

**Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), el Grupo de Estudio de Sida (GeSida/SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical.**

## **RECOMENDACIONES DE LA SPNS/GESIDA/SEGO/AEP PARA EL SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH CON RELACIÓN A LA REPRODUCCIÓN, EL EMBARAZO Y LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL**

---

### **COORDINADORES DEL PANEL**

**Rosa Polo Rodríguez. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, Madrid.**

**José Antonio Iribarren. Hospital Donostia, San Sebastián.**

**M<sup>a</sup> Isabel de José. Hospital Universitario La Paz, Madrid.**

**Eloy Muñoz Gálligo. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.**

### **INTEGRANTES DEL PANEL (por orden alfabético)**

**Oriol Coll. Hospital Clínic Universitario, Barcelona.**

**Pere Domingo. Hospital San Pau. Barcelona**

**Claudia Fortuny. Hospital Clínic - San Juan de Dios, Barcelona.**

**Raúl González. Hospital de San Juan, Alicante.**

**José Antonio Iribarren. Hospital Donostia, San Sebastián.**

**M<sup>a</sup> Isabel de José. Hospital Universitario La Paz, Madrid.**

**María Leyes. Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca.**

**Jaime Locutura. Hospital General Yague. Burgos**

**Luis Fernando López Cortés. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.**

**Vicente Maiques. Hospital La Fe, Valencia.**

**M<sup>a</sup> José Mellado. Hospital Carlos III, Madrid.**

**Pilar Miralles. Hospital Gregorio Marañón, Madrid**

**David Moreno-Pérez. Hospital Carlos Haya, Málaga.**

**Eloy Muñoz Gálligo. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.**

**Antonio Mur. Hospital del Mar, Barcelona.**

**Antonio Ocampo. Hospital Xeral, Vigo.**

**Jose M<sup>a</sup> Peña. Hospital Universitario La Paz, Madrid.**

**José Tomás Ramos. Hospital Universitario de Getafe, Madrid.**

**Anna Suy. Hospital del Valle de Hebrón, Barcelona.**

**Ricard Vidal. Hospital Clínic, Barcelona.**

## **AGRADECIMIENTOS:**

Por sus comentarios al borrador expuesto en la Web del PNS y de GESIDA queremos agradecer a los Dres. P. Barreiro, P. Labarga, C. Menoyo así como a R. Espacio.

# RECOMENDACIONES DE LA SPNS/GESIDA/SEGO/AEP PARA EL SEGUIMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH CON RELACIÓN A LA REPRODUCCIÓN, EL EMBARAZO Y LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

---

## ÍNDICE DE TEMAS

1. Introducción.
2. Epidemiología de la infección por el VIH. Transmisión vertical.
3. Recomendaciones previas al embarazo. Reproducción asistida en el marco de la infección por el VIH.
  - 3.1. Hombre infectado por el VIH y mujer no infectada
  - 3.2. Mujer infectada por el VIH (independientemente del varón)
4. Actuación ante la mujer gestante infectada por el VIH.
  - 4.1. Diagnóstico de la infección por el VIH en la gestación.
  - 4.2. Información a la gestante.
  - 4.3. Valoración clínica y analítica. Aspectos generales.
  - 4.4. Interrupción voluntaria del embarazo.
  - 4.5. Diagnóstico prenatal.
  - 4.6. Control de la gestación.
  - 4.7. Coinfección por virus hepatotropos.
5. Tratamiento antirretroviral en el embarazo.
  - 5.1. Bases teóricas.
  - 5.2. Fármacos.
  - 5.3. Aspectos de seguridad para la gestante.
  - 5.4. Aspectos de seguridad para el niño.
  - 5.5. Eficacia del Tratamiento Antirretroviral (TARV).
  - 5.6. Tratamiento antirretroviral (TARV).
    - 5.6.1. Cuándo comenzar el TARV.
    - 5.6.2. Cambios del TARV.
    - 5.6.3. Cuándo suspender el TARV.
    - 5.6.4. TARV postparto.
6. Amenaza de parto prematuro. Rotura prematura de bolsa. Parto.

7. Lactancia.

8. Control y diagnóstico del niño expuesto.

9. Consideraciones prácticas y situaciones concretas. Algoritmos de actuación y tratamiento.

9.1. Mujer gestante con infección por el VIH conocida y sin TARV previo.

9.2. Mujer gestante con infección por el VIH conocida y con TARV previo.

9.3. Mujer gestante que conoce su infección por el VIH muy cerca del parto.

9.4. Mujer gestante con infección por el VIH no conocida ni en la gestación ni en el parto.

9.5. Consideraciones especiales en el niño expuesto. Algoritmos de actuación y tratamiento.

9.6. Planificación familiar.

## 1. INTRODUCCIÓN

---

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

La transmisión vertical (TV) ha variado, históricamente, entre el 13-48% según diferentes estudios, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos<sup>1</sup>. La TV es un problema de enorme magnitud en los países subdesarrollados. Según datos de ONUSIDA, actualizados a diciembre de 2006, se estima que en el mundo viven más de 40 millones de personas infectadas por el VIH, de las que aproximadamente la mitad son mujeres jóvenes en edad fértil, la mayoría de ellas del África subsahariana<sup>2</sup>.

