítica general con serologías (VHC, VHB y lúes). Carga viral y poblaciones linfocitarias Seminograma basal y pruebas de funcionalismo espermático. PCR/Cultivos uretrales (Neisseria gonorrhoea, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Virus herpes simplex).	Analítica general con serologías (VHC, VHB y lúes). Perfil hormonal basal (FSH, LH, estradiol en el 3º día del ciclo). Valorar Hormona Antimülleriana. PCR/Cultivos endocervicales (Neisseria gonorrhoea, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Virus herpes simplex). Citología cervico-vaginal actualizada. Ecografía transvaginal con contaje de folículos antrales.

Otras pruebas especializadas como la histerosalpingografía no están indicadas salvo sospecha de patología específica, como la tubárica.

RECOMENDACIONES

1. *La concepción natural utilizando TAR combinado, y con CVp indetectable de forma sostenida, es una alternativa válida para la reproducción en parejas serodiscordantes o en las que ambos miembros están infectados por el VIH **(A-I).** En estos casos se debe verificar que la CVp está suprimida, para minimizar el riesgo de transmisión perinatal y para eliminar el riesgo de transmisión sexual a la pareja **(A-I)**.*
2. *Si la carga viral no fuera indetectable, la administración de PrEP al miembro no infectado de la pareja puede ser una alternativa **(B-III).***
3. *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 con el VIH **(B-III)**. La elección de la técnica se llevará a cabo según criterios clínicos, no con el objetivo de evitar la transmisión del virus.*

Referencias

1. Bor J, Fischer C, Modi M, Richman B, Kinker C, King R et al. Changing Knowledge and Attitudes Towards HIV Treatment-as-Prevention and "Undetectable = Untransmittable": A Systematic Review. AIDS Behav **25, 2021;** 4209–4224.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8147591/pdf/10461_2021_Article_3296.pdf.
2. Bhatt SJ, Douglas N. Undetectable equals untransmittable (U = U): implications for preconception counseling for human immunodeficiency virus serodiscordant couples American Journal of Obstetrics and Gynecology Volume 222, Issue 1, January 2020; 53.e1-53.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.09.008

3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumaradamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. N Engl J Med. 2016;375(9):830-839. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5049503/pdf/nihms-817172.pdf
4. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. JAMA. 2016; 316(2):171-181. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2533066
5. Savasi V, Oneta M, Laoreti A, Parisi F, Parrilla B, Duca P, et al. Effects of antiretroviral therapy on sperm DNA integrity of HIV-1-infected men. Am J Mens Health. 2018; 12(6):1835-1842. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199444/pdf/10.1177_1557988318794282.pdf
6. Bourdon M, Garnier A, Maignien C, Marcellin L, Dulioust E, Sogni Ph, et al. Assisted reproductive technology outcomes in women with a chronic viral disease. AIDS. 2021; 35(7):1073-1081. https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2021/06010/Assisted_reproductive_technology_outcomes_in_women.8.aspx
7. Saleem HT, Narasimhan M, Denison JA, Kennedy CE. Achieving pregnancy safely for HIV-serodiscordant couples: a social ecological approach. J Int AIDS Soc. 2017; 20(Suppl 1):21331. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5577721/pdf/zias-20-1278946.pdf
8. Vitorino RL, Grinsztejn BG, de Andrade CA, Marques YH, Vieira CT, Friedman RK, et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. Fertil Steril 2011; 95:1684. https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)00161-0/fulltext
9. Marques C, Guerreiro C, Soares SR. Lights and Shadows about the Effectiveness of IVF in HIV Infected Women: A Systematic Review. Infect Dis Obstet Gynecol 2015; 2015:517208. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4686718/pdf/IDOG2015-517208.pdf

2.3 Planificación familiar en mujeres con infección por el VIH

La planificación familiar (PF) se logra mediante la aplicación de métodos anticonceptivos y el tratamiento de la esterilidad. Es un derecho independiente del sexo, la preferencia sexual, la edad y el estado social o legal de las personas, y ha permitido separar la función reproductiva de la función sexual [1].

La MVIH sexualmente activa, tiene las mismas posibilidades de quedarse embarazada que cualquier otra mujer y este acontecimiento debe programarse, atendiendo a su situación personal, de pareja, laboral y vital, así como al estado de su enfermedad. A las MVIH en edad reproductiva se les debe plantear desde las primeras consultas, la necesidad de instaurar uno de los múltiples métodos anticonceptivos (MAC) que existen, para evitar embarazos no deseados, además del preservativo, para así disminuir la posibilidad de transmisión del VIH a su pareja[2] cuando la infección no esté controlada, y para evitar otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

Para elegir el MAC en las mujeres con el VIH se debe tener en cuenta la eficacia, la toxicidad, las interacciones farmacológicas y los impactos potenciales en la progresión de su enfermedad y la transmisión del VIH.

En la figura 1, aparecen los diferentes MAC, existentes en la actualidad, y su efectividad.

En MVIH, se recomendará el doble método cuando exista un alto riesgo de transmisión horizontal del VIH[3]. En principio, todos los MAC, pueden ser utilizados por cualquier MVIH, con algunas consideraciones en relación con el TAR que tome la paciente[3].

La eficacia y seguridad anticonceptiva de diversos anticonceptivos hormonales, se puede ver disminuida, debido a interacciones farmacológicas con los fármacos antirretrovirales (FAR)[4,5]. Es necesario valorar la posibilidad de una interacción medicamentosa entre los principios activos de los MAC con los diferentes FAR[6]. Se recomienda consultar las fichas técnicas de los medicamentos y los recursos electrónicos específicos para la revisión de interacciones (Web de la Universidad de Liverpool: *www.hiv-druginteractions.org*; Web del Hospital Clinic de Barcelona: www.interaccionesvih.com)

En la tabla 2 se describen los criterios de elegibilidad de los diferentes MAC según el FAR que use la paciente.

2.3.1. Métodos naturales

Están desaconsejados en MVIH por su baja eficacia, alta probabilidad de embarazos no programados y por la nula protección frente a la transmisión horizontal del VIH y otras ITS[3].

2.3.2. Métodos barrera

El preservativo masculino es uno de los MAC más ampliamente utilizados en la población general española (31,3%). Reúne dos cualidades en un solo método: previene el embarazo, aunque con una alta tasa de fallos, 13%, (figura 1) y además reduce la transmisión de diferentes infecciones de transmisión sexual (ITS). Estudios clínicos de parejas VIH discordantes han informado que el uso sistemático de preservativos de látex es muy eficaz en prevenir la infección por el VIH[7]. A pesar de ser el método más usado entre las personas con el VIH, a nivel mundial, su uso regular disminuye en relaciones estables, y más aún cuando se utiliza en combinación con otro método anticonceptivo (solo el 25% de las pacientes con el VIH, utilizan sistemáticamente el doble método).

2.3.3. Anticonceptivos reversibles de larga duracion (LARCs)

2.3.3.1 Dispositivo intrauterino (DIU) de cobre

Es el MAC más utilizado en los países de bajos recursos. Tiene alta eficacia, y es seguro en las MVIH, no se ha demostrado mayor transmisibilidad del VIH ni mayor excreción viral en la secreción vaginal[8]. Tiene la ventaja de no presentar ninguna interacción con los FAR. Debido a la mayor prevalencia de ITS en la población con el VIH, y por tanto mayores tasas de enfermedad

inflamatoria pélvica (EIP), se aconseja el despistaje de ITS mediante un exudado vaginal y cervical previo a la colocación del DIU[5]. Sin embargo, en estudios aleatorios recientes, demostraron que las tasas de ITS y EIP después de la colocación del DIU son extremadamente bajas en mujeres VIH y la colocación del DIU puede realizarse de manera segura solo con una anamnesis detallada para ITS, disminuyendo así la posibilidad de que la paciente no vuelva a la consulta y se pierda una oportunidad de instaurar el DIU[9].

Por tanto, debido a todas sus ventajas (alta eficacia, buena cumplimentación, larga duración, bajo coste, ausencia de interacciones farmacológicas con TAR y nulos efectos a nivel óseo y cardiovascular) deberíamos promover más su uso, en este grupo de pacientes.

2.3.3.2. DIU levonorgestrel

El DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) de 52 mg (liberación diaria de 20 µg), es un método seguro y eficaz en MVIH en TAR. Parece poco probable que existan interacciones medicamentosas relevantes ya que la liberación hormonal es local en el útero, evitando el paso hepático, con mínimo efecto general y sin efecto negativo a nivel óseo o cardiovascular[5]. Quedaría por estudiar alguna potencial interacción que como resultado final anulara el beneficio en control de sangrado menstrual abundante. Es una opción viable y eficaz para aquellas pacientes que desean un MAC de acción prolongada[10].

2.3.3.3. Implante subcutáneo

El implante de etonorgestrel, es el MAC más seguro que existe para prevenir el embarazo, con una tasa de fallos del 0.05%[11], pero se ha constatado una mayor tasa de fallos en los pacientes que utilizan efavirenz y nevirapina[5].

2.3.4. Anticoncepción hormonal

2.3.4.1. Anticoncepción con solo gestágenos

La anticoncepción con solo gestágenos (ACSG) abarca una gran variedad de MAC: píldoras anticonceptivas con solo progestágenos (PSP), el acetato de medroxiprogesterona de depósito intramuscular (AMPD), el implante anticonceptivo, el dispositivo intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG) y la anticoncepción de emergencia (AE).

Acetato de medroxiprogesterona depot (inyectables)

Son 150 mg de AMPD. Es poco utilizado en nuestro país (0,4%). La recuperación de la fertilidad posterior es lenta (entre 6-9 meses). Su uso está desaconsejado en las pacientes con

riesgo cardiovascular conocido. Las concentraciones de AMPD se reducen significativamente con regímenes basados en ITINAN[12]. No se han descrito interacciones con otros FAR.

Píldora con solo progestágeno

Hay datos limitados sobre los efectos del TAR en las PSP y la AE. Se ha visto una mayor concentración de progesterona (noretindrona) en pacientes tratadas con IP potenciados con ritonavir (RTV) por lo que se desaconseja esta combinación[13].

2.3.4.2. Anticoncepción combinada

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) están formulados con una combinación de estrógeno (más comúnmente etinilestradiol, estrógenos naturales) y una progestina. Hay distintas presentaciones (píldoras diarias, parche semanal o un anillo vaginal mensual). Los criterios de eligibilidad médica (MEC) de los CDC para el uso de anticonceptivos[3] considera a la mayoría de los FAR como categoría 1 (sin restricciones) o 2 (las ventajas generalmente superan los riesgos) para los anticonceptivos orales (ACO) (Tabla 2).

La elección de los anticonceptivos orales debe evaluarse individualmente, dependiendo de los componentes del ACO, ya que hay una gran variedad de tipos y dosis, y de los TAR que se coadministren (Tabla 2).

Se han estudiado muy poco los efectos del parche y del anillo anticonceptivo, con los FAR. Pero a pesar de las variaciones farmacocinéticas, se conservan los niveles necesarios de gestágenos para inhibir la ovulación, y preservar la potencia anticonceptiva de estos compuestos.

A la hora de prescribir AHC, elegir aquellos componentes con menor efecto metabólico y cardiovascular, es decir aquellos con gestágenos con escasa acción androgénica (progesteronas de 3º y 4º generación) y preferiblemente estrógenos naturales[14]. Y si la paciente es hipertensa, deberemos ceñirnos a los ACSG.

2.3.5. Métodos anticonceptivos irreversibles-quirúrgicos

Tanto la ligadura de trompas como la vasectomía son altamente eficaces en la prevención de embarazos no deseados (figura 1), pero no previenen de la transmisión del VIH y otras ITS.

2.3.6. Anticoncepción de emergencia

En sentido estricto la AE, no se debe considerar un MAC. Se trata de una opción para iniciar una anticoncepción de larga duración (siempre que la paciente lo desee) y en su defecto aplicar cualquiera de los métodos de AE que disponemos:

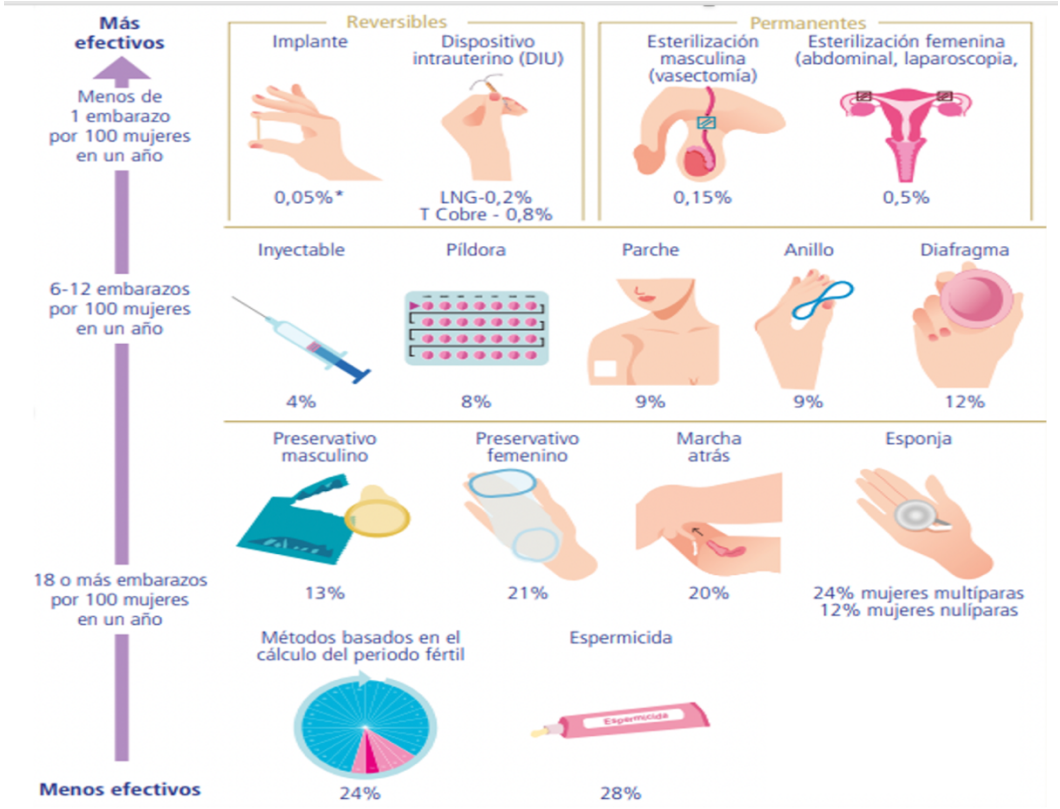
- Inserción tras relación de riesgo de DIU cobre. Altamente eficaz y no se ve afectado por las posibles interacciones medicamentosas, como las otras dos opciones.
- Píldora postcoital de levonorgestrel 1.5 mg vía oral, dosis única (limite 72 h, tras coito no protegido o método fallido). Su mecanismo de acción se basa en retrasar la ovulación. Cuando la MVIH, toma FAR con inductores enzimáticos (p.e. efavirenz), algunos autores recomiendan doblar la dosis de levonorgestrel[15].
- Píldora postcoital de acetato de ulipristal 30mg vía oral, dosis única (límite 5 días, tras coito no protegido o método fallido). Es más eficaz que el levonorgestrel. Se metaboliza a través del enzima CYP3A4, por lo que los fármacos inductores de CYP3A4, pueden disminuir la eficacia anticonceptiva del acetato de ulipristal, y por consiguiente no se recomienda en las pacientes con estos FAR[16].

RECOMENDACIONES

1. *En las MIVH se recomienda utilizar uno o varios métodos anticonceptivos individualizando según eficacia, riesgos y preferencias. El preservativo será esencial si la MVIH o sus parejas presentan CVp >50 copias/mL, y/o riesgo de transmitir o contagiarse de una ITS* ***(B-II).***
2. *Se debe revisar la existencia de interacciones farmacológicas que reduzcan la eficacia y seguridad de los diversos anticonceptivos hormonales, particularmente cuando la MVIH está recibiendo FAR inductores/inhibidores enzimáticos como los ITINAN y los IPp* ***(A-I).***
3. *Se recomienda mantener durante 28 días las medidas adicionales de protección anticonceptiva, una vez suspendido el fármaco inductor* ***(A-II).***

Figura 1. Diferentes métodos anticonceptivos y su efectividad

Adaptado de Oreja-Guevara C; Costa-Frossard França L, Lafuente González P. Planificación familiar y esclerosis múltiple. 100 respuestas clave. Ediciones Mayo, 2º ed. Feb-2022, p:65. Adaptado de Trussell J, Aiken ARA. Contraceptive efficacy. In: Contraceptive Technology, 21st ed, Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, et al (Eds), Ayer Company Publishers, Inc., New York 2018. p. 102. Copyright © 2018 Contraceptive Technology Communications, Inc



*El porcentaje indica el número de embarazos no deseados de cada 100 mujeres durante el primer año de uso típico de cada método anticonceptivo.

Para mejorar la efectividad del método anticonceptivo se recomienda:

- Inyectable, píldora y parche/anillo vaginal: ser rigurosa con las indicaciones de posología.
- Diafragma, preservativo, esponja y espermicida: utilícelo de forma correcta cada vez que tenga una relación sexual.

Vasectomía: utilice otro método durante los primeros 3 meses

Tabla 2. Criterios de elegibilidad de los diferentes MAC según el TAR que use la paciente. Adaptada de las directrices de uso de anticonceptivos de la OMS (basadas en los Criterios médicos de elegibilidad de la OMS de 2015). Adaptado de Patel RC, 2018.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD MEDICA (MEC-2015)[1]				
METODO ANTICONCEPTIVO	ITIAN (todos)	ITINAN (nevirapina, efavirenz o rilpivirina)	IP (todos)	INI
IMPLANTES	1	2	2	1
INYECTABLES (AMPD)	1	1	1	1
ANTICONCEPETIVOS ORALES[2]	1	2	2	1
Métodos irreversible /quirúrgicos	Se puede ofrecer a todas las mujeres u hombres con el VIH, pero considere retrasarlo en caso de infecciones agudas relacionadas con el VIH. (generalmente MEC 1)			
CONTRACEPCION INTRAUTERINA	INICIO • MEC 2 para mujeres con enfermedad por VIH asintomática o leve (estadio clínico 1 o 2 de la OMS), o cualquier estadio de la OMS una vez establecido el TAR • MEC 3 para mujeres con enfermedad por VIH sintomática o avanzada (estadio clínico 3 o 4 de la OMS) hasta que se estabilice con TAR			
	CONTINUACION Continuar en todas las mujeres independientemente del estado de la enfermedad por VIH (MEC 2)			

[1]MEC: criterios médicos de elegibilidad. categorías: 1 – una condición para la cual no hay restricción para el uso del método; 2 – una condición donde las ventajas de usar el método generalmente superen los riesgos teóricos o probados; 3 – una condición en la que los riesgos teóricos o probados superan las ventajas de utilizar el método; 4 – una condición que representa un riesgo inaceptable para la salud si se utiliza el método.
[2]Generalmente, las recomendaciones para anillos vaginales o parches transdérmicos son similares a las de los anticonceptivos orales.