Aunque no sabemos con exactitud por qué unos hijos de madre VIH positiva se infectan y otros no, en los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos que influyen en la TV y disponemos de datos sobre la eficacia de diferentes estrategias dirigidas a evitarla. Así, si identificamos precozmente la infección en la embarazada, podemos prevenir casi en su totalidad la transmisión de la madre al niño, siempre que aseguremos la información adecuada y el acceso al control obstétrico y al tratamiento. De hecho, en Europa, tras la introducción de los métodos que se detallan en estas recomendaciones, la transmisión maternofetal ha disminuido de un 15% a menos de un 2%<sup>3</sup>. En un estudio observacional en EEUU (PACTG 367), la tasa de transmisión entre 1998 y 2002 (2.895 niños incluidos) fue del 2,9%, descendiendo en 1998 (4,2%) y en 2001 (2,2%) debido al aumento de la utilización del tratamiento antirretroviral (TARV) combinado y de la cesárea electiva<sup>4</sup>. En España, las tasas de TV de la infección por VIH han caído por debajo del 1%<sup>5,6</sup>.

El problema presenta pues dos vertientes muy diferentes: por un lado, en el mundo desarrollado, el éxito del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y las noticias difundidas por los medios de comunicación sobre los diferentes métodos (TARV, cesárea,...) para disminuir la TV han reavivado el interés por la procreación entre las personas con VIH, tanto en parejas en las que ambos miembros están infectados como en parejas serodiscordantes, y en ellas se deben aplicar todos los

conocimientos disponibles para minimizar el riesgo de transmisión. Por otro lado, es imprescindible desarrollar estrategias para disminuir el riesgo de TV en el mundo subdesarrollado, donde cada día nacen 2000 niños infectados por VIH<sup>2</sup>.

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

1. Evitar que la mujer llegue al parto sin conocer su condición de infectada por el VIH. Para ello, es imprescindible la realización de serología frente al VIH a toda embarazada en el primer trimestre (idealmente antes de quedarse embarazada), en los casos negativos, se debe repetir en el tercer trimestre a todas las gestantes, con el fin de identificar las seroconversiones producidas durante el embarazo. Si la mujer llegara al parto sin que se haya determinado su seroestado VIH es obligatorio realizar un test rápido para determinar la necesidad de llevar a cabo las oportunas intervenciones terapéuticas entre ellas, una cesárea electiva (puede disminuir la TV en un 50%).
2. Revisar y evaluar los conocimientos actuales, y, en función de ello, elaborar una serie de recomendaciones con respecto al TARV, tanto desde el punto de vista de la salud individual de la madre como con el objetivo de minimizar en lo posible el riesgo de transmisión vertical, atendiendo, además, a otros cuidados de salud de la embarazada infectada. Se discuten y evalúan, asimismo, otras estrategias capaces de reducir la TV (cesárea electiva, tratamiento del niño...).
3. Elaborar una serie de recomendaciones para el adecuado seguimiento del niño expuesto, tanto al VIH como a los antirretrovirales.
4. Evaluar las diferentes modalidades existentes para la procreación. Dados los favorables cambios en el pronóstico de la infección por el VIH, y el deseo reproductivo de muchas parejas, es preciso evaluar las diferentes modalidades para la procreación, desde la perspectiva de prevención de la infección si ambos están infectados o del contagio en parejas serodiscordantes.

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

Se han aplicado los llamados **niveles de evidencia** basados en la procedencia de los datos que han sustentado las sugerencias, indicaciones y recomendaciones de actuación del documento (Nivel A: Estudios aleatorizados y comparativos. Nivel B: Estudios de cohortes o de casos y testigos. Nivel C: Estudios descriptivos u opiniones de expertos).

## **2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH. TRANSMISIÓN VERTICAL**

---

En este capítulo comentaremos algunos aspectos relativos a la epidemiología de la infección por el VIH, principalmente en lo que se refiere a la TV, motivo central de estas recomendaciones y, también, más brevemente, respecto a la transmisión sexual, puesto que las recomendaciones incluyen la reproducción en parejas infectadas.

### **2.1. VIH y transmisión vertical**

Según datos de ONUSIDA, actualizados a diciembre de 2006<sup>2</sup>, se estima que en el mundo viven más de 40 millones de personas infectadas, de los que 2,3 millones son niños menores de 15 años. Desde el comienzo de la epidemia han fallecido a causa del sida 570.000 niños y 13.200.000 han quedado huérfanos. En el año 2005 se infectaron 700.000 niños, es decir, aproximadamente se producen 2.000 nuevas infecciones al día.