Referencias

1. Planificación familiar [Internet]. [cited 2022 Jun 17]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception
2. World Health Organization. Translating community research into global policy reform for national action: a checklist for community engagement to implement the WHO consolidated guideline on the sexual and reproductive health and rights of women living with HIV [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2022 Jun 17]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/325776
3. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015 [cited 2022 Jun 17]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321151/
4. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2022 Jun 20]. 429 p. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/208825
5. Patel RC, Bukusi EA, Baeten JM. Current and future contraceptive options for women living with HIV. Expert Opin Pharmacother. 2018 Jan;19(1):1–12.
6. Interactions Checker [Internet]. [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://checker.huesped.org.ar/

7. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(1):CD003255.
8. Achilles SL, Creinin MD, Stoner KA, Chen BA, Meyn L, Hillier SL. Changes in genital tract immune cell populations after initiation of intrauterine contraception. Am J Obstet Gynecol. 2014 Nov;211(5):489.e1-9.
9. Kakaire O, Byamugisha JK, Tumwesigye NM, Gemzell-Danielsson K. Clinical versus laboratory screening for sexually transmitted infections prior to insertion of intrauterine contraception among women living with HIV/AIDS: a randomized controlled trial. Hum Reprod. 2015 Jul;30(7):1573–9.
10. Robinson JA, Jamshidi R, Burke AE. Contraception for the HIV-positive woman: a review of interactions between hormonal contraception and antiretroviral therapy. Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012:890160.
11. Trusell J, Aiken ARA. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson Al, et al., editors. Contraceptive Technology 21st Edition [Internet]. New York: Ayer Company Publishers; 2018 [cited 2022 Jun 20]. p. 102. Available from: https://managingcontraception.com/contraceptive-technology-21st-edition/
12. Nanda K, Stuart GS, Robinson J, Gray AL, Tepper NK, Gaffield ME. Drug interactions between hormonal contraceptives and antiretrovirals. AIDS. 2017 Apr 24;31(7):917–52.
13. DuBois BN, Atrio J, Stanczyk FZ, Cherala G. Increased exposure of norethindrone in HIV+ women treated with ritonavir-boosted atazanavir therapy. Contraception. 2015 Jan;91(1):71–5.
14. Briggs P, Kovacs G, Guillebaud J. Contraception: a casebook from menarche to menopause [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2013 [cited 2022 Jun 20]. Available from: https://doi.org/10.1017/CBO9781107323469
15. Infect Dis Obstet Gynecol 2012 ID137192 Scarsi KK *PK of dose-adjusted emergency contraception with EFV-based ART in ACTG 5375*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, abstract 91, 2021.
16. Ellaone 30 mg comprimido recubierto con película [Internet]. CIMA. [cited 2022 Jun 17]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=109522003

2.4. Diagnóstico e información de la infección por el VIH en periodo preconcepcional, gestación temprana o avanzada.

Se debe ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH de forma rutinaria lo antes posible, tras obtener su consentimiento al menos de forma verbal, que debe quedar registrado en la historia clínica, y garantizando la confidencialidad.

Este primer paso es básico para poder disminuir el riesgo de transmisión del VIH, tanto la transmisión vertical materno-fetal (TV) como a las potenciales parejas[1-5]. Se seguirá el algoritmo de la población general[6].

Se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre de gestación a todas las embarazadas[1]. En mujeres con prácticas de riesgo durante la gestación se repetirá la prueba al menos una vez cada trimestre. En estas mujeres se debe plantear iniciar PrEP[4,5,7]. También se repetirá en caso de presentar una ITS o clínica sugestiva de infección aguda por el VIH. Si no es posible hacer este seguimiento, se indicará una prueba rápida del VIH, antes del parto o una CVp para evitar un falso negativo de los tests de anticuerpos si la paciente se encontrara en periodo ventana[1,6]. Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se deben realizar pruebas serológicas rápidas, con carácter urgente.

Se recomienda el cribado del VIH también a las parejas de todas las mujeres embarazadas cuando se desconoce su estado.

2.4.1. Información de la infección por el VIH

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[1].

2.4.1.1 Gestante con diagnóstico del VIH previo al embarazo

En esta situación, es importante que el clínico pregunte a la MVIH en edad fértil por su deseo de embarazo[8] para planificar el mismo teniendo en cuenta los aspectos recogidos en este documento.

Idealmente la mujer debería intentar la gestación una vez conseguida la CVp indetectable y tras despistar y tratar las ITS en la mujer y en su pareja o parejas. Se debe explicar adecuadamente el concepto indetectable=intransmisible de cara a la gestación[9].

La gestante que ya recibe TAR en el momento de la concepción no debe suspenderlo si no es por indicación médica. Si la gestación es planeada se debería ajustar el TAR a una pauta de las consideradas preferentes en la gestación antes de la concepción. En caso de quedar embarazada con una pauta no preferente, se discutirán las distintas opciones en función del historial terapéutico/de resistencias/intolerancias y las semanas de gestación, y se realizará una toma de decisiones compartida sobre la conducta a seguir[1,4,5].

El TAR, incluso con niveles bajos de CVp, disminuye la TV por lo que la gestación es siempre una indicación absoluta para recibir TAR[1,4,5,10]. El objetivo es conseguir una CVp indetectable lo antes posible. 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 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[1,11].

En caso de intolerancia, vómitos o efectos secundarios a los antirretrovirales, si se suspende la medicación antirretroviral debe hacerse simultáneamente, para evitar el desarrollo de resistencias[10]. Se debe reiniciar una pauta completa, efectiva y tolerada tan pronto como sea posible.

2.4.1.2 Gestante diagnosticada de infección por el VIH durante el embarazo.

Se informará a la paciente cuando se tenga la prueba de confirmación positiva. La información debe ser facilitada por el obstetra y por el infectólogo, a ser posible realizar esta visita conjuntamente o coordinarlas para poder realizarlas en el mismo día.

Además, se ha de informar a la paciente de:

- Aspectos generales de la infección por el VIH: agente causal, historia natural, vías de transmisión y medidas de prevención, tanto del VIH como de otras infecciones (ITS, hepatitis).

- 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 el VIH y, en caso de necesidad y según disponibilidad, por otros especialistas como trabajadores sociales, mediadores culturales, psicólogos o psiquiatras.

- De la necesidad de contactar con las parejas sexuales previas para que puedan someterse a los tests diagnósticos oportunos.

- De la necesidad de empezar el TAR lo antes posible. Se le explicarán las distintas opciones de tratamiento, con los beneficios de éste y los potenciales efectos secundarios (ver capítulo 3.2. Manejo del Tratamiento antirretroviral en la mujer gestante. Inicio y pautas). Se insistirá en la necesidad de conseguir una CVp indetectable y de la importancia de una buena adherencia[1,4,5,10].

También se le asegurará la confidencialidad en todo el proceso.

2.4.1.3 Gestante diagnosticada de infección por el VIH 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 frente al VIH se actuará con la mayor celeridad posible para disminuir el riesgo de TV (tal y como se detalla en el apartado 4.2. Manejo intraparto, 4.3. Elección de la vía de parto y 5. Profilaxis del niño expuesto), dados los efectos beneficiosos de las medidas

añadidas, como cesárea o la administración de zidovudina (ZDV) intravenosa intraparto y el inicio del TAR.

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

En toda MVIH embarazada, independientemente del momento del diagnóstico, se debe recomendar:

- un estilo de vida adecuado (ejercicio y dieta) así como suplementos de ácido fólico, yodo y hierro.
- reducir, en la medida de lo posible, el consumo de tabaco u otros tóxicos, y durante el embarazo, asegurarse de practicar sexo seguro.
- habrá que discutir con la paciente aspectos como la vía de parto, la duración indefinida del TAR tras el mismo, planificación familiar y opciones de contracepción, seguimiento en el recién nacido y alimentación de este.
- como principio general en nuestro medio, la paciente no debe lactar a su hijo en el puerperio.

RECOMENDACIONES

1. *Solicitar test del VIH en la primera visita de embarazo y en el tercer trimestre a todas las embarazadas **(A-I).***
2. *Repetir el test del VIH en el segundo trimestre si la mujer mantiene prácticas de riesgo, especialmente si su pareja está infectada por el VIH **(A-I)** y plantear la necesidad de PrEP en estos casos **(A-III).***
3. *Realizar test rápido VIH en el momento del parto o postparto inmediato si no se ha realizado con anterioridad **(A-I).***

Referencias

1.- Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el vih en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión 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). Marzo 2018. https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf

2.- GUÍA PRÁCTICA SOBRE EMBARAZO EN MUJERES INFECTADAS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH). https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/embarazoPadresFeb08.pdf

3.- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Plan Nacional sobre Sida, Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz de VIH en el ámbito sanitario, 2014. https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GuiaRecomendacionesDiagnosticoPrecozVIH.pdf

4.- Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL.pdf
5.- EACS Guidelines version 11.0, October 2021. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
6.- Aguilera Guirao A, Álvarez Estévez M, García García F, Reina González G, Rodríguez Martin C. Diagnóstico microbiológico de la infección por el VIH. García García F. (coordinador). Procedimentos en Microbiología Clínica. Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R (editores). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clínica (SEIMC). 2014, https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia6b.pdf
7.- Recomendaciones sobre Profilaxis Pre-Exposición en adultos para la Prevención de la Infección por VIH en España. Grupo de Estudio de Sida de la SEIMC (GeSIDA). https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2016-profilaxis_pre-exposicionVIH.pdf
8.- Yan X, Du J, Ji G. Prevalence and factors associated with fertility desire among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2021; 16: e0248872. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7971888/pdf/pone.0248872.pdf
9.- Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No Perinatal HIV-1 Transmission From Women With Effective Antiretroviral Therapy Starting Before Conception. Clin Infect Dis 2015; 61: 1715–1725. doi: 10.1093/cid/civ578.
10.- 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 2022. Panel de expertos de GeSIDA y División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Plan Nacional sobre el sida. https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/05/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf
11.- Albano J, Scheuerle A, Beckerman K, Mofenson L, Vannappagari V. The Antiretroviral Pregnancy Registry: 30 Years of Monitoring for Congenital Anomalies [OP04-6D], Obstetrics & Gynecology 2020; 135: p 8S.

3. MANEJO DE LA MUJER GESTANTE

3.1 Evaluación clínica, analítica y seguimiento durante el embarazo.

3.1.1 Valoración inicial

La evaluación inicial de la mujer embarazada con el VIH ha de incluir al menos, los siguientes aspectos[1-5]:

- Si la paciente había sido diagnosticada previamente, se revisarán las enfermedades relacionadas con el VIH y los recuentos de linfocitos CD4 y CVp anteriores.
- Hemograma, tests de función hepática y renal
- Determinación de linfocitos CD4 (número total y porcentaje).
- Determinación de la CVp del VIH actual.
- En pacientes procedentes de países donde el VIH-2 es endémico se debe descartar infección por el mismo. Esto es importante de cara a la monitorización de la CVp pues no suele estar disponible en la mayoría de los centros.
- Serología de virus de hepatitis A, B y C, CMV, rubeola, *Toxoplasma gondii*, y *Treponema pallidum.* En algunas situaciones (por ejemplo, inmigrantes) puede estar indicada la

realización de otras serologías, como la de *Trypanosoma cruzi*, *Strongyliodes stercolaris* y *Schistosoma*.

- Cribado de tuberculosis.
- Cribado de otras enfermedades de transmisión sexual, como clamidia y gonococo a nivel vaginal +/- faríngeo y anal, en función de las prácticas sexuales (especialmente si diagnóstico del VIH durante la gestación).
- Evaluación de la necesidad de profilaxis frente a las infecciones oportunistas[1].
- Evaluación del estatus de vacunación de la paciente, con atención particular a la hepatitis A, hepatitis B, gripe, neumococo, triple vírica y Tdap entre las semanas 27 a 36.
- Historia previa y actual del TAR, con especial énfasis en los problemas de adherencia al tratamiento. Revisar comedicación.
- Necesidades de soporte (social, psiquiátrico, metadona).
- Valoración de situaciones de riesgo (prácticas sexuales de riesgo, consumo de tóxicos, incluyendo tabaco, alcohol y drogas de abuso).
- El test de resistencias a antirretrovirales se debe realizar antes de iniciar el TAR o en casos en los que tomando TAR presenten CV detectable. Se deben recoger resultados de resistencias previas en caso de que existan[2-5].
- HLA-B*5701, si se plantea el uso de abacavir (ABC) o un cambio urgente de TAR.

En la tabla 3 se recogen los aspectos clave de la primera consulta y del seguimiento clínico de la mujer embrazada infectada por el VIH.

3.1.2 Seguimiento durante el embarazo.

El seguimiento de la gestante con el VIH debe ser multidisciplinar (incluye obstetricia, infecciosas y valoración psicosocial) y basarse en el control de los parámetros analíticos relativos a la propia infección, la vigilancia de los efectos secundarios del TAR, en el control del embarazo y en la vigilancia del bienestar fetal. Asimismo, se debe asesorar a la paciente en conductas que disminuyan la transmisión vertical.

En gestantes que inician o cambian de TAR durante el embarazo, la determinación de CVp se debe realizar 2-4 semanas después y mensualmente hasta que ésta sea indetectable y

posteriormente al menos cada 3 meses; se hace necesario remarcar la importancia de conseguir carga viral indetectable de manera rápida y mantenida durante toda la gestación. Se debe realizar una carga viral a la semana 34 a 36 de gestación para tomar la decisión acerca del modo del parto y el tratamiento que recibirá el recién nacido[2-4]. Valorar según los casos, si no se ha producido el parto, repetir la CVp a la semana 38-39. Sería deseable para minimizar el número de extracciones sanguíneas hacer coincidir las determinaciones analíticas propias de la gestación y de la infección por el VIH.

En la visita inicial se realizará un recuento de linfocitos CD4. Se realizará una determinación trimestral excepto en pacientes que repetidamente, tengan una CVp suprimida y cifras de linfocitos CD4 > 300 células/mm ^{3} (según criterio médico)[2-4,6], pudiéndose realizar, en este último caso, de forma semestral.

Se deben monitorizar los potenciales y conocidos efectos adversos del TAR. La periodicidad de dichos controles vendrá marcada por los fármacos elegidos y el conocimiento de su potencial efecto adverso, lo que obliga a un experto conocimiento de estos.

Asimismo, en gestantes con una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200 se iniciará o continuará, si está indicada, la profilaxis de las infecciones oportunistas.

El control de la glucemia se debe realizar como en mujeres gestantes no infectadas, con una sobrecarga oral entre las 24 y las 28 semanas, por el mayor riesgo de hiperglucemia durante el embarazo. Ha habido mucha controversia en el riesgo de diabetes asociado al uso de IP en la gestación; pero los IPs actuales no se asocian con mayor riesgo [7].

Se realizará un control del peso y la tensión arterial en cada visita. Según criterio clínico y en función de comorbilidades presentes, valorar extender estudio y añadir determinación de proteínas en orina.

Se recomienda realizar una ecografía[8], para confirmar la edad gestacional y estimar la fecha probable del parto. Como en la población general se realizará el cribado de cromosomopatías combinado bioquímico –ecográfico de primer trimestre, analítica con la fracción libre de la hormona gonadotropina coriónica (f-β-hCG) y la proteína plasmática placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A) entre semana 8 y 13 y ecografía con determinación de la translucencia nucal (TN) entre las 11 y 14 semanas. En caso de que el cribado otorgue un riesgo elevado de cromosomopatías, debe informarse y aconsejarse, en su caso, un estudio posterior[9-11]. En tercer

trimestre, se recomienda control seriado del crecimiento fetal por el riesgo aumentado de crecimiento intrauterino restringido[3].

En aquellas pacientes en las que sea necesaria una amniocentesis u otro proceso diagnóstico invasivo, este se debe realizar cuando la mujer esté tomando TAR y con CVp indetectable ya que, con estas premisas, no parece haber mayor riesgo de TV, si bien no se puede excluir por completo [9,10]. En aquellas mujeres que presenten una CVp >50 cop/ml, se ha de valorar retrasar la prueba hasta obtener los valores más bajos posibles tras intensificar o modificar el TAR según sea necesario. También se puede considerar la realización de pruebas no invasivas utilizando ADN fetal libre en sangre materna, para reducir la necesidad de amniocentesis[10], y los riesgos asociados de aborto y de TV.

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 considerarán las posibilidades de cuidado futuro de la descendencia. Se valorará de forma periódica el consumo de tóxicos.

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 mientras no se consiga la CVp indetectable. Recomendar, si la paciente tiene actividad sexual y no tiene pareja estable cerrada, el uso de métodos de barrera. Se repetirá el cribado de enfermedades de transmisión sexual en función del riesgo.

RECOMENDACIONES

1. *La determinación del número de linfocitos CD4 deberá realizarse en la visita inicial **(A-I)** y posteriormente de forma trimestral excepto en pacientes que repetidamente, tengan una CVp suprimida y cifras de linfocitos CD4 > 300 células/mm3, pudiéndose realizar, en este último caso, de forma semestral **(B-III).***
2. *La determinación de la CVp 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 CVp entre las 34-36 semanas para establecer la vía de parto más adecuada para cada paciente y decidir el tratamiento que deberá recibir el recién nacido y repetirla a las 38-39 semanas si fuera necesario **(A-III).***

3. *Se recomienda la realización de un test de resistencia en gestantes sin TAR actual **(A-II)**, 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 CVp y está por encima del límite habitual de detección de resistencias **(A-II).** El TAR se debe iniciar antes de recibir el resultado, y deberá adecuarse cuando éste se conozca **(A-II).***
4. *Se deberá revisar estado serológico, vacunal y valorar descartar otras enfermedades de transmisión sexual, en la visita inicial y periódicamente si existen prácticas de riesgo **(B-III).***
5. *Se hará un seguimiento minucioso durante la gestación para identificar las posibles complicaciones secundarias a la terapia antirretroviral **(A-III).***
6. *Se iniciará profilaxis de infecciones oportunistas valorando los posibles efectos secundarios de los fármacos a utilizar para las mismas siguiendo las mismas recomendaciones generales de las personas viviendo con VIH **(A-II).***
7. *Si es necesaria una amniocentesis u otro proceso diagnóstico invasivo, este se debe realizar cuando la mujer esté tomando TAR y con CVp indetectable **(B-III).***

Referencias

1. 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 2022. Panel de expertos de GeSIDA y División de control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis. Plan Nacional sobre el Sida. https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/05/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf
2. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión 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). Marzo 2018. https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf.
3. Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL.pdf
4. EACS Guidelines version 11.0, October 2021. https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
5. Selph SS, Bougatsos C, Dana T, Grusing S, Chou R. Screening for HIV Infection in Pregnant Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*.2019;321(23):2349–2360. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2735344
6. Girard PM, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? AIDS. 2013; 27:2759-2763. https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2013/11130/Can_we_stop_CD4__testing_in_patients_with_HIV_1.10.aspx
7. Soepnel LM, Norris SA, Schrier VJ, Browne JL, Rijken MJ, et al. The association between HIV, antiretroviral therapy, and gestational diabetes mellitus. AIDS. 2017 Jan 2;31(1):113-125. https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2017/01020/the_association_between_hiv,_antiretroviral.13.aspx.
8. American College of Obstetricians and Gyneclogists. Committee opinion No 700: Methods for estimating the due data. Obstet Gynecol. 2017; 129: e150-4. https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2017/05000/Committee_Opinion_No_700__Methods_for_Estimating.50.aspx
9. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Diag Prenat 2013; 24 (2): 57-72. https://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-pdf-S2173412712001059

10. Simões M, Marques C, Gonçalves A, Pereira AP, Correia J, Castela J, et al. Amniocentesis in HIV pregnant women: 16 years of experience. Infect Dis Obstet Gynecol. 2013; 2013:914272. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736457/pdf/IDOG2013-914272.pdf
11. American Council of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion: non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy. 2012; 545:1-3. https://journals.lww.com/greenjournal/Abstract/2012/12000/Committee_Opinion_No__545__Noninvasive_Prenatal.47.aspx

Tabla 3. Control de la gestación en la mujer con el VIH

1. Primera visita
1. Información obstétrica e infectológica en la que se detallará a la paciente las implicaciones de la infección por el VIH durante la gestación. 2. Anamnesis completa (alimentación, uso de ácido fólico, tabaco, abuso sustancias, vacunas, parejas sexuales)
. Exploración clínica general y obstétrica incluyendo peso, talla y tensión arterial. . Comprobar que el cribado citológico es correcto. . Evaluación estatus vacunación de la paciente. . Descartar infecciones de transmisión sexual. Cribado de infecciones genitales, incluyendo vaginosis bacteriana. Según resultados y/o otros factores de riesgo valorar su repetición durante el embarazo. . Determinar el estadio clínico de la infección por el VIH. Si indicado, iniciar profilaxis infecciones oportunistas. . Historia de uso de ARV, anterior o actual (para el VIH o PrEP). . Determinaciones analíticas generales de la gestación: - Grupo sanguíneo y Rh. Hemograma y bioquímica para descartar toxicidad por antirretrovirales. Serologías: VHA, VHB, VHC, lúes, toxoplasma, CMV y rubéola. Si indicada, serología de *Trypanosoma cruzi, Strongyloides stercolaris* y *Schistosoma*. . Estudios específicos de la infección por el VIH: determinación de la carga viral del VIH en plasma y recuento de linfocitos CD4. Si indicado, test de resistencias para guiar el TAR. HLA-B*5701 si se va a utilizar ABC. . Ecografía para determinación de la edad gestacional y test de cribado de anomalías cromosómicas
2. Visitas sucesivas.
1. Valoración de las pruebas anteriores. 2. 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

3. Búsqueda de las posibles complicaciones originadas en función de los efectos secundarios de la terapia ARV recibida.

4. Control de la CVp cada 2-4 semanas tras iniciar o cambiar el tratamiento, mensualmente hasta que sea indetectable y al menos cada 3 meses a partir de entonces.

5. Se realizará una determinación trimestral de CD4 excepto en pacientes que repetidamente, tengan una CVp suprimida y cifras de linfocitos CD4 > 300 células/mm^3, pudiéndose realizar, en este último caso, de forma semestral.

8. Profilaxis de infecciones oportunistas según recomendaciones generales de las PVIH.

9. Control ecográfico y de bienestar fetal: - Ecografía obstétrica de cribado de 1er y 2o trimestre en las semanas 12-14, 20-22. Control ecográfico seriado y Doppler placentario fetal (según necesidades) en 3er trimestre (semanas 28, 32 y 36) por mayor riesgo de retraso de crecimiento - Registro cardiotocográfico a partir de la semana 38 o antes si se considera necesario.

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

3.2. Manejo del Tratamiento antirretroviral en la mujer gestante. Inicio y pautas.

La elección del TAR en una mujer embarazada se basa en los datos de seguridad, eficacia y niveles farmacocinéticos existentes en embarazo. El régimen antirretroviral elegido debe ser potente, tolerable y fácil de administrar para conseguir alcanzar la CVp indetectable lo antes posible y favorecer la buena adherencia al TAR durante todo el embarazo.

Además, es importante conocer las pautas utilizadas previamente por la paciente, tolerancia a los distintos ARV, fracasos y selección de mutaciones de resistencia en el pasado. Existen muchas lagunas de evidencia sobre el mejor TAR en el embarazo, por tanto, es importante informar y hacer a la persona partícipe tomando las decisiones en conjunto[1].

3.2.1. Clasificación de la seguridad de los fármacos antirretrovirales según la FDA

Hasta el año 2015 la FDA clasificaba los fármacos para el embarazo en 5 categorías (A y B seguros para el embarazo, C riesgos potenciales pero los beneficios pueden hacer recomendar el uso del fármaco, D no seguro y E contraindicado). A partir del año 2015 se considera que esta información es insuficiente y se clasifican los fármacos teniendo en cuenta una información más detallada[2].

La tabla 4 muestra las características para tener en cuenta la seguridad de los FAR más usados.

Entre los ITIAN las coformulaciones ABC/3TC, TDF/FTC y TAF/FTC han demostrado la máxima eficacia y seguridad[3]. Respecto a TAF, el estudio IMPACT 2010 demostró mayor seguridad para madres y RN que iniciaban un régimen con TAF/FTC+DTG durante el embarazo (> 14 semanas de gestación) vs TDF/FTC+DTG o TDF/FTC+EFV[4]. Además, estudios en ratones no han encontrado teratogenicidad y estudios farmacocinéticos observan que los niveles son adecuados durante todo el embarazo[3].

Entre los ITINAN, el EFV no se posiciona ya como fármaco preferente en las guías de TAR[5]. La RPV aunque no es un régimen de elección y se debería evitar, se podría mantener en mujeres con adecuado control de la CVp y monitorizando ésta estrechamente (CVp cada 1-2 meses)[7].

Los IPp que han demostrado eficacia y seguridad durante el embarazo han sido DRV y ATV. En ambos casos está contraindicado su coformulación con cobicistat (COBI) ya que este potenciador no alcanza niveles sanguíneos adecuados durante el 2º y 3er trimestre[8]. Ambos fármacos se pueden utilizar con RTV, aunque es necesario ajustar la dosis [Tabla 5].

En cuanto a los INI, el RAL a dosis de 400 mg/12 horas es un fármaco seguro y eficaz durante el embarazo[9]. *Se ha descrito algún caso de hipertransaminasemia (2xULN) transitoria de resolución espontánea en las dos semanas tras iniciar el tratamiento*[10]. No existen datos con la formulación de liberación prolongada (2x600 mg/24 horas) por lo que debe evitarse. El resto de INI, excepto DTG, deben evitarse, EVG no obtiene niveles adecuados al estar coformulado con COBI y en este momento, para el BIC, existen escasos datos en embarazo. Estudios recientes han objetivado una reducción de los niveles de bictegravir en el 2 y 3er trimestre, pero los niveles siguen estando por encima de los considerados eficaces en la mayoría de las mujeres, por lo que no se anticipa necesidad de ajuste de dosis[11,12].

El DTG se considera un fármaco de uso preferente en el embarazo. Se trata de un fármaco de gran eficacia que logra la supresión virológica rápidamente. Un gran estudio africano (TSEPAMO), en un primer momento, encontró mayores tasas de DTN en RN de madres que tomaban DTG en el momento de la concepción, sin embargo, las últimas actualizaciones de este estudio no han confirmado este dato[6]. El tratamiento con DTG durante el embarazo se ha asociado a mayor ganancia de peso materno cuando se compara con EFV. Sin embargo, esto se relaciona con una menor ganancia de peso debida al EFV, pues las mujeres tratadas con DTG presentaban aún un menor incremento de peso que las mujeres no VIH de igual edad gestacional[13].

3.2.2. Paciente naïve, momento de inicio, estudios con mejores evidencias.

El riesgo de TV de la infección por el VIH es casi nulo si las MVIH mantienen la supresión virológica durante todo el embarazo. Aunque la supresión virológica es especialmente importante en el tercer trimestre, se ha observado que, incluso en etapas muy iniciales del embarazo tener la CVp indetectable previene la TV[14]. Por tanto, en mujeres embarazadas sin TAR, este debe iniciarse cuando antes. Antes del inicio del TAR hay que medir la CVp y hacer un estudio de resistencias, aunque la espera de los resultados no debe postponer el inicio del tratamiento.

Basados en los regímenes preferentes de inicio en pacientes adultos[5] y en los datos de seguridad de los fármacos en el embarazo el tratamiento preferente consiste en la combinación de dos ITIAN (ABC+3TC, TDF+FTC o TAF+FTC) y un tercer fármaco que será DTG o RAL [Tabla 6]. El ABC sólo se utilizará si conocemos el HLAB5701. Los INI tienen la ventaja de lograr un descenso más rápido de la CVp, tener muy buena tolerancia y pocas interacciones medicamentosas. La combinación DRV + RTV es segura y eficaz por lo que se puede considerar como alternativa.

3.2.3. Paciente pretratada con carga viral controlada

En mujeres que reciben TAR antes de la concepción y se encuentran con CVp controlada, se recomienda continuar con la misma pauta siempre que los fármacos hayan demostrado seguridad, eficacia y niveles adecuados durante el embarazo.

En caso de que la mujer esté recibiendo biterapia y se quede embarazada, en general se recomienda el cambio a triple terapia.

3.2.4. Paciente pretratada en fracaso virológico. Resistencias

3.2.4.1 Manejo de la paciente embarazada con viremia plasmática detectable

Las causas de viremia detectable pueden ser la falta de adherencia[15-19], el inicio muy reciente de TAR[14] y el fracaso virológico[3] (tabla 7). Cuando se objetiva[3,5], hay que:

- Valorar la adherencia, tolerabilidad, la dosificación correcta o problemas potenciales en la absorción: náuseas, vómitos, uso de fármacos para controlar el reflujo gastroesofágico, coadministración de preparados vitamínicos de uso frecuente en el embarazo que contienen cationes divalentes, como el hierro, el calcio, el magnesio o el aluminio con inhibidores de integrasa, o no tener en cuenta los requerimientos alimentarios o los cambios fisiológicos durante el embarazo, como el aumento del volumen plasmático y del aclaramiento renal, que pueden impactar en la farmacocinética del TAR[15].

- Solicitar test de resistencias genotípico si la CVp está por encima del límite que permite su realización.
- Considerar la modificación del TAR, de acuerdo con las pruebas de resistencias y siguiendo los criterios ya referidos de seguridad durante el embarazo.
  La existencia de resistencias al TAR es más frecuente en las mujeres que adquirieron el VIH por transmisión vertical[20].

3.2.4.2 ¿Cuándo se debe solicitar una prueba de resistencias genotípica?

Se recomienda realizar una prueba de resistencias en todas las mujeres embarazadas antes de comenzar el TAR, especialmente si han tomado en alguna ocasión TAR o PrEP, así como para modificarlo en aquellas en estén tomándolo y tengan CVp detectable o que hayan tenido una respuesta subóptima al tratamiento iniciado durante el embarazo. [3,5]

Si la mujer ha recibido previamente un TAR que contenía INI, o su pareja sexual está tomando INI y no está virológicamente suprimida o no se conoce su CVp, habría que plantearse solicitar resistencias a INI[3,9,21].

EL TAR se debe iniciar antes de recibir los resultados y luego modificarlo en función de este si es necesario.

3.2.4.3 Tratamiento de la infección por el VIH resistente a ARV en la gestación

Es fundamental pautar un TAR que sea capaz de suprimir la CVp, en general, dos o tres fármacos activos, aunque se tengan que utilizar fármacos con los que exista poca experiencia durante la gestación, para no comprometer el tratamiento de la madre en un futuro y reducir el riesgo de transmisión de un virus resistente al niño. Referimos en este punto a las guías más actualizadas de tratamiento antirretroviral del adulto de Gesida/PNS y a considerar el consejo de un experto [5]. Se ha planteado en alguna ocasión la intensificación con un cuarto fármaco del TAR, para conseguir la indetectabilidad al final del parto, aunque no hay datos de ensayos clínicos[22]. Se debe insistir a la mujer sobre la importancia de una buena adherencia para evitar la aparición de nuevas mutaciones de resistencia. Se recomienda que una vez se haya producido el parto, se asegure la continuidad del TAR.

Las mujeres que lleguen al parto con CVp detectable deben recibir ZDV iv intraparto, incluso aunque tengan resistencia documentada a ZDV, ya que su eficacia parece estar basada no solo en la reducción de la CVp materna sino en su acción profiláctica pre y post exposición en los niños.[3,]

RECOMENDACIONES

1. *Se recomienda iniciar TAR en todas las MVIH gestantes lo antes posible para reducir el riesgo de transmisión maternofetal* ***(A-II).***
2. *En mujeres sin TAR embarazadas o con deseo de concebir, la combinación de elección será 2 ITIAN (ABC+3TC, TDF+FTC o TAF+FTC) y un INI (DTG o RAL)* ***(A-I).*** *El ABC sólo se utilizará si conocemos previamente el HLAB5701.*
3. *En mujeres con TAR y CVp indetectable se mantendrá el mismo TAR siempre que haya demostrado seguridad y niveles farmacocinéticos adecuados en estudios en embarazadas* ***(A-II).***
4. *En el caso de infección materna por virus multirresistentes se indicará un TAR siguiendo las recomendaciones de las guías de tratamiento antirretroviral del adulto de Gesida/PNS y en la medida de lo posible priorizando los fármacos más seguros en el embarazo* ***(A-II).***
5. *Si se va a utilizar RAL o DRV+r es necesario ajustar la dosis a 400 mg/12 horas o 600mg/100mg cada 12 horas, respectivamente* ***(A-II).***
6. *Está contraindicado el uso de COBI por no alcanzar niveles plasmáticos adecuados durante el segundo y tercer trimestre* ***(A-I).***
7. *Siempre que sea posible se aconseja evitar el uso de BIC, DOR, CAB, MRV, fostemsavir e ibalizumab, y las dobles terapias por falta de datos de eficacia, seguridad y niveles plasmáticos durante el embarazo* ***(B-III).***
8. *La realización del estudio de resistencias genotípico está recomendada en todas las embarazadas antes de comenzar el TAR y en aquellas que, estando con TAR, tengan CVp detectable* ***(A-III).*** *Se debe iniciar el TAR lo antes posible, aún sin disponer del resultado del test* ***(B-III).***
9. *Las mujeres que tengan resistencia documentada a ZDV pueden recibir ZDV IV durante el parto cuando esté indicado* ***(A-II).***

Referencias

1. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. En: https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593 [Acceso junio 2022].
2. FDA/CDER SBIA Chronicles. Drugs in Pregnancy and Lactation: Improved Benefit-Risk Information. Accessed August 1, 2019, at: https://www.fda.gov/files/drugs/published/%22Drugs-in-Pregnancy-and-Lactation--Improved-Benefit-Risk-Information%22-January-22--2015-Issue.pdf

3. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Department of health and human services. In https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/whats-new-guidelines. [acceso junio 2022].
4. Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coleti A et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10281):1276-1292.https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8132194/pdf/nihms-1697455.pdf
5. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2022). En http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes (acceso junio 2022).
6. Zash R, Holmes LB, Diseko M, Jaconson D, Mayond G, Mabuta J et al. Update on neural tube defects with antiretroviral exposure in the Tsepamo study, Botswana. Virtual conference IAS 2021[Abstract PEBLB14]. https://theprogramme.ias2021.org/Abstract/Abstract/2562
7. Frange P , Tubiana R , Sibiude J , Canestri A, Arvieux C, Brunet-Cartier C , et al. Rilpivirine in HIV-1-positive women initiating pregnancy: to switch or not to switch? J Antimicrob and Chemother 2020; 75(5):1324-31. doi: 10.1093/jac/dkaa017.
8. Brooks KM, Momper JD, Pinilla M, Stek A, Barr E, Weinbert A, et al. Pharmacokinetics of tenofovir alafenamide with and without cobicistat in pregnant and postpartum women living with HIV. *AIDS*. 2021;35(3):407-417. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8238253/pdf/nihms-1656552.pdf
9. Shamsuddin H, Raudenbush CL, Sciba BL, Zhou YP, Mast TC, Greaves WL e al. Evaluation of neural tube defects after exposure to raltegravir during pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr 2019;81:247-50. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6587220/pdf/qai-81-247.pdf
10. 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 2011;22(6):358-60. https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/ijsa.2011.010469?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
11. Powis KM, Pinilla M, Bergam L, Stek A, Brooks KM, et al. Virologic outcomes of Bictegravir in pregnancy and postpartum. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle, Washington. February 2023, *https://www.croiconference.org/abstract/pharmacokinetics-and-virologic-outcomes-of-bictegravir-in-pregnancy-and-postpartum/*
12. *Zhang H, martin H, Lin L, Davis M, Huang H, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in virologically suppressed pregnant women with HIV. 12th IAS Conference on HIV Science in Brisbane, Australia, July, 2023. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj2vIWUmLqCAxVWNuwKHYiDBDQQFnoECBQQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.askgileadmedical.com%2Fdocs%2Fconference%2FZhang_IAS2023_Pharmacokinetics%2C%2520safety%2520and%2520efficacy%40pdf&usg=AOvVaw0wKxZvkJTkrzaGf7e9K78y&opi=89978449*
13. Malaba TR, Nakatudde I, Kintu K, Colbers A, Chen T, Reynolds H, et al. DolPHIN-2 Study Group. 72 weeks post-partum follow-up of dolutegravir versus efavirenz initiated in late pregnancy (DolPHIN-2): an open-label, randomised controlled study. Lancet HIV. 2022 Aug;9(8): e534-e543. doi: 10.1016/S2352-3018(22)00173-4. PMID: 35905752.
14. 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. https://academic.oup.com/cid/article/50/4/585/353926?login=false
15. Dude AM, Miller ES, García PM and Yee LM. Unintended pregnancy and viral suppression in pregnant women living with HIV. Am J Obstet Gynecol MFM. 2021; 3(2):100300. https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333(20)30293-7/fulltext
16. Aziz N, Sokoloff A, Kornak J, Leva N, Mendiola ML, Levison J, et al; Time to viral load suppression in antiretroviral-naive and -experienced HIV infected pregnant women on highly active antiretroviral therapy: implications for pregnant women presenting late in gestation. BJOG 2013; 120:1534-47. https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1471-0528.12226
17. Premkumar A, Yee LM, Benes L and Miller ES. Social vulnerability among foreign-born pregnant women and maternal virologic control of HIV. Am J Perinatol. 2020; 38 (8):753-758. https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1721714
18. McKinney J, Jackson J, Sangi-Haghpeykar H, Hickerson L, Hawkins J, Peters Y and Levison J., HIV-adapted group prenatal care: assessing viral suppression and postpartum retention in care. AIDS Patient Care STDS. 2021; 35(2):39-46. https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/apc.2020.0249?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
19. Bordes C, Leguelinel-Blache G, Lavigne JP, Mauboussin J-M, Laureillard D, Faure H et al. Interactions between antiretroviral therapy and complementary and alternative medicine: a narrative review. Clin Microbiol

Infect. 2020; 26 (9): 1161-1170. https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30227-5/fulltext
20. Trahan MJ, Boucher M, Renaud C, Karatzios C, Metras ME, Valois S, et al. Pregnancies among the first generation of survivors of perinatal HIV infection. J Obstet Gynaecol Can. 2020; 42 (4): 446-452. https://www.jogc.com/article/S1701-2163(19)30879-5/fulltext
21. Koullias Y, Sax PE, Fields NF, Walensky RP and Hyle EP. Should we be testing for baseline integrase resistance in patients newly diagnosed with human immunodeficiency virus? Clin Infect Dis. 2017; 65 (8): 1274-1281. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850548/pdf/cix542.pdf
22. Puthanakit T, Thepnarong N, Chaithongwongwatthana S, Anugulruengkitt S, Anunsittichai O, Theerawit T, et al. Intensification of antiretroviral treatment with raltegravir for pregnant women living with HIV at high risk of vertical transmission. J Virus Erad. 2018; 4(2): 61-65. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5892679/pdf/JVE-4-61.pdf

Tabla 4: Seguridad de fármacos antirretrovirales durante el embarazo.