El riesgo de TV del VIH está directamente relacionado con el número de mujeres en edad fértil infectadas. Aproximadamente el 50% de las personas infectadas en el mundo son mujeres jóvenes y de ellas, el 86% contrae la infección por vía heterosexual. En Europa, aproximadamente el 75% de las mujeres con VIH se ha infectado por vía heterosexual, con diferencias entre países

En España, existen un total de 73.013 casos de sida declarados desde el inicio de la epidemia. Se estima, tras corregir el retraso en la notificación, que en 2006 se han diagnosticado 1.479 nuevos casos, lo que supone un descenso del 17% en relación con el 2005. Los descensos han sido similares entre hombres y mujeres, 17,5% y 17,7% respectivamente<sup>5</sup>. La proporción de casos pediátricos (menores de 13 años) 0,4% . Las personas infectadas al mantener relaciones heterosexuales no protegidas ascienden al 30,9% de los casos y, en números absolutos, continúan siendo más frecuentes en hombres que en mujeres. Sin embargo, proporcionalmente, entre las mujeres esta categoría adquiere especial relevancia, pues representa el



53,9% de los diagnósticos de sida notificados en 2005. La tercera vía de transmisión más frecuente ha sido las relaciones homosexuales entre hombres, que supone el 15,2% de todos los casos y el 19,8% de los que afectan a hombres.

Hasta 1997 la proporción de casos de sida en personas cuyo país de origen no era España estuvo por debajo del 3%. Pero a partir de 1998 esta cifra subió progresivamente hasta alcanzar el 17,2% en 2005. En este último año el 78,3% de estos casos proceden de países de África y Latinoamérica., zonas donde la transmisión sexual es la dominante.

El 40,7% de las personas diagnosticadas de sida en 2005 no era consciente de estar infectada por el VIH en el momento del diagnóstico. Esta proporción asciende al 63,1 % entre aquellas que se infectaron por vía heterosexual y al 62,6% entre los hombres que se infectaron a través de relaciones homosexuales.

La tasa natural de TV, es decir, el número de niños que se infectan por cada 100 mujeres embarazadas VIH positivas, varía en las distintas zonas del mundo y a lo largo del tiempo, según se han ido implementando las diferentes estrategias para prevenir la TV. En Europa antes de 1994 era del 15,5%, entre los años 1994 y 1999 del 7,9%, y entre los años 2000 y 2004 del 1,8%<sup>7</sup>. En Estados Unidos, la tasa de TV antes de 1995 era inferior al 11%, durante el periodo 1996-2000 disminuyó al 5%-6%, y en 2000-2001 fue próxima al 2% debido a la administración de tratamiento antirretroviral combinado a la madre, la realización de cesárea electiva y el tratamiento al recién nacido<sup>8</sup>. En África las tasas publicadas oscilan entre el 30- 50%<sup>9,10</sup> dependiendo de que se mantenga o no la lactancia materna.

Estas variaciones geográficas se pueden deber a múltiples factores entre los que destacan las diferencias metodológicas en los estudios, la distinta mortalidad perinatal, la distinta frecuencia y duración de la lactancia materna, las variaciones en la proporción de mujeres que adquieren la infección durante el embarazo, el modo del parto, la situación clínica, inmunológica y virológica de la infección en la madre, los factores nutricionales o la existencia de coinfecciones.

Con la incorporación progresiva de las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas a la práctica clínica se observó una gran disminución en la tasa de transmisión: desde el 20,9% (IC95%: 18,6 – 23,5%) antes de 1995 al 17,6% (IC95%: 13,4 – 22,8%) entre 1995 y 1997 con la administración de Zidovudina (ZDV) durante el embarazo, el parto y 6 semanas al recién nacido y al 2,9% (IC 95%: 1,8 – 4,3%) en el período 1998-2004 con el TARGA administrado a la madre, la selección del tipo de parto y el tratamiento con ZDV en el recién nacido. Durante el período 2000-2004 solo

el 0,2% (1/492) de los hijos nacidos de madre VIH positiva que había hecho la profilaxis completa se infectó por el VIH<sup>11</sup>.

A pesar de la eficacia de las intervenciones actuales, en España, en alguna Comunidad Autónoma hasta el 1,3% de las embarazadas VIH positivas no recibió tratamiento alguno. Cerca de la cuarta parte de las mujeres conoció su infección durante el embarazo y sólo al 50% se le administró un tratamiento durante el embarazo y el parto así como al recién nacido. Un tercio de las mujeres fueron diagnosticadas del VIH en el parto y el 13,6% (3/22) no recibió profilaxis. El desconocimiento de la infección antes del embarazo suele ser más frecuente en las mujeres infectadas por vía heterosexual; ello unido al menor número de intervenciones realizadas para prevenir la infección en el niño justificaría que las tasas de transmisión sean significativamente más elevadas en las mujeres infectadas por vía heterosexual que en las mujeres que se han infectado al compartir jeringuillas en el uso inyectado de drogas (UDVP), 4,7% y 1,5% respectivamente ( $p = 0,031$ )<sup>12</sup>.

Aunque todavía no se sabe con exactitud por qué unos hijos de madre VIH positiva se infectan y otros no, en los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos que influyen en la TV del VIH y se dispone de numerosos datos sobre la eficacia de distintos tratamientos para evitar dicha transmisión. Así, si se identifica precozmente la infección por el VIH en la mujer embarazada se puede prevenir la transmisión al niño. Además, para minimizar al máximo el riesgo de infección en el niño son necesarias otras estrategias como son una adecuada información, el control obstétrico y el acceso al tratamiento.

## **2.2. Epidemiología de la transmisión sexual. Parejas serodiscordantes**

La vía de transmisión predominante en el mundo es la heterosexual la cual, además, adquiere cada vez mayor relevancia en nuestro medio. Esto se produce a pesar de que la infectividad del VIH por esta vía es baja. Así, se ha calculado que el riesgo de transmisión del VIH de hombre a mujer por cada relación sexual es del 0.0009 (95% CI 0.0005–0.001) y ocho veces superior a la registrada para la transmisión de mujer a hombre<sup>13</sup>. Otros autores han criticado la metodología del cálculo probabilístico por acto sexual o por pareja al existir una gran heterogeneidad, muy dependiente de las medidas de protección (preservativo) o de otros factores (tratamiento de enfermedades de transmisión sexual concomitantes o TARV)<sup>14</sup>.

En los primeros años de la epidemia, una vez conocido el vínculo entre la relación sexual y la transmisión del VIH, se puso gran énfasis en evitar nuevas

infecciones, recomendándose el uso del preservativo al observarse una disminución de la transmisión del VIH asociada a su uso<sup>15</sup>. Por ello, la atención a la reproducción en las personas con VIH pasó a un segundo plano: por un lado se intentaba disminuir la transmisión de la infección entre las parejas sexuales y, por otro, se “desaconsejaba” el embarazo en las mujeres seropositivas por el riesgo de transmisión del VIH al niño. Así, se relacionaba la transmisión sexual con el número de contactos sexuales no protegidos<sup>16</sup>, con las distintas prácticas sexuales y con factores del huésped<sup>17</sup> o con la carga viral plasmática<sup>18</sup>.

En cualquier caso, no todas las parejas serodiscordantes utilizan, de forma habitual, medidas de protección en todas las relaciones sexuales, estimándose que hasta una de cada tres personas con VIH mantiene relaciones sin protección con sus parejas sexuales, sobre todo si la pareja es estable<sup>19,20</sup>.

Algunos autores señalan una relajación en la adopción de medidas preventivas asociada a una mayor confianza en los tratamientos de la infección<sup>21</sup>. Esta situación hace necesario insistir en la adopción de medidas dirigidas a evitar la transmisión sexual del VIH, independientemente del deseo reproductivo. Así, la reproducción natural en las parejas en las que uno de los miembros está infectado se ve seriamente condicionada. Un estudio retrospectivo con 62 parejas serodiscordantes sugiere que existe un bajo riesgo de la concepción natural en estas parejas bajo ciertas condiciones (tratamiento con TARGA y carga viral indetectable)<sup>22</sup>, aún y todo presentaron un caso de transmisión vertical. Debemos insistir en que este bajo riesgo no significa una ausencia total del mismo, y la documentación de algunos casos de seroconversión tras relaciones sexuales desprotegidas en parejas que se preparaban para técnicas de reproducción asistida, pone de manifiesto que, antes de cualquier intento reproductivo, las parejas serodiscordantes deben recibir consejo y evaluación por médicos expertos<sup>23</sup>. Por ello, estas recomendaciones abordan la actuación con las parejas serodiscordantes que desean ser padres.

### **3. RECOMENDACIONES PREVIAS AL EMBARAZO. REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL MARCO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH**

---

La eficacia de las terapias antirretrovirales ha cambiado las expectativas de vida del paciente infectado y ello ha producido un incremento del número de parejas que desean tener un hijo.

Hay que tener presente que cualquier método reproductivo que se utilice en parejas serodiscordantes conlleva algún riesgo, por pequeño que sea, de transmisión; y por tanto, los diferentes métodos que se van a discutir tiene como objetivo disminuir al máximo posible el riesgo de transmisión, sin que ninguno de ellos sea capaz de garantizar la ausencia del mismo.

El planteamiento ético actualmente mayoritario es ayudar a estas parejas a tener hijos. Ello plantea tres grandes cuestiones: reducir al máximo la transmisión sexual del VIH durante la concepción, manejar adecuadamente la fertilidad de estas parejas y prevenir la infección del recién nacido.

Existen dos situaciones muy diferenciadas: 1) sólo el hombre está infectado y 2) la mujer está infectada independientemente del estado del hombre. Estas dos circunstancias son tratadas en apartados diferentes.

### **3.1. Hombre infectado por el VIH y mujer no infectada (“parejas serodiscordantes”)**

El objetivo es conseguir un embarazo sin que se infecten ni la mujer ni el recién nacido. Aunque el riesgo teórico de transmisión en estas parejas a través de las relaciones sexuales no protegidas es bajo (alrededor de un 0.08-0.3%), no es despreciable<sup>24,25,26,27</sup>. En un estudio prospectivo que incluyó varones seropositivos que no recibían TARGA, se observó una tasa de seroconversión en las mujeres del 4% después de haber logrado un embarazo mediante relaciones sexuales no protegidas durante los días fértiles de la mujer<sup>28</sup>. Por ello, son datos que han de ser tenidos muy en cuenta a la hora de considerar la relación sexual sin protección como una alternativa válida para conseguir una gestación.