	OBSERVACIONES	AJUSTE DE DOSIS
ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS		
ABACAVIR	BP: alcanza niveles altos en el feto. No evidencia de teratogenicidad en humanos. Utilizar solo en mujeres con HLAB5701 negativo	NO
EMTRICITABINA	BP: alcanza niveles altos en el feto. No evidencia de teratogenicidad en humanos	NO
LAMIVUDINA	BP: alcanza niveles altos en el feto. No evidencia de teratogenicidad en humanos	NO
TENOFOVIR (TDF)	BP: alcanza niveles altos en el feto. No evidencia de teratogenicidad en humanos En monos a dosis dobles de las usadas disminución del crecimiento fetal y la DMO.	NO
TENOFOVIR (TAF)	No atraviesa la BP. No evidencia de teratogenicidad en ratas Datos escasos en humanos	NO
NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS		
EFAVIRENZ	BP: alcanza niveles moderados en el feto. Estudios en ratones y algún caso clínico se asoció con DTN. Si embargo, esto se ha descartado en los estudios con la cohorte TSEPAMO.	NO
RILPIVIRINA	BP: alcanza niveles altos. No evidencia de teratogenicidad en humanos.	Los niveles pueden disminuir en segundo y tercer trimestre de embarazo, pero no se recomienda aumentar la dosis del fármaco. Esta disminución no se relaciona con mayor FV.
ETRAVIRINA	BP: alcanza niveles moderados-altos.	NO

	No evidencia de teratogenicidad en animales. Datos insuficientes en humanos.	
DORAVIRINA	Datos muy escasos sobre el paso de la barrera placentaria y teratogenicidad.	Datos insuficientes farmacocinéticos en embarazo.
INHIBIDORES DE LA PROTEASA		
DARUNAVIR	Atraviesa poco la BP. No evidencia de teratogenicidad en roedores. No evidencia de teratogenicidad humana.	Disminuyen las concentraciones en 2º y 3er trimestre. Dar siempre con RTV 600mg/100 mg dos veces al día. Con COBI los niveles disminuyen a niveles subterapéuticos durante 2º y 3er trimestre. Está contraindicado.
ATAZANAVIR	Atraviesa poco la BP. No evidencia de teratogenicidad en humanos.	Disminuyen las concentraciones en 2º y 3er trimestre Dar siempre con RTV 400mg/100 mg en 2º y 3er trimestre No dar sin potenciar Con COBI las concentraciones disminuyen 80-85%. No dar.
LOPINAVIR	Atraviesa poco la BP. No evidencia de teratogenicidad humana.	
INHIBIDORES INTEGRASA		
BICTEGRAVIR	Escasos datos del paso en BP. No evidencia de teratogenicidad en roedores. No hay suficientes datos de teratogenicidad en humanos.	Escasos datos farmacocinéticos. No se sabe si es necesario ajuste de dosis.
CABOTEGRAVIR	Escasos datos del paso en BP. No evidencia de teratogenicidad en roedores. No hay suficientes datos de teratogenicidad en humanos.	Escasos datos farmacocinéticos. No se sabe si es necesario ajuste de dosis.
DOLUTEGRAVIR	BP: alcanza niveles altos en el feto. No datos teratogenicidad en roedores. Últimos estudios no asocian aumento de teratogenicidad en humanos con el uso de DTG.	NO
ELVITEGRAVIR	BP: alcanza niveles altos en el feto. No evidencia de teratogenicidad en roedores. No hay suficientes datos de teratogenicidad en humanos.	Datos farmacocinéticos que desaconsejan su uso.
RALTEGRAVIR	BP: alcanza niveles altos en el feto. No datos de teratogenicidad en humanos	RAL 600 mg 2comp qd pocos datos farmacocinéticos. Utilizar siempre la dosis 400 mg/12 horas.
OTROS		
MARAVIROC	BP: alcanza niveles moderados en el feto.	NO

	No datos de teratogenicidad en roedores. Datos escasos en humanos.	
FOSTEMSAVIR	No evidencia de teratogenicidad en animales. Datos insuficientes en humanos.	Escasos datos farmacocinéticos. No se sabe si es necesario ajuste de dosis.
IBALIZUMAB	En monos se ha observado inmunodeficiencia transitoria. Datos insuficientes en humanos.	Escasos datos farmacocinéticos. No se sabe si es necesario ajuste de dosis.

BP: Barrera Placentaria. Paso BP alto:>0.6; moderado 0.3-0.6; bajo<0.3.DTN: Defectos del tubo neural. DMO: densidad mineral ósea. FV: fracaso virológico.

Tabla 5: Recomendaciones sobre el uso de fármacos antirretrovirales en mujeres infectadas por VIH embarazadas o con deseo/posibilidad de embarazo. Principales fármacos antirretrovirales usados en España.

	Mujer VIH+ con deseo/posibilidad de embarazo	Mujer VIH+ en tratamiento con embarazo reciente	Mujer embarazada recién diagnosticada de infección por VIH
ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS			
ABC	Elección	Continuar	Elección[&]
FTC	Elección	Continuar	Elección
3TC	Elección	Continuar	Elección
TDF	Elección	Continuar	Elección
TAF	Elección	Continuar	Elección
NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS			
DOR^	Evitar	Intentar cambiar	Evitar
EFV	Evitar	Intentar cambiar	Evitar
RPV[#]	Evitar	Intentar cambiar	Evitar
INHIBIDORES DE LA PROTEASA			
ATV/COBI[##]	Evitar	Cambiar	Evitar
ATV+RTV	Alternativa	Continuar	Alternativa
DRV/COBI[##]	Evitar	Cambiar	Evitar
DRV+RTV	Alternativa	Continuar	Alternativa
INHIBIDORES INTEGRASA			
BIC^	Evitar	Intentar cambiar	Evitar
DTG	Elección	Continuar	Elección

EVG/COBI[#]	Evitar	Cambiar	Evitar
RAL*	Elección	Continuar	Elección
OTROS			
FOSTEMSAVIR”	Evitar	Evitar	Evitar
IBALIZUMAB”	Evitar	Evitar	Evitar
MVC	Evitar	Evitar	Evitar
CABOTEGRAVIR	Evitar	Evitar	Evitar

[&]Siempre que conozcamos el HLAB5701 y este sea negativo. ^No existen datos. [#]Pueden alcanzar niveles farmacocinéticos bajos durante el 3er trimestre de embarazo, pero suelen ser suficientes para mantener la CV indetectable. Si se continúa con este régimen, consensuarlo con la mujer, medir con frecuencia carga viral. [##]Cobicistat alcanza niveles farmacocinéticos bajos durante el 2º/3er trimestre de embarazo. ^^Aumentar dosis en tercer trimestre. *Raltegravir debe darse en dosis de 400 mg/12 horas.” Sólo en situaciones en las que no sea posible controlar la CVP por virus multirresistentes se podría considerar su uso con monitorizaciones frecuentes de la CVP.

Tabla 6: Tratamiento de elección en el inicio del TAR en embarazadas.

ELECCIÓN	
2 ITIAN	3er fármaco
ABC+3TC TDF+FTC TAF+FTC	DTG RAL 400 mg cada 12 horas
ALTERNATIVA	
	ATV 300 mg + RTV 100 mg cada 24 horas
	DRV 600 mg + RTV 100 mg cada 12 horas
	EFV solo en situaciones especiales
NO RECOMENDADOS (DATOS INSUFICIENTES)	
BIC MVC IBA CAB/RPV inyectable DOR Regímenes de 2 FAR	
NO RECOMENDADOS (NIVELES BAJOS EN TERCER TRIMESTRE)	
RPV	
ATV/COBI	
DRV/COBI	
EVG/COBI	

Tabla 7. Causas de carga viral detectable durante el embarazo

Falta de adherencia	• intolerancia al TAR y reacciones adversas • depresión • falta de visibilidad del diagnóstico de VIH • violencia de género • falta de información sobre cómo tomar el TAR y de su importancia para prevenir la transmisión vertical • embarazo no deseado, • vulnerabilidad social y económica • mal control durante el embarazo • interacciones y falta de atención a requerimientos alimentarios con algunos fármacos antirretrovirales.
Disminución de niveles terapéuticos	• Interacciones con iones divalentes • Vómitos • 2 º y 3er trimestre
Tiempo tras el inicio del TAR	
Fallo virológico con mutaciones de resistencia a antirretrovirales transmitidas o adquiridas	

3.3. Comorbilidades durante la gestación.

3.3.1. HTA y diabetes.

3.3.1.1. Hipertensión arterial: complicaciones asociadas.

Antes de la era TAR, en mujeres con el VIH gestantes no tratadas, la preeclampsia era una patología muy poco frecuente[1]. En los últimos años, los datos son contradictorios. En datos nacionales, el riesgo de preeclampsia en mujeres con TAR es 2,3 veces mayor que en población no infectada[1]. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis[2] en el que no se observaron diferencias significativas en la incidencia de preeclampsia en mujeres con VIH y sin él. Sí se observó un riesgo decreciente desde 1990 a 2018. En cuanto a la eclampsia, la incidencia fue ligeramente mayor en las mujeres con VIH, pero sin significación estadística. En varios trabajos se analizaron los niveles de factores angiogénicos y antiangiogénicos y demostraron que el VIH no tuvo un efecto significativo sobre sus niveles de expresión en mujeres gestantes con VIH.

En un análisis sistemático[3] se evaluó la existencia de una posible relación entre el TAR y los trastornos hipertensivos durante el embarazo. En general se observó un mayor riesgo de presentar alteraciones en mujeres VIH en TAR frente a mujeres sin TAR, pero los trabajos eran

muy dispares. En tres de ellos se observó una asociación entre tratamiento basado en IPp e hipertensión arterial (HTA), pero sin significación estadística.

Esta mayor incidencia de preeclampsia en la era TAR no tiene una fisiopatología clara. La toxicidad directa de los ARV sobre el hígado y el riñón pueden simular una preeclampsia, condicionando un sesgo de diagnóstico. Se han implicado factores vasculares, inmunológicos y genéticos. Teniendo un papel preponderante la reconstitución inmune inducida por el inicio del TAR en pacientes naive TAR[1].

RECOMENDACIONES

1. *Se recomienda realizar un diagnóstico temprano de las alteraciones hipertensivas y del bienestar fetal realizando controles ecográficos seriados de crecimiento y doppler fetal y monitorización fetal* ***(C-III).***
2. *Se recomienda que, ante síntomas propios de preeclampsia, colestasis del embarazo u otras disfunciones hepáticas, descartar que se trate de efectos adversos asociados a los ARV* ***(C-III).***

3.3.1.2 Diabetes gestacional

El embarazo en sí es un factor de riesgo asociado a alteraciones del metabolismo de la glucosa como tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y la diabetes mellitus gestacional (DMG); dada la mayor incidencia de alteraciones metabólicas en la población VIH en general, es lógico pensar que el embarazo puede aumentar el riesgo[1].

Existen datos contradictorios sobre la relación entre VIH y desarrollo de DMG. Los factores de riesgo asociados son tratamiento con IP de primera generación, mayor edad materna, obesidad e historia familiar de diabetes. Los IPp actuales no se asocian con mayor riesgo[1].

El desarrollo de DMG se ha asociado con un mayor riesgo de hospitalización en mujeres VIH y con complicaciones fetales (parto prematuro y mayor tasa de bajo peso al nacer)[1].

RECOMENDACIÓN

1. *Se recomienda realizar cribado de diabetes gestacional como en otras gestantes no VIH* ***(A-II)****.*

3.3.2. Infecciosas (Tuberculosis, Virus de la Hepatitis B y C)

3.3.2.1 Tuberculosis

A toda MVIH a la que se diagnostica tuberculosis (TB) se le debe realizar un test de embarazo. Si es negativo es recomendable aconsejarle que lo evite mientras dura el tratamiento tuberculostático, por seguridad del feto y para que no interfiera con las opciones de TAR.[4]

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.[1]

El tratamiento recomendado es el mismo que fuera de la gestación. Los 4 fármacos recomendados habitualmente son seguros. Los de segunda línea tienen pocas interacciones con el TAR, pero existe muy poca experiencia con su uso en el embarazo: estreptomicina, kanamicina, amikacina y capreomicina (categoría D) están contraindicadas por poder producir toxicidad intraútero del VIII par. De otros fármacos no se dispone de datos de seguridad. En caso de TB multirresistente siempre se elegirá el tratamiento que resulte más eficaz para la madre teniendo en cuenta la seguridad del feto.[1,4]

Las gestantes con TB activa deben recibir simultáneamente tratamiento antituberculoso y TAR. En la actualidad se pueden utilizar las mismas pautas de TAR recomendadas para todos los pacientes con TB y VIH. Puede aparecer síndrome de reconstitución inmune (SRI) que deberá manejarse, siempre que sea posible, manteniendo ambos tratamientos.

En el tratamiento de la infección tuberculosa latente la isoniacida (INH) diaria durante 9 meses es el régimen preferido junto con suplementos de piridoxina[1,4]. En función de las características de la paciente se puede diferir este tratamiento a después del parto.

Se debe descartar tuberculosis genital y hacer estudio de placenta.

Se recomienda revisar el documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por el VIH y, deseablemente, consultar con un experto y centro de referencia.

RECOMENDACIONES

1. *Las gestantes con el VIH y con TB activa deben iniciar de inmediato tratamiento de la TB (A-I). El tratamiento es el mismo que el recomendado fuera de la gestación (B-III).*
2. *Las gestantes con TB activa deben tratarse con TAR tan pronto como sea posible por la salud de la madre y para evitar la TV* ***(A-II).***

3.3.2.2. Coinfección VIH/VHB

El riesgo de TV del virus de la hepatitis B (VHB) es del 5-15% si la madre tiene una infección aguda muy próxima al parto o si es portadora crónica de HBsAg. La CV materna del VHB es el factor más determinante para la TV, especialmente si >200.000 UI/mL. [1]

Se debe realizar lo antes posible una serología VHA, VHB y VHC a toda mujer embarazada de la que no se conozca su estado serológico, y si no está protegida, se deben administrar las vacunas correspondientes.[1,4,5]

Disponemos de fármacos antirretrovirales que son eficaces para tratar el VIH y la VHB. El tratamiento más adecuado en la gestante coinfectada con los datos disponibles de eficacia y seguridad es la administración de tenofovir, alefenamida o difumarato, en combinación con lamivudina o emtricitabina formando parte del TAR de la gestante. Tras el parto hay que mantener un TAR que siga incluyendo fármacos frente a VHB.[6,7]

Las mujeres embarazadas deben conocer los signos y síntomas de toxicidad hepática y se debe realizar una monitorización de los enzimas hepáticos un mes después del inicio del TAR y posteriormente al menos cada 3 meses durante el embarazo.[1.5]

En la tabla 8 se muestran las características de los fármacos anti VHB durante el embarazo y la lactancia.[1]

Tabla 8. Fármacos anti-VHB en embarazo y lactancia

	Lamivudina	**Adefovir**	**Entecavir**	**Tenofovir**	**Telbivudina**	**Peg IFN alfa 2 a**
Categoría FDA	C	C	C	B	B	C
Atraviesa la placenta	SÍ	Desconocido	Desconocido	SÍ	SÍ (ratas y conejos)	Mínimo por tamaño molecular
Secreción por leche materna	SÍ	Desconocido	Desconocido (sí en animales)	SÍ	Desconocido (sí en animales)	Mínimo por tamaño molecular

A: estudios controlados no demuestran riesgo de teratogenicidad; B: estudios en animales no han mostrado riesgo de teratogenicidad; C:no existen estudios en humanos bien controlados y en animales los datos son escasos o negativos, sin embargo, el beneficio puede ser mayor que el riesgo; D: han demostrado efectos negativos en el feto, aun así, el beneficio puede justificar el riesgo; E: contraindicado en embarazo.

La atención a los niños nacidos de madres con HBsAg+ o desconocida aparece resumida en la tabla 9.

Tabla 9. Recomendaciones para la prevención de la TV del VHB.

Inmunoprofilaxis	Madre HBsAg+	Madre HBsAg desconocido[1]	Madre HBsAg -
Ig anti-hepatitis B[2]	En las primeras 12 h tras el nacimiento	Si se confirma HBsAg+, tan pronto como sea posible (preferiblemente en 1ª 72 horas)	No es necesario
Vacuna VHB[3]	Al nacer, al uno o dos meses y a los 6 meses de vida	Si madre HBsAg- según calendario vacunal	Según calendario vacunal

1.Realizar serología de VHB a la madre tan pronto como sea posible.
2.Dosis de Ig frente al VHB 0.5 ml IM administrado en sitio diferente a la vacuna.
3.Tres dosis de vacuna hexavalente.

La cesárea electiva no se recomienda cuando se hace únicamente para reducir el riesgo de transmisión del VHB[1,5].

RECOMENDACIONES

1. *Realizar una serología completa para el VHB a toda gestante con el VIH y vacunar en caso de no inmunización* ***(A-I).***
2. *El TAR de la gestante con VHB debe incluir TDF o TAF en combinación con lamivudina o emtricitabina* ***(A-I).***
3. *No se debe suspender el TAR que incluya fármacos con acción frente a VHB tras el parto por riesgo de exacerbación de la VHB* ***(B-III)****.*
4. *Se debe recomendar la vacuna para hepatitis B a las mujeres gestantes con el VIH que tengan HBsAg negativo, anti-HBc negativo y anti-HBs negativo, pudiendo ser administrada en cualquier trimestre del embarazo* ***(A-II)****.*

3.3.2.3. Coinfección VIH/VHC

La tasa de TV del virus de la hepatitis C (VHC) oscila entre el 3-5% y es más elevada en la coinfección por el VIH, pero si la madre tiene viremia negativa el riesgo es nulo[1,5] . Es importante realizar cribado trimestral de infección activa por VHC en aquellas MVIH embarazadas a riesgo [1,5].

El tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) durante el embarazo no está recomendado, pero sí tras el parto. Todavía no se ha aprobado ningún AAD para su uso en mujeres embarazadas o lactantes por falta de datos. Se han publicado series de casos y un

ensayo clínico fase 1 con ledipasvir/sofosbuvir con buenos resultados[8]. Además, pueden existir interacciones entre los AAD y el TAR que pueden modificar los niveles plasmáticos de ambos y modificar su eficacia[9]. Los efectos de los AAD durante el embarazo y la lactancia se describen en la tabla 10.

Tabla 10. Características de los AAD durante el embarazo

Fármaco	Embriotoxicidad y/o teratogenicidad	Atraviesa barrera placentaria	Secreción leche materna	Categoría FDA
Sofosbuvir	No	Sí	Sí	B
Simeprevir	Sí	Sí	Sí	C
Daclatasvir	Sí	Sí	Sí	No hay datos
Ledipasvir	No	Sí	Sí	B
Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir	Sí	Mínima	Sí	B
Dasabuvir	No	Mínima	Sí	B
Elbasvir Grazoprevir	No datos	Sí en animales No datos en humanos	Desconocido (sí en animales)	
Velpatasvir	No datos en humanos No en animales	Desconocido	Desconocido (sí en animales)	
Voxilaprevir	No datos en humanos No en animales	Desconocido	Desconocido (sí en animales)	
Glecaprevir Pibrentasvir	No	Desconocido	Desconocido (sí en animales)	

A: estudios controlados no demuestran riesgo de teratogenicidad; B: estudios en animales no han mostrado riesgo de teratogenicidad; C:no existen estudios en humanos bien controlados y en animales los datos son escasos o negativos, sin embargo, el beneficio puede ser mayor que el riesgo; D: han demostrado efectos negativos en el feto, aun así, el beneficio puede justificar el riesgo; E: contraindicado en embarazo.

Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con AAD, se debe interrumpir inmediatamente la RBV, así como simeprevir, que son los fármacos que han demostrado efectos adversos en fetos en modelos animales[1,5,9]. Igualmente se suspenderán aquellos fármacos que presenten embriotoxicidad o teratogenicidad. Debido a los continuos avances en la investigación, este criterio puede cambiar ante la demostración de falta de efecto tóxico sobre el feto. Es importante monitorizar los niveles de transaminasas durante el embarazo, así como los niveles de ARN de VHC postparto, ya que en ocasiones se produce un aclaramiento espontáneo de los mismos [5].

La tasa de parto pretérmino puede ser importante. En un estudio realizado en España que incluye a 339 mujeres coinfectadas, la tasa de prematuridad es del 50%[10]. El riesgo de diabetes gestacional, bajo peso al nacer también son mayores que en mujeres sin coinfección.

No se ha demostrado que la cesárea electiva reduzca el riesgo de TV del VHC. Tampoco se ha demostrado que la lactancia lo aumente[1,5].

Los niños nacidos de madres coinfectadas pueden no aclarar los anticuerpos frente a VHC maternos hasta pasados los 18 meses de edad. 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 la serología para el VHC, después de los 18 meses[5].

RECOMENDACIONES

1. *El tratamiento con la mayoría de los AAD no está recomendado durante el embarazo por falta de datos de seguridad **(A-III).***
2. *Las recomendaciones de uso de TAR durante la gestación son las mismas para mujeres coinfectadas con el VHC que para las que sólo tienen infección por el VIH **(B-III).***
3. *La cesárea electiva no se recomienda de manera general para reducir el riesgo de transmisión del VHC **(A-III**).*

Referencias

1.- Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. https://gesida-seimc.org/documento-de-consenso-para-el-seguimiento-de-la-infeccion-por-el-vih-en-relacion-con-la-reproduccion-embarazo-parto-y-profilaxis-de-la-transmision-vertical-del-nino-expuesto/

2.- Shiadeh MN, Riahi SM, Khani S, Alizadeh S, Hosseinzadeh R, Hasanpour AH, et al. Human immunodeficiency virus and risk of preeclampsia in pregnant women: a meta-analysis on cohort studies. Pregnancy Hypertension 2019; 17: 269-75. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487651/

3.- Premkumar A, Dude AM, Haddad LB, Yee LM. Combined antiretroviral therapy for HIV and the risk of hipertensive disorders of pregnancy: a systematic review. Pregnancy Hypertension 2019; 17: 178-90. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487638/

4.- Recomendaciones de Gesida sobre el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización mayo de 2018). Panel de Expertos del Grupo de estudio de Sida (Gesida-SEIMC). https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/06/gesida_TB_en_VIH_Version_FINAL_5_de_junio_2018.pdf

5.- 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. http://aidsinfo.nih.gov/guidelines on 25/05/2022.

6.- Zeng QL, Yu ZJ, Ji F, Li GM, Zhang GF, Xu JH, et al. Tenofovir alafenamide to prevent perinatal hepatitis B transmisión: a multicenter, prospective, observational study. Clin Infect Dis 2021; 73: e3324-e32. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33395488.

7.- Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir vs placebo to prevent perinatal trnasmissión of hepatitis B. N Engl J Med 2018; 378: 911-23. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29514030.

8.- Chappell CA, Scarsi KK, Kirby BJ, Suri V, Gaggar A, Bogen DL, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a pase 1 pharmacokinetic study. Lancet Microb 2020; 1: e200-e8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32939459.

9.- American Association for the study of liver diseases, infectious diseases society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing and treating hepatitis C. 2020. Available at: http://www.hcvguidelines.org

10.- Dominguez-Rodriguez S, Prieto L, Fernández McPhee C, Illán-Ramos M, Beceiro J, Escosa L, et al. Perinatal HCV transmisión rate in HIV/HCV coinfected women with Access to ART in Madrid, Spain. Plos One 2020; 15: e0230109. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32271775.

3.4. Diagnóstico prenatal.

3.4.1. Cribado combinado

El test combinado de primer trimestre será el test de elección para el cribado de aneuploidías.

3.4.2 Test de ADN fetal en sangre materna

No se ofrecerá un test de ADN fetal como primera opción en la gestante con el VIH. Se ofrecerá si el cribado combinado resulta de medio o alto riesgo.

En caso de sospecha de malformación fetal o TN superior al percentil 99 en la ecografía del primer trimestre, se deberá utilizar como test diagnóstico de elección una técnica invasiva.

3.4.3 Técnicas invasivas: biopsia corial, amniocentesis, cordocentesis

En una gestante con TAR y CVp indetectable la amniocentesis y otras técnicas invasivas no parecen presentar un riesgo adicional de transmisión vertical del VIH intraútero, aunque los datos son limitados. Diferentes estudios realizados, que suman un total de 159 mujeres embarazadas con VIH con TAR a las que se les realizó una amniocentesis, en ningún caso hubo transmisión del VIH de la madre al feto[1-5].

Si es necesario realizar una prueba invasiva, habrá que valorar el riesgo-beneficio de realizarla o no y si el procedimiento invasivo modificará el manejo del embarazo. La prueba invasiva diagnóstica de elección es la amniocentesis no transplacentaria por el menor riesgo teórico de transmisión vertical en comparación con la biopsia corial.[1-5] Es necesario que la gestante esté con TAR y que la CVp sea indetectable para realizar un procedimiento invasivo. Si la gestante no está con TAR se valorará iniciar el tratamiento y postponer la amniocentesis al menos 2 semanas.

La cordocentesis estaría contemplada en el caso de sospecha de anemia fetal y la necesidad de transfusión intrauterina. Idealmente, antes de realizar cualquier procedimiento invasivo (biopsia corial, amniocentesis o cordocentesis) o en caso de requerir una cirugía fetal, las pacientes deben estar en un régimen de TAR eficaz con CVp indetectable. Se informará a la paciente de la evidencia limitada en cuanto al riesgo de TV en procedimientos de alto riesgo como cordocentesis o cirugía fetal.

RECOMENDACIONES

1. *El cribado combinado es la primera opción en el diagnóstico de cromosomopatías del primer trimestre **(A-I).***
2. *En una gestante con TAR y CVp indetectable se pueden realizar amniocentesis y otras técnicas invasivas con un riesgo bajo de transmisión vertical **(A-III).***
3. *La prueba invasiva diagnóstica de elección es la amniocentesis no transplacentaria **(A-I).***

Referencias

1.- Ekouko D, Khuong-Josses MA, Ghibaaudo N, Mechali D, RotteN D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in series of selected patients. Eur J Obstet Gynecol Repord Biol 2008; 140: 212 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.04.004

2.- Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallán A, Pannier E, et al. Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmisión in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hepatites Virales French Perinatal Cohort. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 160. E1. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.08.049

3.- Coll O, Suy A, Hernández S, Pias S, Lonca M, Thorne C, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-imfected women: a new creening program for chromosomal anomalies. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 192 DOI: 10.1016/j.ajog.2005.06.045

4.- Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, et al. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 437. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.087

5.- Maiques V, García-Tejedor A, Perales A, Córdoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can bE performed in HIV pregnant women? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 108: 137. DOI: 10.1016/s0301-2115(02)00405-0

4. PATOLOGÍA OBSTÉTRICA Y MANEJO INTRAPARTO

4.1. Patología obstétrica

4.1.1. Amenaza de parto prematuro (APP)

El parto prematuro (PP) es el que acontece entre las semanas 22 y 36^{+6} de gestación y es la principal causa de morbimortalidad neonatal, representando de un 6,5-9% del total de los partos en nuestro país[1]. La etiología es multifactorial. Es 3-4 veces más frecuente en las mujeres con VIH[2], siendo un factor de riesgo para la transmisión perinatal del virus.

Como factores asociados se han propuesto el uso de tóxicos, la etnia, la CVp del VIH, el deterioro inmunológico materno, la coinfección por VHC[3] y el antecedente de otro parto prematuro[2]. Aunque la asociación de TAR y parto prematuro ha generado evidencia contradictoria a lo largo de los años, existen muchos estudios recientes que parecen respaldar la seguridad del TAR[4,5]. Por otro lado, la anemia, presente en gran parte de estas gestantes con VIH, se asoció con una prevalencia mayor de partos prematuros[6]. En los últimos años surge como otro factor

asociado al parto prematuro en estas pacientes, las alteraciones de la microbiota vaginal, que pueden tener estas mujeres[7].

El tratamiento principal de la APP en las pacientes con el VIH, al igual que en las pacientes sin el VIH, se resume en la tabla 11.

Tabla 11. Tratamiento de la amenaza de parto prematuro (APP)[1]

Grupo	Indicación	Fármacos
Corticoides	Favorecer la madurez pulmonar en gestaciones ≤34 sem, en pacientes con riesgo de parto inminente en los 7 siguientes días. Mejora resultados neonatales.	Betametasona Dexametasona
Tocolíticos	Prolongar la gestación al menos 48 horas para favorecer la administración de corticoides y sulfato de magnesio, y permitir el traslado a un hospital terciario.	Atosibán (<efectos 2arios, pero administración iv) Nifedipino (debe evitarse asociación con sulfato de Mg. Administración oral) Indometacina (de elección EG <24 sem)
Sulfato de Magnesio	Reducir de forma significativa el riesgo de parálisis cerebral a los 2 años, en pacientes con riesgo de parto inminente en las siguientes 24 horas y EG<32 semanas	Sulfato Magnesio
Antibióticos	No se recomienda administración profiláctica universal. Sólo en caso de profilaxis EGB o tratamiento de infección específica (p.e. sospecha de corioamnionitis subclínica o corioamnionitis clínica)	Penicilina Ampicilina/Gentamicina/Clindamicina

Si existen dudas sobre la indetectabilidad de la CVp, se administrará ZDV intravenosa junto al tratamiento tocolítico hasta la estabilización del cuadro y, generalmente, hasta un máximo de 24 horas por la posible toxicidad de las dosis altas de ZDV. (Ver apartado 4.2).

RECOMENDACIONES

1. *En caso de parto prematuro, se deben seguir las mismas recomendaciones de tratamiento tocolítico y de cuidado fetal que las pacientes no VIH* ***(B-III).***
2. *En caso de fracaso del tratamiento tocolítico se terminará el parto por vía vaginal o mediante cesárea dependiendo de la carga viral, uso de TAR y de las condiciones obstétricas* ***(B- III).***

4.1.2. Rotura prematura de membranas (RPM)

La 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. La presencia de VIH en la madre no debería cambiar el manejo en este subgrupo de pacientes.

Existe un incremento en la TV del virus cuando la duración de la RPM es superior a 4-6h; sin embargo, esta asociación no se encuentra si el TAR es efectivo y la gestante tiene CVp indetectable[8].

El tratamiento de la RPM en la gestante con el VIH dependerá de la edad gestacional, de la CVp materna, del TAR recibido y la posible evidencia de infección aguda (corioamnionitis), como se indica en la tabla 12.

Tabla 12. Manejo de la RPM pretérmino según la edad gestacional

EG	Implicaciones-Recomendaciones	Tratamiento
≤ 22 sem	Gran riesgo morbi-mortalidad fetal y morbilidad materna	Observación, Tratamiento de complicaciones maternas. Consensuar con padres-neonatología- obstetricia, la conducta a seguir. Valorar ILE si anhidramnios prolongado, malformaciones fetales o si hay que finalizar por interés materno
23-27 sem	Tto conservador (por riesgo de secuelas graves) Finalización si infección o sospecha de pérdida de bienestar fetal (SPBF). Elección vía del parto en relación con condiciones obstétricas. La vía del parto se decidirá en función de la carga viral, el uso de TAR y de las condiciones obstétricas. Administrar ZDV IV si CVp >50cop/mL y considerar NVP en dosis única intraparto a la madre en mujeres sin TAR.	TAR (iniciar/mantener) Corticoides y antibióticos(I) Administración de tocolisis controvertida
28-34 sem	Tratamiento conservador excepto si amnionitis o SPBF o trabajo de parto.	TAR (iniciar/mantener)

	Valorar finalizar la gestación en pacientes no tratadas previamente o CVp >50 cop/mL. La vía del parto se decidirá en función de la carga viral, el uso de TAR y de las condiciones obstétricas. Considerar cesárea si CVp >50cop/mL Administrar ZDV IV si CVp >50cop/mL y considerar NVP en dosis única intraparto en mujeres con< 32 sem sin TAR.	Corticoides y antibióticos No tocolisis
>34 sem	Finalizar gestación. La vía del parto y el uso de ZDV IV se decidirá en función de la carga viral, el uso de TAR y de las condiciones obstétricas	TAR (iniciar/mantener) Antibióticos* por indicación obstétrica (EGB, fiebre iintraparto,) Ver apartado: manejo intraparto (4.2)

(*) Existen distintas pautas antibióticas como profilaxis de la corioamnionitis en la RPM pretérmino. Las más comunes combinan ampicilina+eritromicina iv 2 días seguidos de 5 días vo, o ampicilina iv+azitromicina iv 7 días o ampicilina+ceftriaxona+claritromicina 2 días. En alérgicas a penicilina: clindamicina o azitromicina.

RECOMENDACIÓN

1. *En caso de RPM, se recomienda seguir las pautas de tratamiento en la gestante sin el VIH. En los casos con CVp > 50 cop/mL, puede ser necesario finalizar la gestación precozmente* ***(B-III).***

4.1.3 Metrorragia del tercer trimestre

El sangrado vaginal en pacientes con el VIH durante el tercer trimestre de la gestación (placenta previa, *abruptio placentae* -DPPNI-, vasa previa…) puede ir acompañado de un aumento del riesgo de la TV del VIH. No hay una clara evidencia de qué decisión tomar con respecto a la terminación de la gestación y forma de parto, ya que frente al riesgo materno-fetal de la pérdida sanguínea existe riesgo de transmisión perinatal y 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 los casos concretos que cursen con dinámica. Si no cesara la hemorragia se hará una cesárea urgente. Si cesa, se recomienda manejo expectante hasta la semana 37-38 (la vía del parto se elegirá en función de la patología subyacente y de la CVp).

RECOMENDACIÓN

1. *En caso de hemorragia obstétrica, se recomienda seguir las pautas aceptadas para la población general **(B-III).***

4.1.4. Crecimiento intrauterino restringido

En gestantes con el VIH se ha descrito una asociación con bajo peso al nacer y retraso de crecimiento intrauterino, con una frecuencia que oscila entre el 7.3% y el 31% [8,9,10]. Un reciente meta-analysis muestra un riesgo significativamente mayor cuando se compara con la población no infectada por el VIH (OR 1.69; IC95% 1.32-2.17)[10]. El mecanismo etiopatogénico implicado en el menor crecimiento fetal es aún desconocido, aunque no puede descartarse la existencia de factores de confusión asociados al VIH, el uso de tóxicos o la presencia de comorbilidades como la hipertensión. La asociación con el TAR es muy controvertida y no justifica limitar el TAR durante la gestación. Incluso existe evidencia de que el uso de TAR durante la gestación puede mejorar los resultados perinatales en cuanto al riesgo de parto prematuro o retraso de crecimiento respecto las mujeres no tratadas[10].

RECOMENDACIÓN

1. *Se recomienda realizar una monitorización del crecimiento fetal en 3er trimestre con controles ecográficos seriados de crecimiento y doppler fetal **(A-III).***

Referencias

1.- Cobo T, Diago V, Goya M, Miño M, Valiño C, Melchor JC, et al. Guía de Asistencia Práctica al Parto Pretérmino. SEGO. Oct 2020. https://sego.es/Guias_de_Asistencia_Practica#perinatal (consultado el 1 de junio de 2022).

2.- Albert AYK, Elwood C, Wagner EC, Pakzad Z, Charworth-Musters T, Berg K, et al. Investigacion of factors associated with spontaneous preterm birth in pregnant women living with HIV. AIDS 2020; 34: 719-27. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31895145/

3-Benhammou V, Tubiana R, Matheron S, Sellier P, Mandelbrot L, Le Chenadec J, et al. HBV or HCV coinfection in HIV-1-infected pregnant women in France: prevalence and pregnancy outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 77: 439-50. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29287028/

4.- The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) Study Group. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbones and pregnancy outcomes. AIDS 2019; 33: 295-304. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30562172/

5.- Piske M, Qiu AQ, Maan EJ, Sauvé LJ, Forbes JC, Alimenti A, et al. Preterm birth and antiretroviral exposure in infants HIV-exposed uninfected. Pediatr Infect Dis J 2021; 40: 245-50. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33480662/

6.- Jacobson DL, Neri D, Gaskins A, Yee L, Mendez AJ, Hendricks K, et al. Maternal anemia and preterm birth among women living with HIV in the United States. Am J Clin Nutr 2021; 113: 1402-10. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35104854/

7.- Short C-E S, Quinlan RA, Wang X, Preda VG, Smith A, Marchesi JR, et al. Vaginal Microbiota, Genital Inflammation and extracellular matrix remodelling collagenase: MMP-9 in pregnant women with HIV, a potential preterm birth mechanism warranting further exploration. Fron Cell Infect Microbiol 2021; 11: 750103. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34912728/
8.- 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 HIVTransmission in the United States. 2022. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Perinatal_GL.pdf.
9.López M, Palacio M, Goncé A, Hernàndez S, Barranco FJ, García L, Loncà M, Coll JO, Gratacós E, Figueras F. Risk of intrauterine growth restriction among HIV-infected pregnant women: a cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Feb;34(2):223-30. doi: 10.1007/s10096-014-2224-6. Epub 2014 Aug 9. PMID: 25107626.
10. Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, Kirtley S, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy in women living with HIV: A systematic review and meta-analysis. Front Med (Lausanne). 2023 Feb 3;9:924593. doi: 10.3389/fmed.2022.924593. PMID: 36816720; PMCID: PMC9935588.

4.2. Manejo intraparto

El parto es el momento de mayor riesgo de transmisión vertical del VIH, y el factor de riesgo más importante la CVp detectable, por ello se recomienda la realización de la determinación de la CVp alrededor de 4 semanas antes de la fecha prevista de parto (entre las semanas 34-36 de gestación) para poder establecer con antelación la vía más adecuada del parto y la profilaxis recomendada[1,2]. El riesgo de transmisión vertical del VIH es muy bajo cuando la gestante se encuentra en supresión viral (<50 copias/mL) en el momento del parto.

En el momento del parto debe conocerse el estado serológico de la gestante. (Ver apartado 2.4.1.)

El TAR debe continuarse durante el trabajo de parto o la cesárea para mantener en todo momento la supresión viral y disminuir el riesgo de adquisición de resistencias[3].

La administración de ZDV iv intraparto actúa como profilaxis pre-exposición del neonato que va a estar en contacto con sangre y secreciones potencialmente contaminadas. El régimen PACTG 076 ZDV incluye la administración de ZDV iv continua en toda mujer en trabajo de parto. Actualmente se recomienda individualizar en función de la CVp y el momento del diagnóstico del VIH.

Las evidencias actuales indican que la administración de ZDV iv reduce el riesgo de transmisión vertical del VIH en las mujeres con CVp> 1000 copias/mL o desconocida, pero el beneficio, no está tan claro cuando la paciente realiza TAR y la CVp está por debajo de 1000 copias/mL[4]. La tasa de TV cuando la CVp está entre 50 y 999 copias/mL se sitúa entre el 1-2%, mientras que la tasa de TV cuando la CVp es < 50 copias/mL se sitúa en <=1%[4]. No existen ensayos clínicos randomizados en mujeres que están tomando ARV.

La administración debe iniciarse al menos 3h antes del parto o la cesárea electiva. Se inicia la perfusión de ZDV iv a dosis de carga de 2mg/kg durante 1 hora, seguido de dosis de 1mg/Kg, al menos 3 h en total y hasta finalizar el parto.

En caso de diagnóstico del VIH intraparto o en ausencia de TAR durante la gestación, está claramente indicado el tratamiento con ZDV intravenosa como medida de prevención de la TV. Se debe iniciar TAR materno vía oral con Tenofovir/emtricitabina + Dolutegravir o Raltegravir 400mg/12h, dado el rápido paso transplacentario de los inhibidores de la integrasa. En pretérmino de alto riesgo (menos de 32 semanas), se añadirá al resto de medidas la consideración de administrar una dosis única de nevirapina intraparto a la gestante.