Existe una buena correlación, en general, entre CVP indetectable y CV indetectable en secreciones genitales, a excepción de en aquellos pacientes con infecciones del tracto genital. Aunque el VIH ha sido detectado en forma de ADN-proviral en hombres con una CV plasmática repetidamente indetectable, se desconoce la influencia de este hallazgo sobre el riesgo real de transmisión del VIH<sup>29</sup>. Ello sugiere que el aparato genital masculino puede actuar como un compartimiento separado, siendo el testículo un reservorio para el VIH<sup>30</sup>.

Algunos estudios han descrito una alteración de la motilidad espermática que parece estar asociada tanto a la infección por el VIH como a los tratamientos antirretrovirales<sup>31,32</sup>, sin embargo, no existe evidencia de que esta alteración disminuya la fertilidad.

Recientemente se ha publicado un estudio que refiere que el riesgo de transmisión sexual cuando el paciente está recibiendo TARGA es probablemente muy bajo<sup>33</sup>. A pesar de ello, resulta poco aconsejable recomendar las relaciones sexuales programadas sin protección en los casos en que el hombre tiene una carga viral en semen indetectable.

Por todo ello, y en aquellos casos en que, por las razones que sea, los pacientes no tengan acceso a servicios de reproducción asistida con la metodología que posteriormente comentamos; podrá considerarse aconsejar a los pacientes respecto a reproducción con los siguientes principios básicos:

1. Es fundamental explicar a la pareja los riesgos de cada procedimiento existente, incluidas las relaciones abiertas (en el caso de mujer no infectada y varón infectado). Es importante poner énfasis en que, a pesar de que se den todas las condiciones que posteriormente describimos, no se puede garantizar ausencia de transmisión, y que el objetivo que se persigue es disminuir en lo posible este riesgo. Además, deben conocer que los datos disponibles respecto a relaciones abiertas son, mucho más escasos que respecto a los métodos posteriormente descritos. Si finalmente, y, por las razones que sean, eligen las relaciones abiertas (método natural) como método reproductivo, deben hacerse de una forma protocolizada que incluya:
  - a. Estudio ginecológico (incluido hormonal y ecográfico a la mujer) y estudio al varón (espermiograma) que descarten problemas graves de fertilidad
  - b. El miembro infectado de la pareja debe estar tomando TARGA y con CV indetectable
  - c. Deben restringir las relaciones sexuales no protegidas a los períodos potencialmente más fértiles, que se puede establecer mediante un test de ovulación
  - d. Debe hacerse entender a la pareja que se trata de una situación excepcional que sólo debe ocurrir bajo un control médico estrecho

En última instancia, debe ser la pareja o la mujer quien debe decidir la conducta a seguir después de recibir la información detallada.

### **3.1.1.- Lavado seminal**

En 1992, Semprini y cols. reportaron la primera serie de gestaciones en parejas serodiscordantes mediante “lavado seminal”<sup>34</sup>. Desde entonces numerosos equipos

Europeos (varios de ellos españoles) han utilizado diversas técnicas de reproducción asistida (lavado seminal e inseminación intrauterina, FIV –fecundación in vitro-, etc.) en más de 4.000 ciclos, obteniendo numerosas gestaciones sin que en ningún caso se haya documentado la infección de la pareja o del recién nacido<sup>35,36,37,38,39,40,41,42</sup>.

En la actualidad, aunque el seguimiento post–inseminación de estas parejas no ha sido todo lo minucioso que hubiese sido aconsejable, la mayoría de los organismos oficiales y sociedades científicas recomiendan, en estos casos, la aplicación de la técnica del lavado seminal<sup>43,44,45,46,47</sup>. El objetivo de esta técnica no es la eliminación total del riesgo de transmisión sino la reducción del mismo.

El lavado seminal consiste en separar los espermatozoides (que carecen de receptores para el VIH) del resto de componentes del plasma seminal que sí pueden contener viriones<sup>48,49,50</sup>. A la muestra de semen se le aplican las técnicas que habitualmente emplean los laboratorios de reproducción asistida para la separación y selección espermática (gradientes de densidad y *swim up*). A diferencia de lo que se hace habitualmente en otras situaciones, a las muestras de semen con VIH se les aplica las dos técnicas de manera conjunta.

La muestra de espermatozoides obtenida una vez practicado el “lavado seminal” se divide en dos fracciones. Una de ellas es remitida al laboratorio de microbiología para descartar la presencia de partículas virales post-lavado, tanto en su fracción ADN como ARN, mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La otra fracción se utiliza para la práctica de la técnica de reproducción asistida requerida según el caso: inseminación intrauterina (IIU) o fecundación *in vitro* con microinyección espermática (FIV-ICSI).

No existen preparados comerciales específicos para detectar partículas virales en el purificado espermático por lo que la técnica debe ser adaptada para esta indicación. En caso de detectarse partículas virales, la muestra no puede ser usada con fines reproductivos.