En caso de hemorragia postparto, debe evitarse metilergometrina a pacientes que están tomando IP potenciados con RTV o COBI puesto que su asociación puede producir una vasoconstricción excesiva, siendo preferible la utilización de PG F2a, misoprostol u oxitocina.

RECOMENDACIONES

1. *No se requiere ZDV iv en los casos en que la gestante haya recibido ARV durante el embarazo y con una CVp <50 copias/mL en las 4 últimas semanas antes del parto* ***(A-I).***
2. *Considerar ZDV iv intraparto en las mujeres con CVp >= 50 copias/mL y <1000 copias/mL y cuando existan dudas de la adherencia al tratamiento* ***(B-III).***
3. *Se recomienda ZDV iv durante el trabajo de parto si CVp> 1000 copias/mL o no se conoce en las últimas 4 semanas antes del parto independientemente de cuál sea el régimen ARV que este tomando* ***(A-I).***
4. *En caso de hemorragia postparto en pacientes que están con IP potenciados con RTV o COBI debe evitarse metilergometrina, siendo preferible la utilización de PG F2a, misoprostol u oxitocina* ***(B-III).***

Referencias

1.- 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: 973-981. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18453857/
2.- Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. Clin Infect Dis 2015; 61: 1715-25. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197844/
3.- Panel on treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations of the use of Antirretroviral drugs in transmissions in the United States. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines.

4.- Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era?. Clin Infect Dis 2013; 57: 903-914. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728147/

4.3. Elección de la vía de parto

La elección de la vía de parto se realizará en función del uso de TAR, de la CVp y de las consideraciones obstétricas.

4.3.1 Parto por vía vaginal

El parto por vía vaginal será la norma en aquellas mujeres en TAR con buena adherencia y CVp < 1000 copias/mL las últimas 4 semanas antes del parto. Idealmente, el objetivo es llegar al momento del parto con CVp < 50 copias/ml.

En las mujeres con CV entre 50 y 1000 copias/ml puede considerarse la vía del parto vaginal en función del tiempo de TAR, la trayectoria de la CV, la adherencia y otros factores obstétricos[1,2].

La inducción de parto seguirá las mismas recomendaciones obstétricas que para las mujeres no infectadas por el VIH en aquellas mujeres que cumplan criterios para el parto vaginal.

El tiempo de rotura de membranas no debería condicionar la vía de parto en las mujeres en TAR con CVp <1000 copias/mL[3] pero está indicada la estimulación inmediata del parto.

Se debe evitar la amniorrexis artificial, a menos que las condiciones obstétricas lo requieran, especialmente en mujeres con CVp >50 copias/mL.

Se deben evitar procedimientos invasivos para monitorizar el bienestar fetal como el electrodo interno o la determinación de pH de calota fetal.

El clampaje tardío de cordón umbilical en mujeres con TAR y CVp <50 copias/ml no supone un incremento de riesgo de TV[4].

En la tabla 13 se resumen las recomendaciones del manejo intraparto y de la vía de parto en función de la CVp en el momento del parto.

Tabla 13. Recomendaciones manejo intraparto y de la vía de parto en mujeres en TAR con buena adherencia en función de la CVp en el momento del parto.

CVp en el momento del parto (últimas 4 semanas) en mujeres con buena adherencia al TAR			
	<50 copias/mL	**50-1000 copias/mL**	**>1000 copias/mL o CVp desconocida**
TAR intraparto	Durante todo el trabajo de parto o cesárea		
ZDV iv intraparto	No	No estrictamente necesario, pero puede individualizarse el caso	Si
Tipo de parto	Parto vaginal	Parto vaginal. Considerar cesárea según evolución CV y adherencia TAR	Cesárea electiva
Amniorrexis artificial	Indicación obstétrica	Evitar si posible	
Inducción del parto	Por razones obstétricas		
Instrumentación del parto	Por razones obstétricas	Evitar si posible	
Monitorización fetal invasiva	Evitar		
Clampaje del cordón	Indicaciones obstétricas habituales		

RECOMENDACIONES

1. *Se recomienda el parto por vía vaginal en mujeres en TAR, con buena adherencia y con CVp<1000 cop/mL* ***(A-II).***
2. *La instrumentación del parto (fórceps o ventosa) y la episiotomía se deben realizar sólo en circunstancias seleccionadas* ***(B-III).***
3. *En mujeres con TAR y CV < 50cop/ml no se ha demostrado un mayor riesgo de transmisión asociado a la rotura de membranas. Se recomienda la estimulación inmediata del parto en estos casos* ***(B-III).***

4.3.2. Parto por cesárea

Se recomienda la realización de una cesárea electiva (antes del inicio de parto, y antes de la rotura de membranas amnióticas) a las 38 semanas de embarazo para prevenir la transmisión vertical del VIH en aquellas mujeres que presenten una CVp >1000 copias/mL en las últimas 4 semanas antes del parto, o que lleguen al parto sin conocerse la CVp.

La recomendación de realizar una cesárea electiva para la prevención de la transmisión vertical del VIH se basa en estudios realizados antes de tener disponible la determinación de la CVp y en un momento en que las mujeres no tomaban ARV o tomaban ZDV en monoterapia [5,6].

El punto de corte de CVp >1000 copias/mL para la recomendación de una cesárea electiva se basa en los resultados de un estudio de cohortes prospectivo publicado en 1999, en que no se encontraba transmisión vertical en 57 mujeres con CVp <1000 copias/mL[7]. La recomendación actual se basa en extrapolaciones de estos estudios, puesto que no existen datos en la era del tratamiento ARV para la recomendación de la cesárea electiva.

En un estudio realizado en el Reino Unido e Irlanda entre 2000 y 2011, no se encontraron diferencias en la tasa de transmisión vertical en las mujeres con CVp<1000 copias/mL que dieron a luz por vía vaginal o por cesárea[8].

Datos procedentes de la cohorte francesa mostraron una mayor tasa de transmisión vertical en los partos prematuros por vía vaginal versus las cesáreas electivas, aunque muchas de estas mujeres tenían una carga viral por encima de 400 copias/mL [9].

Aunque la CVp próxima al parto es el factor de riesgo más importante en la TV, existen otros factores a considerar, entre los que se incluyen prematuridad, tipo de parto, tiempo de bolsa rota, coexistencia de ITS, sangrado importante durante el parto y situación clínica materna, incluyendo la primoinfección durante la gestación. Estos factores se minimizan si tras el TAR durante la gestación se alcanza CVp indetectable (< 50 copias/ml) antes del parto.

RECOMENDACIONES

1. *Se recomendará una cesárea electiva, antes del inicio del trabajo de parto y antes de la RPM, cuando la CVp sea > 1000 copias/mL o desconocida en las últimas 4 semanas antes del parto* ***(A-I).***
2. *Si la indicación de cesárea es por el VIH, se realizará en la semana 38 de embarazo para evitar el inicio espontáneo del trabajo de parto o la RPM* ***(B-II).***
3. *Si la cesárea se indica por causa obstétrica se realizará en la semana 39 como cualquier cesárea electiva* ***(B-II).***
4. *Se indicará una cesárea electiva cuando el diagnóstico se realice al final de la gestación. Si el diagnóstico se realiza durante el trabajo de parto se realizará una cesárea junto con el inicio de ZDV iv y TAR* ***(A-II).***

Referencias

1.- Mandelbrot L, Berrébi A, Matheron S, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, et al. Infection par le VIH et grossesse: nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français [HIV and pregnancy: 2013 guidelines from the French expert working group]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014 Sep;43(7):534-48. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2014.01.006. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24947850.
2.- Gilleece Y, Tariq S, Bamford A, Bhagani S, Byrne L, Clarke E, *et al*. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Med* 2019; **20 Suppl 3**: s2-s85.
3.- 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 combination antiretroviral therapy. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 482 e1-e5. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23103331/
4.- Pogliani L, Erba P, Nannini P, Giacomet V, Zuccotti GV. Effects and safety of delayed versus early umbilical cord clamping in newborns of HIV-infected mothers. J Matern Fetal Neonatal Med 2019: 32: 646-9. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969479/
4.- European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353:1035-39. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10199349/
6.- International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-87. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10099139/
7.- 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: 394-402. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10432324/
8.-Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28: 1049-57. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24566097/
9.-Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000-2010. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 335.e1-335.e12. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23791563/

4.4. El puerperio en la gestante con infección por el VIH

Se seguirán los mismos protocolos que en población general, prestando atención a la infección puerperal, cuyo riesgo puede estar aumentado en estas pacientes (sobre todo en estadio avanzado de la infección VIH y tras cesárea)[1].

Se debe informar a la paciente de la no recomendación de la lactancia materna en nuestro medio, basándose en las evidencias científicas actuales (ver apartado 5.3). Se realizará una analítica con hemograma y bioquímica con perfil hepático (riesgo de anemia y alteración metabólica). Se valorará la tromboprofilaxis por aumento de complicaciones trombóticas en estas pacientes. Es necesaria la evaluación inmunológica y virológica tras el parto en las pacientes con diagnóstico al final del embarazo/parto o postparto inmediato, así como la atención interdisciplinar entre ginecología, infecciosas, pediatría y servicios sociales (la atención social empieza durante el embarazo y continúa en el postparto y tras el alta, adaptándose a las necesidades individuales). Se debe fomentar el apoyo de la pareja a la madre.

Al alta de la paciente hay que asegurar un control ginecológico futuro para revisar cribado de patología cervical, incidir en prácticas sexuales seguras y exponer opciones anticonceptivas (preferencia método dual). De la misma forma hay que asegurar el control posterior de la infección

por VIH tras el alta, tanto en las pacientes con diagnóstico previo al embarazo como aquellas con diagnóstico tardío. Por otro lado, es importante la vigilancia estrecha de la madre en cuanto a síntomas depresivos. 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 pero infradiagnosticada. Es uno de los principales trastornos psiquiátricos en la población infectada por el VIH, siendo de dos a tres veces superior de la encontrada en la población general y en las madres con VIH podrían aparecer estos síntomas depresivos. Se pueden utilizar escalas puntuables que evalúan este riesgo tras la cuarentena para evitar falsos positivos con reacciones adaptativas con sintomatología pseudodepresiva que se solucionan en 1-3 sem de forma espontánea).

RECOMENDACIONES

1. *Informar a la paciente que en nuestro medio el tipo de lactancia de elección es la lactancia artificial* ***(A-I).***
2. *Atención interdisciplinar entre ginecología, infecciosas y pediatría, y cuando se precise servicios sociales* ***(C-III).***
3. *Tras el alta, asegurar seguimiento posterior por ginecológico y por infectólogo* ***(A-III).***
4. *Vigilancia estrecha de la paciente en cuanto a síntomas depresivos* ***(B-III).***

Referencias

1.- Panel´s Recommendations for postpartum follow-up of people with HIV. Recommendations for the use of antiretroviral drugs during pregnancy and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2021. https://clinicalinfo.hiv.gov/es/node/9317?view=full

5. PROFILAXIS DEL NIÑO EXPUESTO

5.1 Profilaxis antirretroviral en el período neonatal

5.1.1. Eficacia de la profilaxis postnatal

En España, la adopción de medidas de profilaxis ha disminuido la TV a menos del 1% y en la actualidad los nuevos casos de infección suelen deberse a fallos en la implementación de medidas de prevención de la TV durante la gestación[1]. Aunque la CVp próxima al parto es el factor de riesgo más importante en la TV, existen otros factores a considerar, entre los que se incluyen prematuridad, tipo de parto, tiempo de bolsa rota, coexistencia de ITS, sangrado

importante durante el parto y situación clínica materna, incluyendo la primoinfección durante la gestación. Estos factores se minimizan si tras el TAR durante la gestación se alcanza CVp indetectable (< 50 copias/ml) antes del parto. Cuando la madre recibe TAR antes de la concepción con supresión virológica durante la gestación, la TV podría evitarse, como ha documentado la cohorte francesa[2], en un seguimiento de 2651 RN.

El TAR reduce la TV a través del descenso de CVp materna en sangre, secreciones genitales y en consecuencia, minimizando la exposición fetal al VIH; y mediante la obtención de niveles adecuados de fármaco en el feto/RN, bien a través de su paso transplacentario o por administración en las primeras horas al RN como profilaxis postexposición (PPE). La profilaxis postnatal con ARV -monoterapia o terapia combinada- se ha mostrado efectiva para disminuir la TV del VIH en combinación con las medidas previas y como única medida en caso de RN de madre con infección VIH que no recibió medidas de profilaxis ante/intraparto. El estudio NICHD-HPTN 040/P1043 demostró que cuando la madre no había recibido tratamiento durante el embarazo y parto, la terapia combinada al RN fue más eficaz para reducir la TV intraparto de VIH que la monoterapia con ZDV (TV: 2.2-2.5% vs 4.9%, respectivamente)[3]. En los últimos años ha aumentado el uso de triple terapia en casos de alto riesgo de TV[4]. La profilaxis postnatal debe iniciarse lo antes posible, recomendándose empezar en primeras 4-6 horas de vida[4,5].

5.1.2 Escenarios de bajo riesgo, alto riesgo y prematuridad

El régimen de profilaxis de ARV en el RN viene determinado, fundamentalmente, por la existencia o no de TAR en la embarazada y su duración, por la documentación de CVp materna en el parto, la EG y la limitación de datos de ARV en el RN, de modo particular en prematuros[4-6]. El metabolismo de los ARV en periodo neonatal es diferente. Su uso se ve restringido tan solo a los fármacos con datos en RN que incluyen ZDV, 3TC y NVP[7-9], a los que recientemente se ha incorporado RAL, del que se conoce la farmacocinética y seguridad por el ensayo IMPAACT P 1110, en RNAT y con > 2kg[10].

Podemos clasificar al niño expuesto en 2 grupos: de bajo riesgo y de alto riesgo de TV. Si la madre ha recibido TAR durante la gestación y la CVp es indetectable (ARN-VIH < 50 copias/ml), se considera bajo riesgo; y si es superior a este umbral se considera alto riesgo. Por ello, la CVp debe estar disponible, y si no se conoce se debería obtener en el momento del parto y conocerse en las siguientes 72 horas. En su ausencia se considerará como alto riesgo. En situaciones de bajo riesgo, se recomienda monoterapia con ZDV durante 2-4 semanas. En el caso de alto riesgo,

se recomienda triple terapia, habitualmente con ZDV, 3TC y NVP[5-6], salvo en situaciones especiales como la prematuridad, riesgo de resistencia o madre con infección por VIH-2.

Escenario de bajo riesgo de transmisión vertical

La amplia experiencia y la seguridad del empleo de ZDV durante 4 semanas, con excelente tolerancia y mínimos efectos secundarios, apoyan mantener la recomendación de una duración de varias semanas en la mayoría de las guías en RN cuyas madres tienen CVp confirmada <50 copias/mL en las 4 semanas antes del parto y en quienes no haya dudas respecto a la adherencia [5,6].

Dentro de la situación de bajo riesgo, podríamos identificar a RN con mínimo riesgo de TV, como aquellos RNAT cuya madre, además de CVp indetectable, ha recibido TAR efectivo de forma prolongada en las semanas previas al parto. En algunos países, como Suiza, la evidencia de tratamiento como prevención en transmisión sexual en adultos se ha extrapolado a la prevención de TV, optando por no recomendar PPE alguna en RN hijos de madre con CVp indetectable documentada al parto y TAR efectivo materno[11]. No obstante, la extrapolación a la TV del tratamiento como prevención en transmisión sexual requiere cautela, porque son situaciones diferentes. El riesgo de TV por la exposición perinatal es mucho mayor que tras exposición sexual u ocupacional (15–25% vs 0,1–0,3%). Además, la exposición perinatal al VIH no solo es más prolongada, sino que conlleva paso de linfocitos CD4 de la madre al niño tras el parto, lo que ha constituido uno de los fundamentos para una profilaxis prolongada en el RN. Por ello, a falta de mayor evidencia, aún parece precipitado no administrar ninguna profilaxis al RN de bajo riesgo. Ahora bien, aunque no se ha demostrado el beneficio de acortar la duración de la PPE a menos de 4 semanas en ensayos controlados en niños de bajo riesgo, cuya madre recibe TAR durante la gestación, es muy posible que una duración menor sea igualmente efectiva, con regímenes de 2 semanas con resultados similares a 4 semanas[6,12]. En Alemania, la recomendación de solo 2 semanas es práctica habitual[12]. Asimismo, tanto las guías británicas[6], como las más actuales de EE.UU[5] recomiendan solo 2 semanas de ZDV en situaciones de bajo riesgo, en gestantes con un mínimo de 10 semanas de TAR, si existe evidencia de al menos 2 CVp < 50 copias/mL y EG $\geq$ 37 semanas [5,6].

Escenario de alto riesgo de transmisión vertical

En situaciones de alto riesgo, con CVp detectable o desconocida en el momento del parto, se considerarán urgentemente todas las medidas preventivas, incluyendo la dosis intraparto de

NVP y de ZDV intravenosa o intensificar TAR en la madre (RAL o DTG). NVP tiene excelente paso transplacentario. Una dosis única de NVP intraparto, proporciona adecuados niveles como PPE y la administración de una dosis baja de 2mg/kg al RN es suficiente. No obstante, el metabolismo de NVP se induce tras exposición más prolongada, por lo que, si la madre ha recibido NVP 3 o más días, se requiere una dosis de 6mg/kg en el RN inmediatamente tras el parto[6].

Se consideran de alto riesgo, y por tanto con indicación de profilaxis triple en el RN, las siguientes situaciones:

1. Madre sin TAR en el embarazo, haya recibido o no antirretrovirales en el parto.

2. Madre diagnosticada tarde en gestación (≥ 28 semanas) y con CVp >50 copias/mL en parto o desconocida.

3. Madre con TAR pero con CVp > 50 copias/mL en parto.

4. RN cuya madre ha sido diagnosticada en el parto o en primeras 72 horas (fallo de detección).

5. Madre con riesgo hasta confirmarse la serología para VIH. Así, en caso de ELISA o test rápido positivo se debe iniciar profilaxis con triple terapia en RN en espera del resultado del test confirmatorio, pudiendo suspenderse si se tratase de un falso positivo en la madre.

6. En el resto de las situaciones en que no se cumplan todos los criterios de monoterapia con ZDV.

7. Algunas guías consideran también, como situación de alto riesgo la madre con primoinfección en embarazo[6].

La PPE se realiza habitualmente con ZDV, 3TC y NVP. Existe aprobación también de RAL en RNAT, y debe considerarse su uso en madres con sospecha o documentación de resistencias a ITINAN[6].

La duración habitual de la profilaxis combinada es desconocida, aunque suele prolongarse hasta 4 semanas, si bien algunas guías consideran su continuidad hasta 6[5]. Por la vida media prolongada de NVP, cuando se administra combinada, habitualmente asociada a ZDV y 3TC como PPE, se recomienda retirar NVP 2 semanas antes de los otros ARV, para evitar selección de resistencias a ITINAN si el RN hubiera resultado infectado.

En los casos de alto riesgo de TV de VIH la NVP se puede administrar a dosis de profilaxis o a dosis de tratamiento (como tratamiento presuntivo). Se podría considerar, en casos de alto

riesgo de TV, iniciar un tratamiento presuntivo de infección por VIH en el RN[5]. En esta situación la dosis óptima de tratamiento con NVP es de 6 mg/kg cada 12h en RN ≥37 semanas de EG. En caso de RNPT entre 34 y 37 semanas de EG la dosis sería de 4 mg/kg cada 12 horas la primera semana, seguido de 6 mg/kg a partir de entonces[7]. Se mantendrá este tratamiento sólo en caso de confirmarse la infección, en caso contrario se adaptará a una pauta de PPE. Como alternativa a este esquema se podría administrar la NVP a dosis de profilaxis (Tabla 14)

Prematuridad

En el RNPT solo puede emplearse ZDV, 3TC y NVP, por ausencia de datos de otros fármacos. Entre 34-37 semanas, se conoce bien la farmacocinética de ZDV, y en menor grado de 3TC y NVP. Aún con información limitada, han mostrado su seguridad en diversos estudios observacionales. La dosis de NVP entre 34-37 semanas de EG se ha estimado en modelos poblacionales, lo que hace que se emplee con frecuencia creciente en RN de alto riesgo (Tabla 14)[5,6].