Tampoco existe unanimidad en cuanto a la técnica de reproducción asistida a emplear, IIU ó FIV-ICSI, cuando no exista otra patología reproductiva en alguno de los miembros de la pareja. La mayoría de los equipos proponen la IIU<sup>38,42,51,52</sup>, alegando una menor complejidad técnica, menores riesgos para la mujer, así como un menor coste económico. Hay, sin embargo, quien aconseja la práctica de una FIV-ICSI<sup>41,53,54</sup> con el argumento teórico de que el riesgo de transmisión de la infección sería menor. En este último caso cada ovocito es expuesto a un solo espermatozoide mientras que en caso de IIU la paciente es expuesta a varios millones de espermatozoides.

Las técnicas de “lavado seminal” y la posterior utilización de una fracción para la práctica de PCR comportan una notable reducción del número total de espermatozoides disponibles para practicar la inseminación. Esta circunstancia debe considerarse en la valoración del seminograma basal de estos pacientes, y en caso de valores límites en el mismo, se indicará la técnica FIV-ICSI.

Las tasas de embarazo conseguidas en parejas serodiscordantes mediante IIU o FIV-ICSI son superponibles o incluso superiores a las que se obtienen en parejas estériles que se someten a las mismas técnicas. La explicación está en que las parejas serodiscordantes no son estériles sino que emplean estas técnicas para minimizar el riesgo de transmisión del VIH a la mujer.

Para disminuir el número de procedimientos a desarrollar, es aconsejable que, antes de aplicar las técnicas de reproducción asistida, se realice un estudio básico de fertilidad a ambos miembros de la pareja a fin detectar la existencia de otros problemas e indicar la técnica más adecuada.

### **3.1.2.- Recomendaciones de actuación en parejas serodiscordantes**

#### ***Hombre***

- Analítica general incluyendo serologías para el VHC, VHB y lúes.
- Determinaciones específicas de la infección por el VIH (poblaciones linfocitarias, carga viral).
- Seminograma basal y pruebas de funcionalismo espermático.
- Cultivos uretrales para descartar la presencia de gonococo, herpes o chlamydia.
- Informe en el que conste: el estado inmunoviológico del paciente; los tratamientos antirretrovirales previos, los motivos que condujeron a un cambio y el TARV actual; los antecedentes de infecciones oportunistas u otras complicaciones asociadas al VIH; el pronóstico del paciente, y otros tratamientos concomitantes como, por ejemplo, metadona, ribavirina...

#### ***Mujer***

- Analítica general pregestacional que incluye serologías para el VHC, VHB y lúes.

- Revisión ginecológica que incluye citología cervicovaginal, cultivos endocervicales para descartar la presencia de gonococo, herpes o chlamydia y ecografía ginecológica.
- Perfil hormonal basal (FSH, LH, estradiol en el 3º día del ciclo).
- Histerosalpingografía.

### **3.1.3.- Criterios para llevar a cabo el tratamiento reproductor en parejas serodiscordantes**

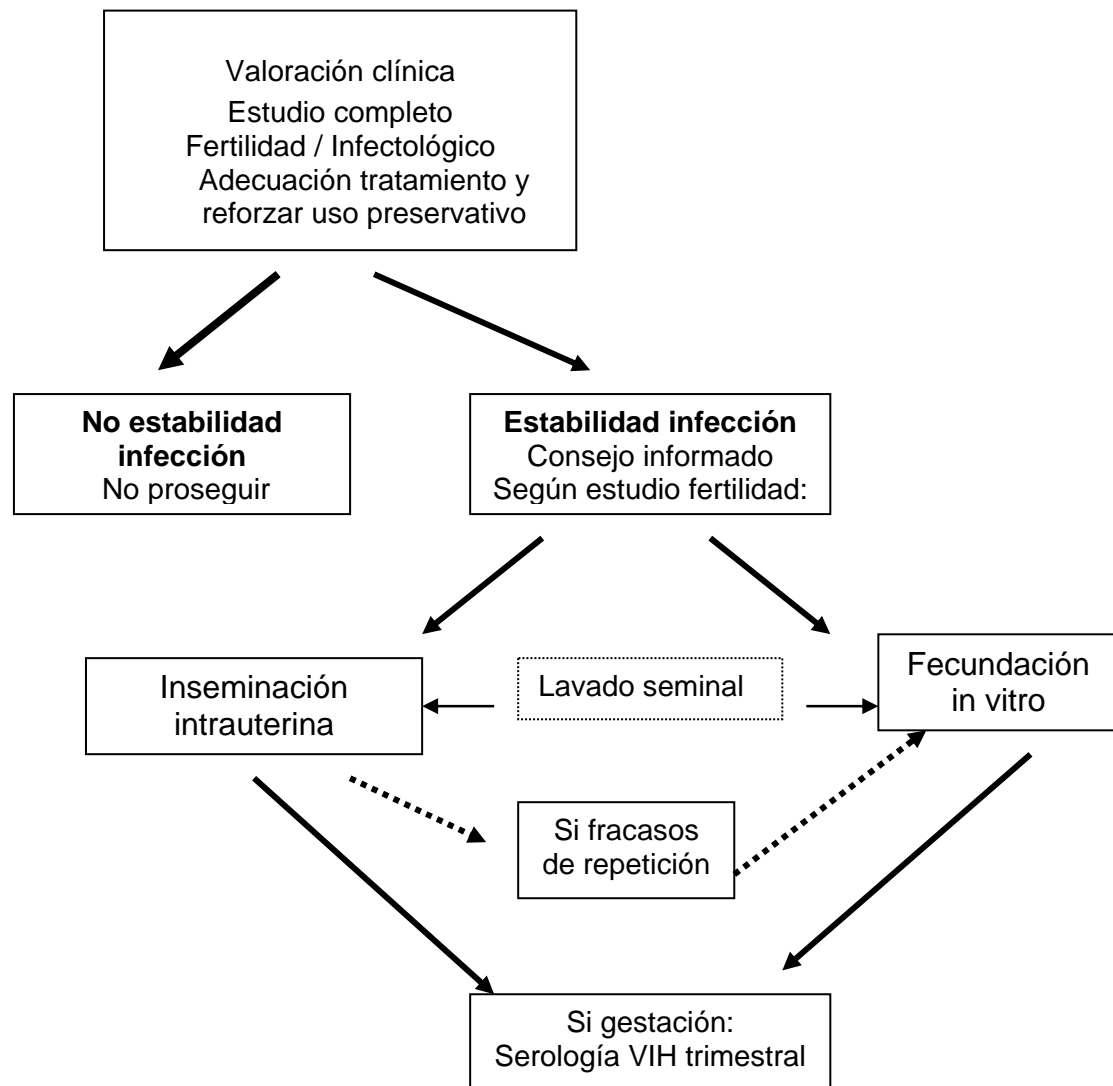
- Infección por el VIH: debe estar estabilizada. El paciente debe ser evaluado en su conjunto, no existiendo niveles de CD4 ni de CVP limitantes.
- Ribavirina: no haber estado en tratamiento con ribavirina en los seis últimos meses. El uso de ribavirina por cualquiera de los miembros de la pareja es una contraindicación para el tratamiento reproductor.
- TARGA: el tratamiento antirretroviral no se utilizará para reducir la carga viral en semen sino sólo si está indicado por la situación inmunoviológica del enfermo..
- Consentimiento informado: se solicitará el consentimiento informado, que ha de ser específico, detallándose los riesgos de la técnica a realizar y el concepto de reducción (no de eliminación) del riesgo de infección por el VIH. Como en todos los casos de reproducción asistida, el consentimiento debe ser firmado por los dos miembros de la pareja.
- Inducción de la ovulación: para optimizar el rendimiento de las técnicas, se realizará el ciclo de IIU o FIV-ICSI bajo inducción de la ovulación con pautas estándar. Sólo se realizará la inseminación o la FIV una vez se confirme que la PCR del purificado espermático es negativa. Durante el ciclo de reproducción asistida, a la mujer se le realizará una determinación de Ac-VIH y una carga viral para el VIH repitiéndose ésta a los 15 días de la IIU o FIV para descartar una infección secundaria al procedimiento. La tasa de gestación varía según la población tratada (edad etc.) pero debe oscilar alrededor del 20% por ciclo de IIU y del 50% por ciclo de FIV.
- Las muestras seminales y los embriones supernumerarios obtenidos serán congelados en tanques de congelación independientes.
- Se intentará que la PCR y la IIU o la FIV sean realizadas el mismo día de la obtención de la muestra. En caso de no ser posible se hará de forma diferida y se



usará la muestra congelada sabiendo que los resultados reproductivos pueden ser inferiores.

- **Laboratorio:** debe disponer de las instalaciones, protocolos y procedimientos adecuados para el manejo de muestras contaminadas.

Figura 1. Reproducción asistida en parejas serodiscordantes en las que el hombre está infectado por el VIH y la mujer no está infectada.



### 3.2. Mujer infectada por el VIH independientemente del estado serológico con respecto al VIH del hombre

En general se acepta que en condiciones de estabilidad inmunoviológica de la infección así como de un buen seguimiento clínico y un buen cumplimiento del tratamiento, las pacientes infectadas por el VIH deben recibir consejo individualizado, como cualquier otra gestante portadora de una patología crónica grave. En los últimos años, varias autoridades sanitarias y sociedades científicas han pasado de prohibir, o

no recomendar, las técnicas de reproducción asistida en las parejas en las que la mujer está infectada a una política mucho más permisiva<sup>55,56,57,58</sup>. De hecho, según el Americans with Disabilities Act<sup>59</sup>, la negación a la reproducción asistida sólo en base a la infección por el VIH es considerada como una inaceptable discriminación.