En menores de 34 semanas, los datos de 3TC y NVP son escasos y debe considerarse de forma individualizada. Existe información de NVP en un pequeño número de RN entre 25 y 32 semanas, que sugieren que las dosis deben ser menores que en el RNAT[9] (Tabla 14).

5.1.3 Seguridad de los antirretrovirales en el periodo neonatal *(ver posología, pautas y toxicidad en* tablas 14 y 15).

Los antirretrovirales aprobados en periodo neonatal, fundamentalmente ZDV, 3TC, NVP y RAL, son seguros en RNAT, existiendo menos documentación en < 37 semanas. Lopinavir/ritonavir está contraindicado en primeras dos semanas[5,6] por potencial toxicidad grave.

En el RNAT la exposición a ZDV produce anemia macrocítica sin repercusión clínica, con un nadir de hemoglobina a las 4-6 semanas de vida (alrededor de los 10 gr/dl), normalizándose a partir de entonces. En el RNPT la anemia puede ser más grave, así como con ZDV endovenosa o combinada, aunque raramente requiere interrupción o transfusiones. Para su monitorización, es suficiente realizar hemogramas junto con las extracciones habituales de TV del VIH. La exposición a NVP puede ocasionar elevación asintomática de transaminasas; siendo la hepatitis clínica o rash cutáneo excepcionales en RN. En el RN expuesto a atazanavir durante la gestación, se recomienda monitorizar la bilirrubina en primeras semanas. Se ha relacionado la exposición a análogos de nucleósidos con hiperlactatemia y alteraciones en el ADN mitocondrial, de dudosa repercusión clínica y autolimitada en el tiempo, por lo que ya no se recomienda su monitorización en el RN expuesto asintomático.

La profilaxis combinada, puede acompañarse de mayor toxicidad, habitualmente leve, sin repercusión clínica o necesidad de modificar dosis. En el estudio NICHD-HPTN 040/P1043, los efectos adversos más frecuentes fueron anemia y neutropenia, siendo esta última significativamente más común en el brazo de triple terapia[3]. La tolerancia oral es buena, no precisando habitualmente retirarse el tratamiento[4]. Tampoco se ha objetivado toxicidad hepática ni cutánea, aún con NVP administrada en dos primeras semanas. En RN de bajo riesgo, la amplia experiencia con ZDV muestra que no se precisa modificar la dosis. La proporción de anemia es mayor en pautas largas que en las cortas de las recomendaciones actuales.

Además de ZDV, 3TC y NVP, se ha acumulado recientemente información sobre RAL en periodo neonatal. Tiene excelente paso transplacentario. Está comercializado como medicamento extranjero en preparación granulada de 100 mg para suspensión oral que precisa reconstitución. En el caso de administración de RAL a la madre 24 horas antes del parto se han detectado niveles adecuados en el RN de forma prolongada, y de ahí que la primera dosis neonatal se deba retrasar 24 a 48 horas[5]. Basado en animales de experimentación, podría aumentar la bilirrubina indirecta en RN, aunque se necesitarían niveles plasmáticos muy elevados. Por ello, parece muy seguro para el RNAT, pero habría que considerar este riesgo en RNPT[10]. El estudio IMPAACT P1110 muestra que la dosis en RN debe incrementarse pasada la primera semana hasta la 4ª semana, debido a su bajo metabolismo por vía del UGT1A1 al nacimiento que aumenta en las primeras semanas[5,10]. Asimismo, DTG también tiene un excelente paso transplacentario y se metaboliza por la misma vía, compitiendo con la albúmina y desplazando a la bilirrubina en el RN por lo que se debería considerar retrasar el inicio de RAL 24-48 horas como PPE en hijos de gestantes tratadas con DTG.

La toxicidad asociada a la exposición al TAR en el neonato y lactante se expone en tabla 15.

Solo en casos especiales y tras discusión con expertos, en caso de multirresistencia podrían valorarse otras pautas, siendo necesario una monitorización exhaustiva ya que los datos de seguridad y eficacia son aún insuficientes. En este caso, si la madre presenta fracaso virológico debería solicitarse lo antes posible un test de resistencias. Hasta tener dichos resultados se debe comenzar ZDV+3TC+NVP o RAL en las primeras horas. En hijos de madres con TAR y carga viral indetectable y por tanto bajo riesgo de TV, aunque el virus materno presente resistencia a ZDV la mayoría de las guías todavía recomiendan su uso en monoterapia en el neonato durante 4 semanas. Aunque muy infrecuente, se han descrito casos de TV de virus resistentes.

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.

RECOMENDACIONES

1. *Los hijos de madres que hayan recibido TAR alcanzando CVp < 50 copias/ml en el parto y sin otros factores de riesgo recibirán monoterapia con ZDV durante 4 semanas* ***(A-I),*** *pudiendo considerarse solo 2 semanas en el RN a término si la madre recibió un mínimo de 10 semanas de TAR con al menos dos CVp < 50 copias/ml en la gestación* ***(B-II).***
2. *En aquellos casos en los que exista un riesgo importante de TV de VIH debe iniciarse triple terapia con ZDV,3TC y NVP, sobre todo, en madres sin TAR durante el embarazo y parto y /o CVp > 50 copias/mL a pesar de haberlo iniciado* ***(A-I).***
3. *En el caso de niños pretérminos, especialmente < 34 sem, se recomienda solo el uso de ZDV durante 4 semanas (A-II). En RN pretérminos de alto riesgo puede considerarse la administración de triple terapia con ZDV,3TC y NVP entre 34-37 semanas* ***(C-III)***
4. *En casos de sospecha o confirmación de resistencia a ITINAN puede considerarse triple terapia con ZDV/3TC y RAL en el RN a término de alto riesgo* ***(C-III).*** *En casos de multirresistencia, ha de solicitarse la opinión de expertos* ***(C-III).***

Tabla 14. Profilaxis postnatal en recién nacido hijo de madre con infección por el VIH-1

Bajo riesgo de transmisión vertical de VIH-1 en RNAT		
La profilaxis postexposición durante el periodo neonatal se realiza con ZDV en monoterapia		
Escenarios	Profilaxis en el RN	Momento de inicio, dosis y duración
Bajo riesgo: Madre con infección VIH que ha recibido TAR combinado en gestación con control de la replicación viral en las 3-4 semanas previas al parto (CVp < 50 copias/mL) **Muy bajo riesgo:** Madre con evidencia de al menos 2 CVp < 50 copias/ml, un mínimo de 10	• Monoterapia con ZDV *En situaciones en las que existe sospecha o evidencia de resistencia a ZDV, de bajo y muy bajo riesgo, se recomienda también ZDV en monoterapia.*	• Iniciar precozmente, preferiblemente en las primeras 4-6 horas de vida • Dosis: 4 mg/kg/12 h, VO, durante 4 semanas * * Considerar duración solo 2 semanas si escenario de muy bajo riesgo

Bajo riesgo de transmisión vertical de VIH-1 en RNAT		
La profilaxis postexposición durante el periodo neonatal se realiza con ZDV en monoterapia		
Escenarios	Profilaxis en el RN	Momento de inicio, dosis y duración
semanas de TAR, y edad gestacional de ≥ 36 semanas		

Alto riesgo de transmisión vertical de VIH-1 en RNAT		
La profilaxis postexposición durante el periodo neonatal se realiza con tratamiento combinado		
Escenarios	Profilaxis en el RN	Momento de inicio, dosis y duración
Gestante con CVp > 50 copias/ml en el momento del parto, o CVp desconocida o sospecha de mala adherencia reciente.	• ZDV + 3TC + NVP *Se recomienda solicitar consulta con un experto en caso de sospecha de resistencias a ARV, en cuyo caso se valorará administrar un régimen de profilaxis que incluya raltegravir (RAL). Debido a la gran limitación de opciones posibles en periodo neonatal, habitualmente se recomienda mantener ZDV y 3TC.*En caso de exposición previa a ITINAN y sospecha o confirmación de resistencias a los mismos: • ZDV+3TC+RAL	Iniciar precozmente, preferiblemente en las primeras 4-6 horas de vida • ZDV: 4 mg/kg/12 h, VO, durante 4 semanas • 3TC: 2 mg/kg/12 h, VO, durante 4 semanas • NVP: 6 mg/kg cada 12 horas, VO, durante 2 semanas ***Como alternativa*** *se puede administrar la NVP a dosis de profilaxis: 2 mg/kg/24 h, VO, la primera semana, 4 mg/kg/24 h en la segunda semana y suspender* • ZDV: 4 mg/kg/12 h, VO, durante 4 semanas • 3TC: 2 mg/kg/12 h, VO, durante 4 semanas • RAL: 1.5 mg/kg/24h, VO, durante la primera semana y 3 mg/kg/12h de la semana 1 a la 4 *Raltegravir gránulos para suspensión oral 100mg está disponible en España como medicación extranjera.*
Madre diagnosticada de infección por el VIH en el momento del parto	• ZDV + 3TC + NVP	Iniciar precozmente, preferiblemente en las primeras 4-6 horas de vida • ZDV: 4 mg/kg/12 h, VO, durante 4 semanas • 3TC: 2 mg/kg/12 h, VO, durante 4 semanas

Alto riesgo de transmisión vertical de VIH-1 en RNAT		
La profilaxis postexposición durante el periodo neonatal se realiza con tratamiento combinado		
Escenarios	Profilaxis en el RN	Momento de inicio, dosis y duración
		• NVP: 6 mg/kg cada 12 horas, VO, durante 2 semanas

<table>
<tr><th colspan="3">Recién nacido pretérmino*</th></tr>
<tr><td colspan="3">La profilaxis postexposición durante el periodo neonatal se realizará según el riesgo del recién nacido.</td></tr>
<tr><td>Escenarios</td><td>Tratamiento en el RN</td><td>Momento de inicio, dosis y duración</td></tr>
<tr><td>RN prematuro (<32 semanas) con CVp materna < 50 copias/ml</td><td>• RN: monoterapia con ZDV IV
<table><tr><td>≥ 35 semanas de EG</td><td>ORAL: 4 mg/kg/dosis cada 12h
INTRAVENOSO: 3 mg/kg/dosis cada 12h</td></tr><tr><td>≥ 30 a <35 semanas de EG</td><td>ORAL: 2 mg/kg/dosis cada 12 horas, durante las primeras 2 semanas, luego subir a 3 mg/kg/dosis cada 12 horas hasta las 4 semanas de vida.
INTRAVENOSO: 1.5 mg/kg/dosis cada 12 horas, durante las primeras 2 semanas, luego subir a 2.3 mg/kg/dosis cada 12 horas hasta las 4 semanas de vida.</td></tr><tr><td>< 30 semanas de EG</td><td>ORAL: 2 mg/kg/dosis cada 12 horas, durante 4 semanas.
INTRAVENOSO: 1.5 mg/kg/dosis cada 12 horas, durante 4 semanas</td></tr></table></td><td rowspan="2">• Cambiar a tratamiento oral (ZDV) una vez que el RN consiga tolerancia oral y mantener 4 semanas.</td></tr>
<tr><td>RN prematuro (< 32 semanas) con CVp materna > 50 copias/ml o desconocida:</td><td>• Madre (preparto): considerar administrar NVP dosis única
• RN: ZDV IV

Cambiar a tratamiento oral (ZDV) una vez que el RN consiga tolerancia oral</td></tr>
</table>

3TC, lamivudina; ZDV, zidovudina; CVP, carga viral plasmática; IV, intravenoso; NVP, nevirapina; RAL, raltegravir; RN, recién nacido

DOSIS DE 3TC en RNPT: En ≥ 32 semanas de EG: 3TC 2 mg/ kg cada 12 horas durante 4 semanas. En < 32 semanas de EG no está recomendado su uso.

DOSIS DE NVP en RNPT: Entre 34-37 semanas de EG se recomienda: NVP 4 mg/ kg cada 12 horas en primera semana y posteriormente NVP 6 mg/ kg cada 12 horas semana partir de entonces. Si la madre ha recibido dosis única

próxima al parto, el RN mantiene niveles en primeras 48-72h, por lo que una dosis baja (de 2mg/kg) al RN es suficiente. Entre 32-34 semanas de se recomienda NVP 2 mg/ kg cada 12 horas durante 2 semanas, seguido de 4 mg/kg cada 12 horas de 2 a 4 semanas. En RNPT < 32 semanas de EG no está recomendado. Se podría individualizar su uso; si se considera su uso, valorar 3 dosis de NVP a 2 mg/kg en los días 0, 2 y 6 postparto.

Tabla 15. Toxicidad asociada a la exposición al TAR en el neonato y lactante. Se recomienda aprovechar las extracciones destinadas a descartar la transmisión vertical del VIH para monitorizar la toxicidad hematológica y hepática.

Efecto adverso	Antirretroviral	Observaciones
Anemia macrocítica (4)	Zidovudina	Efecto adverso más frecuente *Nadir* a las 4 semanas de vida Nula/escasa repercusión clínica Mayor gravedad en el prematuro, la profilaxis combinada o el uso endovenoso de zidovudina Se recomienda hemograma basal al nacer
Otras alteraciones hematológicas (4)	Análagos de nucleósidos	Neutropenia, linfopenia, trombopenia Leves y autolimitadas Se recomienda hemograma basal al nacer
Toxicidad mitocondrial	Análogos de nucleósidos	Habitualmente asintomática Evitar la determinación rutinaria de lactato en plasma
Hipertransaminasemia	Nevirapina	La hepatitis clínica o el *rash* cutáneo son excepcionales
Hiperbilirrubinemia	Raltegravir	Leve y autolimitada

Referencias

1.- Illán Ramos M, Mazariegos Orellana D, Prieto Tato LM, Navarro-Gomez ML, Gómez ML, Muñoz Gálligo E, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of a cohort of HIV-infected mother-infant pairs during 21 years. J Acquir Immune Defic Syndr 2022; 91: 479-84. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066626/

2.- Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. Clin Infect Dis 2015; 61: 1715-25. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26197844/

3.- Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. N Engl J Med 2012; 366: 2368-79. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22716975/

4.- Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebuer T, Judd A, et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. AIDS 2013; 27: 991-1000. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23211776/

5.- Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy And Interventions to Reduce Perinatal Transmission in the United States. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/management-infants-arv-hiv-exposure-infection [consultado 19/03/2023]

6.- Guilleece Y, Tariq S, Bamford A, Bhagani DS, Byrne DL, Clarke DE, et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnancy and postpartum 2018. HIV Med 2019; 20: 2-85. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30869192/

7.- Ruel TD, Capparelli EV, Tierney C, Nelson BS, Coletti A, Bryson Y, et al. Early nevirapine-based antiretroviral therapy for neonates at high risk for perinatal HIV infection: pharmacokinetics and safety data from a Phase I/II Proof of Concept Study. Lancet HIV 2021; 8: e149–e57. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33242457/

8.- de Waal R, Kroon SM, Holgate SL, Horn AR, Tooke LJ, Norman J, et al. Nevirapine concentrations in preterm and low birth weight HIV-exposed infants: implications for dosing recommendations. Pediatr Infect Dis J 2014; 33: 1231-3. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24945881/

9.- Hirt D, Kubota Kilengelela J, Jarreau PH, Tréluyer JM, Marcou V. Nevirapine Pharmacokinetics in Neonates Between 25 and 32 Weeks Gestational Age for the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV. Pediatr Infect Dis J 2021; 40: 344-6. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33710978/

10.- Clarke DF, Acosta EP, Cababasay M, Wang J, Chain A, Teppler H, et al. Raltegravir (RAL) in Neonates: Dosing, Pharmacokinetics (PK), and Safety in HIV-1-Exposed Neonates at Risk of Infection (IMPAACT P1110). J Acquir Immune Defic Syndr 2020; 84: 70-7. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31913995/
11.- Federal Office of Public Health. Maladies transmissibles: recommendations de la commission fédérale pour la santé sexuelle (CFSS) en matière de prévention contre la transmission du VIH de la mère à l'enfant. Switzerland: 2016.
12.- Neubert J, Pfeffer M, Borkhardt A, Niehues T, Adams O, Bolten M, et al. Risk adapted transmission prophylaxis to prevent vertical HIV-1 transmission: effectiveness and safety of an abbreviated regimen of postnatal oral zidovudine. BMC Pregnancy Childbirth 2013; 13: 22. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23347580/

5.2 Seguimiento del neonato expuesto y diagnóstico de la infección por el VIH.

5.2.1 Diagnóstico del neonato expuesto al VIH

En el menor de 18 meses, la detección de anticuerpos no es indicativa de infección ya que suelen ser de origen materno[1,2]. Por ello, en España se utiliza habitualmente la técnica de PCR ARN VIH, más disponible que la de PCR ADN VIH. Ambas técnicas muestran alta especificidad y una sensibilidad que aumenta con la edad (<50% durante la 1ª semana de vida, >90% a partir de la 3ª semana de vida y próxima al 100% a partir de los 2-3 meses en ausencia de lactancia materna; ver tabla 16[3]). Son causas de menor sensibilidad de la PCR ARN VIH:

1. La profilaxis ARV neonatal con bi- o triple terapia.

2. Un volumen insuficiente de plasma (mínimo 1 ml).

3. Los subtipos virales distintos del B (particularmente del grupo O), por ejemplo, en madres de origen asiático o africano[1,2].

Se considera que existe infección VIH en un niño <18 meses si presenta al menos 2 PCR de ARN y/o ADN VIH positivas en determinaciones de sangre diferentes a cualquier edad[2]. Se descarta la infección VIH con al menos dos PCR de ARN y/o ADN VIH negativas en muestras de sangre diferentes, obtenidas al menos más allá de las 6-8 semanas y de los 3-4 meses de vida en el niño sin signos clínicos ni inmunológicos de infección VIH que no recibe lactancia materna[2]. Se recomienda confirmar la serorreversión de los anticuerpos maternos en todos los casos para detectar algunas situaciones excepcionales (transmisiones inadvertidas por premasticación, lactancia materna encubierta o infecciones maternas por subtipos no B).

RECOMENDACIONES

1. *Se recomienda la determinación de ARN y/o ADN viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón) (B-I).*
2. *Se recomienda repetir la determinación de ARN y/o ADN viral a las dos semanas de haber suspendido la profilaxis antirretroviral y a los ≥3-4 meses de vida **(A-II).***

5.2.2 Comorbilidades en el recién nacido hijo de madre con el VIH

La patología neonatal en el recién nacido expuesto al VIH ha ido variando a lo largo de los años, y se resume en la tabla 17. Actualmente, la mayoría de las gestantes realizan un adecuado control de la gestación y presentan menos comorbilidades que antes.

No se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones congénitas en los niños expuestos a ARV[2]. Se recomienda incluir de forma prospectiva y anónima a toda gestante con infección por el VIH en el *Antiretroviral Pregnancy Registry* (www.apregistry.com).

5.2.3 Seguimiento a medio y largo plazo del niño expuesto al VIH

El lactante sano expuesto al VIH tiene, al nacimiento, niveles más bajos de anticuerpos específicos transferidos por vía transplacentaria[5]. En paralelo, se ha descrito una incidencia mayor de la esperada de infecciones invasivas por bacterias encapsuladas y otras enfermedades infecciosas (infecciones respiratorias y diarrea), especialmente en países de baja renta, en niños sanos expuestos al VIH en los primeros años de vida[6,7], por lo que debe aplicarse el calendario vacunal de forma rigurosa en esta población. Las vacunas con virus atenuados no están contraindicadas en niños expuestos no infectados. La recomendación de vacunación antigripal se individualizará en función del contexto de los convivientes.

El lactante en quién el estudio por PCR no permita descartar de forma razonable la transmisión vertical del VIH (situación excepcional en nuestro medio) recibirá trimetropim-sulfametoxazol (150 mg/m^2 y día de trimetropim en 1-2 dosis), 3 días a la semana (consecutivos o alternos), a partir de las 4-6 semanas de vida como profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* hasta descartar la infección por el VIH.

Durante la atención del recién nacido hijo de madre con el 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 delicadas 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 razón para la exclusión del niño de la guardería.

Múltiples estudios observacionales en todo el mundo no han demostrado hasta la fecha que la exposición al VIH y el TAR durante el embarazo y el periodo neonatal se asocie a un peor pronóstico de crecimiento, neurodesarrollo, malformaciones, carcinogénesis o toxicidad cardiometabólica en el niño[8]. Tampoco la exposición a tenofovir se asociaría a toxicidad a nivel

óseo[9]. Es fundamental mantener dichos registros y disponer de los antecedentes de exposición perinatal del paciente para poder identificar asociaciones en el largo plazo, máxime teniendo en cuenta la continua evolución de los regímenes TAR que recibe la gestante.

RECOMENDACIONES

1. *Se recomienda el cribado de otras infecciones maternas susceptibles de ser transmitidas por vía vertical y otras patologías neonatales, tales como la prematuridad o el síndrome de abstinencia* ***(A-II).***
2. *La profilaxis para la neumonía por Pneumocystis jiroveci con trimetropim-sulfametoxazol se recomienda en aquellos casos excepcionales en los que no es posible descartar razonablemente la transmisión vertical del VIH* ***(A-II.)***
3. *Es importante que la información sobre exposición perinatal a TAR se refleje en la historia clínica del paciente para identificar potenciales efectos adversos en el largo plazo* ***(C-III).***

5.3. Lactancia en el niño expuesto al VIH

La lactancia materna es una vía de transmisión del VIH con un riesgo directo de transmisión del 10-16% que se asocia sobre todo a la carga viral elevada en la leche materna y en plasma. Sin embargo, existe evidencia de que la supresión virológica con el TAR durante el embarazo y el posparto pueden reducir el riesgo de transmisión durante la lactancia a cifras menores al 1%[10]. Aun así, se han descrito casos de transmisión asociados a la lactancia en madres con carga viral plasmática indetectable[10].

En base a ello, la lactancia artificial exclusiva es la estrategia que permite eliminar de forma completa el riesgo de transmisión asociado a la lactancia materna. Deberá disponerse de forma permanente de fórmula adaptada y de agua potable, así como de capacidad material y humana para implementar esta técnica de alimentación. La leche de fórmula debería suministrarse gratuitamente a todas las madres con infección por el VIH en España hasta el año de vida.

A pesar de esta recomendación inequívoca, algunas madres pueden optar por la lactancia materna por convicción personal o por barreras percibidas (personales, sociofamiliares o económicas) frente a la leche de fórmula. El clínico debe reconocer precozmente la situación de dichas madres y asesorarlas a lo largo del embarazo, con consejos adaptados a las circunstancias de cada gestante. Finalmente, si el deseo de lactar persiste, deberá acompañarlas

en este proceso para minimizar el riesgo de transmisión del VIH al lactante de acuerdo a la evidencia científica disponible. Se va a consensuar un documento multidisciplinar desde la Sociedad Española de Infectología Pediátrica que definirá los criterios, así como la recomendaciones para el seguimiento de la madre y el niño en el caso de lactancia materna.

RECOMENDACIÓN

1. *En nuestro medio, se recomienda la alimentación con leche de fórmula para evitar el riesgo de transmisión del VIH por lactancia materna **(A-I).***

Tabla 16. Esquema diagnóstico de la infección por el VIH en los menores de 18 meses; válido para la infección del VIH-1 y VIH-2, para la que deberán utilizarse técnicas PCR específicas[1].

Edad	Actuación	Comentarios
<48 horas	Iniciar profilaxis antirretroviral Solicitar PCR ARN VIH (o PCR ADN VIH) *	Evitar sangre de cordón Un resultado positivo indica infección intraútero
(15-21 días)	Solicitar PCR ARN VIH (o PCR ADNVIH) * en casos de alto riesgo	
6 semanas	Interrumpir profilaxis a las 4 semanas Solicitar PCR ARN VIH (o PCR ADN VIH) *	
>3-4 meses	Solicitar PCR ARN VIH (o PCR ADN VIH) *	
12-18 meses	Solicitar ELISA a VIH para comprobar serorreversión	Edad mediana de serorreversión: 13,9 meses

*Cualquier resultado positivo es altamente sugestivo de infección VIH. Debe confirmarse el resultado en una segunda muestra a la mayor brevedad posible (se recomienda añadir un estudio de subpoblaciones linfocitarias y la determinación de HLA-B*5701 para evaluar el riesgo de hipersensibilidad a abacavir), y remitir al especialista sin demora en caso de confirmarse para iniciar tratamiento ARV.

Tabla 17. Patologías a tener en cuenta en el neonato expuesto al VIH[1,2]

Infecciones de transmisión vertical*	Morbilidad asociada a la **diabetes gestacional**
Herpes simple Citomegalovirus Sífilis Toxoplasma Tuberculosis Virus Zika Virus de la hepatitis C Virus de la hepatitis B Virus del papiloma humano Enfermedad de Chagas Malaria	**Prematuridad**: complicación más frecuente en el neonato expuesto al TAR **Restricción del crecimiento intrauterino** **Exposición gestacional a tóxicos**: síndrome de abstinencia (heroína, cannabis, metadona y barbitúricos) o alteraciones neuroconductuales (cocaína)

*El manejo diagnóstico-terapéutico del neonato no es distinto del de la población general.

Referencias

1.- Plan Nacional de SIDA. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Marzo de 2018. Accesible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf

2.- Panel on Treatment of HIV During Pregnancy and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Accesible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal

3.- Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N, et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. J Pediatr 2012; 160: 60-6.e1. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868029/

4.- European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) study group in EuroCoord. Severe haematologic toxicity is rare in high risk HIV-exposed infants receiving combination neonatal prophylaxis. HIV Med 2019; 20: 291-307.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844150/

5.- 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: 576-84.
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21304083/

6.- Brennan AT, Bonawitz R, Gill CJ, Thea DM, Kleinman M, Long L, et al. A Meta-analysis Assessing Diarrhea and Pneumonia in HIV-Exposed Uninfected Compared With HIV-Unexposed Uninfected Infants and Children. J Acquir Immune Defic Syndr 2019; 82: 1-8. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31408450/

7.- Labuda SM, Huo Y, Kacanek D, Patel K, Huybrechts K, Jao J, et al. Rates of Hospitalization and Infection-Related Hospitalization Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Exposed Uninfected Children Compared to HIV-Unexposed Uninfected Children in the United States, 2007-2016. Clin Infect Dis 2020; 71: 332-339. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504291/

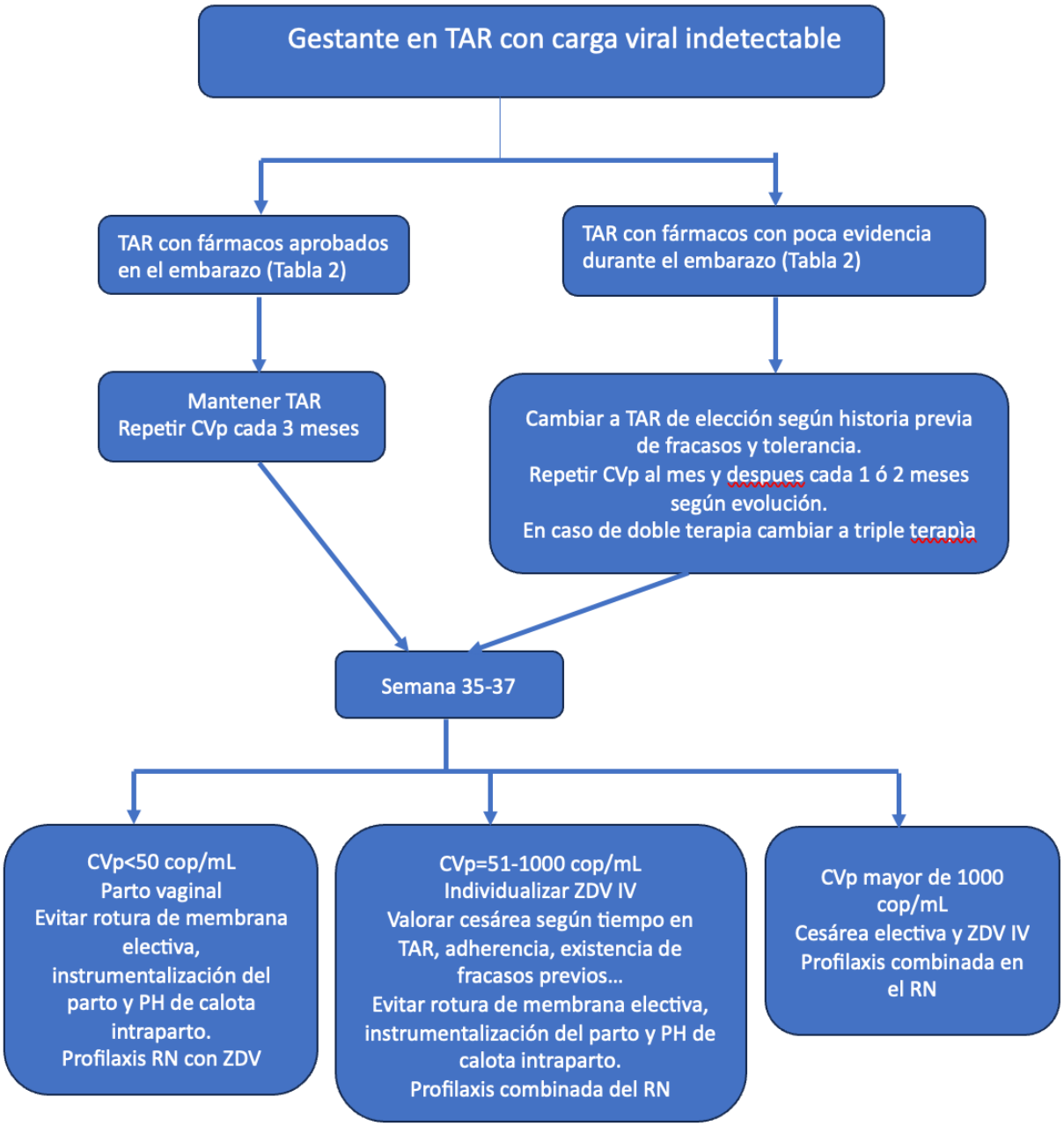
8.- Rotheram-Borus MJ, Wynn A, Stewart J, Almirol E, Weichle TW, Tubert J, et al. Outcomes of HIV-exposed but uninfected children in South Africa over 5 years. AIDS 2021; 35: 347-349. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33394675/

9.- M le Roux S, Jao J, Brittain K, Phillips TK, Olatunbosun S, Ronan A, et al. Tenofovir exposure in utero and linear growth in HIV-exposed, uninfected infants. AIDS. 2017; 31: 97-104. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27898591/

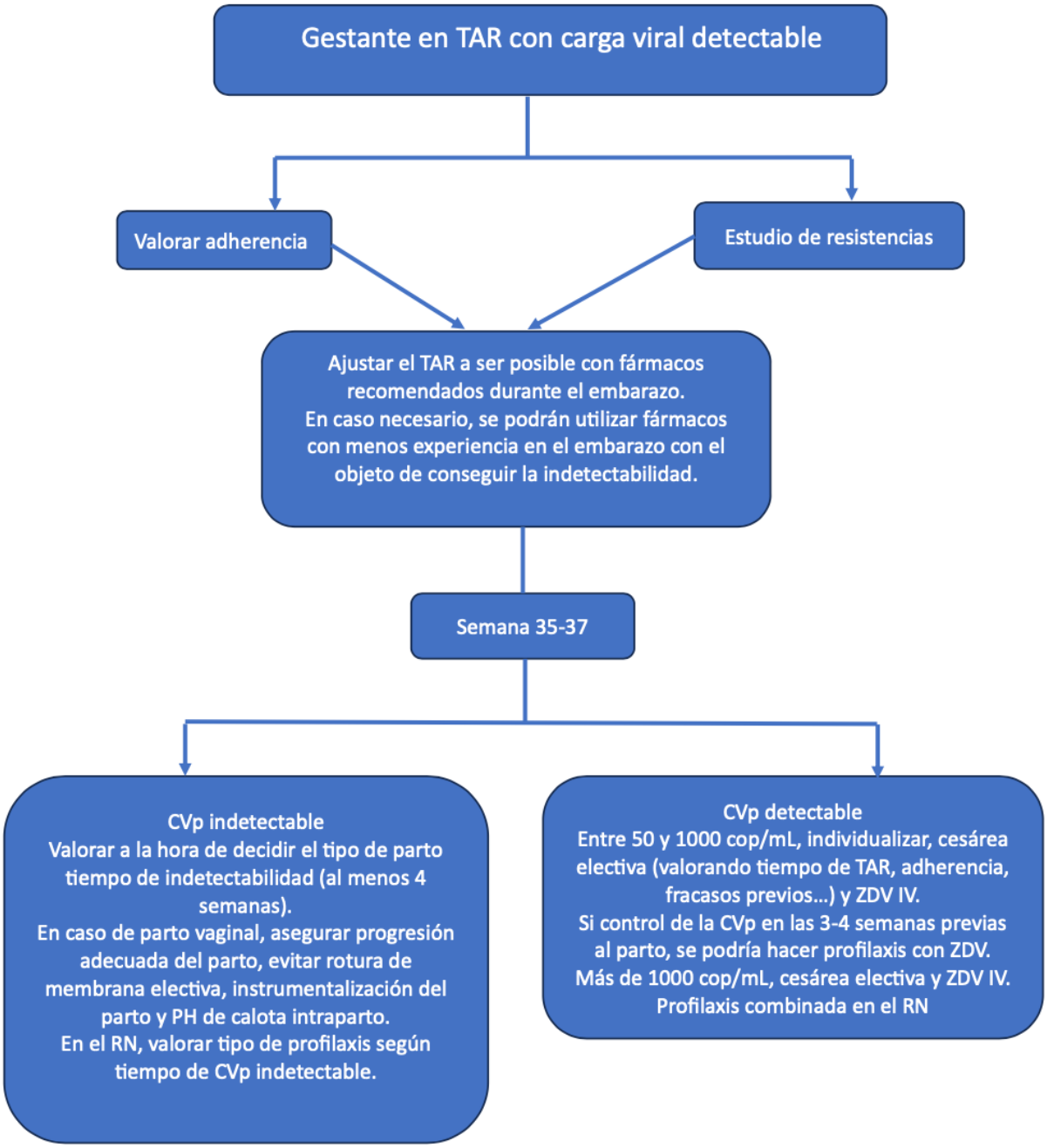
10.- Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Fowler MG, Mofenson LM, Owor M, et al. Prevention of HIV-1 Transmission Through Breastfeeding: Efficacy and Safety of Maternal Antiretroviral Therapy Versus Infant Nevirapine Prophylaxis for Duration of Breastfeeding in HIV-1-Infected Women With High CD4 Cell Count (IMPAACT PROMISE): A Randomized, Open-Label, Clinical Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;77:383-392. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239901/

6.- ALGORITMOS DE MANEJO

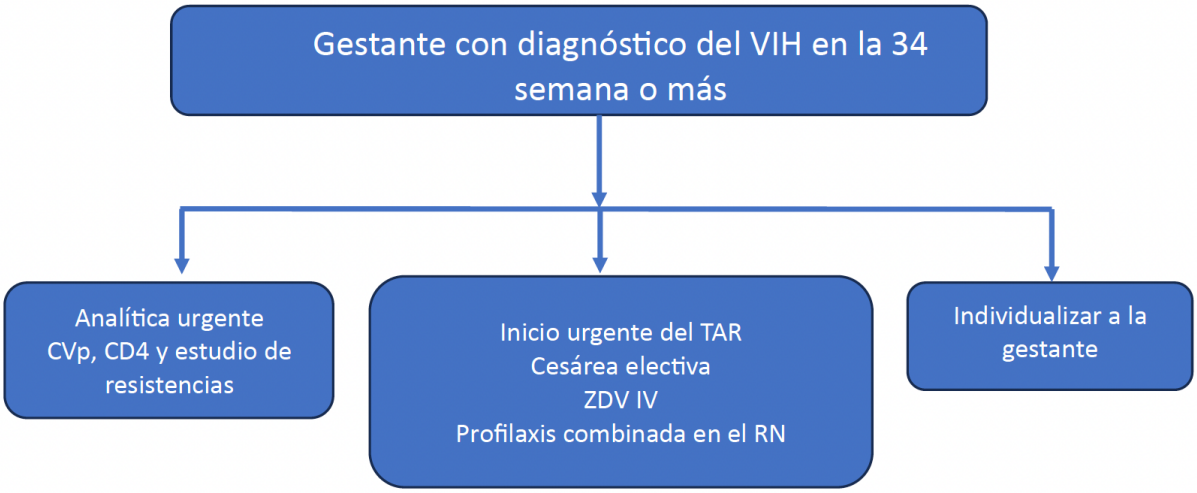
6.1. Gestante en TAR y carga viral indetectable.



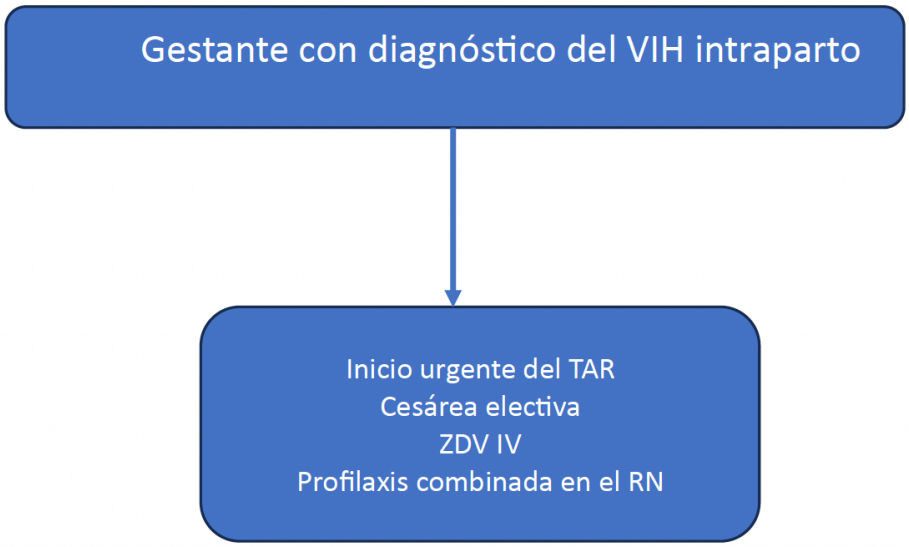
6.2 Gestante en TAR y con mal control durante el embarazo



6.3 Gestante con diagnóstico tardío del VIH



6.4 Gestante con diagnóstico del VIH intraparto



RN prematuro (< 32 semanas) con CVp materna > 50 copias/ml o desconocida considerar administrar a la madre NVP dosis única en el preparto.