Por otra parte, varios estudios epidemiológicos sugieren que las pacientes infectadas tendrían una fertilidad disminuida<sup>60</sup>. Un estudio de cohortes reciente, que incluyó a 473 mujeres africanas no tratadas, halló una asociación significativa entre los valores totales de linfocitos CD4 y la tasa de gestación espontánea<sup>61</sup>. Las pacientes infectadas por el VIH con CD4 bajos presentan una mayor incidencia de alteraciones menstruales<sup>62</sup> y se ha descrito una disfunción ovárica en forma de fallo ovárico primario o resistencia a la estimulación<sup>63,64</sup>. Por otra parte, el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica se multiplica por 10<sup>65</sup>.

Contrariamente a lo que sucede con otras parejas serodiscordantes en las que la persona infectada es el varón, las mujeres infectadas por el VIH que desean quedarse embarazadas no deben realizar de forma sistemática técnicas de reproducción asistida. En el caso de que el hombre no esté infectado o estándolo exista el riesgo de reinfección (perfil de resistencias diferentes, etc.), la pareja puede mantener relaciones sexuales con preservativo sin espermicida y vaciar posteriormente el contenido seminal en la vagina, otra opción es obtener el semen por masturbación e inyectarlo en la vagina, mediante jeringa. En el caso de que ambos miembros de la pareja estén infectados y en tratamiento antirretroviral efectivo, y no se plantee riesgo de reinfección, se podría aceptar las relaciones sexuales sin protección. Dado que las mujeres infectadas presentan con mayor frecuencia subfertilidad, resistencia ovárica e incremento de las obstrucciones tubáricas, puede ser aconsejable realizar un estudio de fertilidad previo al deseo concepcional.

### **3.2.1.- Reproducción asistida**

Hasta finales del 2005 se disponía de escasa información sobre mujeres infectadas por el VIH y reproducción asistida<sup>66</sup>. Sin embargo, recientemente han aparecido cuatro estudios sobre fecundación in vitro en mujeres infectadas por el VIH<sup>51,66,67,68</sup>.

En dos de ellos la tasa de gestación fue inferior en las pacientes infectadas con respecto a los controles. Asimismo, los requerimientos de unidades de hormona folículo estimulante fueron superiores en las pacientes infectadas lo que sugiere una resistencia ovárica (hipogonadismo subclínico). Igualmente, se observó una asociación

del pronóstico con los niveles de CD4 en el momento de realizar el ciclo de FIV. Globalmente, el número de ovocitos obtenidos, la tasa de fecundación ovocitaria y el número de embriones obtenidos fueron similares a los controles. En cambio la tasa de embarazo clínico fue menor en dos de los estudios.

Por otra parte, los laboratorios de reproducción asistida deben tener las instalaciones adecuadas para trabajar con muestras contaminadas sin riesgo para los demás pacientes<sup>66</sup>. El personal sanitario debe estar específicamente entrenado para el manejo de este tipo de muestras. Se debe disponer de tanques de congelación independientes para los embriones supernumerarios y la técnica de sellado debe ser lo más cuidadosa posible. Los equipos implicados en el manejo clínico deben ser conocedores de la patología infecciosa y trabajar conjuntamente con los médicos internistas.

Estas muestras deben ser tratadas como potencialmente infectadas aunque los ovocitos de la mujer infectada, los espermatozoides “lavados” del hombre infectado y los embriones obtenidos no tengan receptores CD4.

### **3.2.2.- Protocolo de actuación**

#### Mujer infectada con deseo reproductivo

- Informarla sobre el riesgo de TV, sobre la toxicidad de los fármacos antirretrovirales y sobre los riesgos obstétricos (prematuridad, pre-eclampsia etc.).
- Prevenir la transmisión sexual, mediante el uso del preservativo, si los miembros de la pareja son serodiscordantes para el VIH o tienen un patrón virológico diferente.
- Optimizar el control clínico. La mujer debe recibir el tratamiento antirretroviral según las recomendaciones para el tratamiento del adulto infectado, excluyendo los fármacos de uso restringido durante el embarazo.
- Mujer infectada con criterios de esterilidad (> 1 año)
- Realizar un estudio completo de fertilidad (seminograma, histerosalpingografía, estudio en el hormonal basal en el 3º día del ciclo, etc.).
- En caso de requerir técnicas de reproducción asistida se indicará la más adecuada, con las pautas de estimulación que se consideren oportunas independientemente de la infección por el VIH (inseminación intrauterina, fecundación in vitro).

- Informar sobre la posibilidad de que los resultados obtenidos sean inferiores a lo esperado, independientemente de los embriones obtenidos.
- Los protocolos de estimulación deben considerar la posible resistencia ovárica. Idealmente, debería transferirse un solo embrión para minimizar el riesgo de gestación múltiple. Sin embargo, en estas pacientes son esperables unos malos resultados reproductivos por lo que se aconseja una política menos restrictiva.
- En el caso de no obtener una gestación se intentará mejorar la situación inmunológica o se valorará la posibilidad de una donación de ovocitos.
- El laboratorio de reproducción asistida deberá realizar todos los procesos en condiciones que eviten la contaminación de otras muestras biológicas.
- Los embriones supernumerarios obtenidos serán congelados en tanques independientes.
- Es preciso ofrecer un consentimiento informado específico en el que se detallen los riesgos propios de la técnica a realizar.

#### **4. TRATAMIENTO DE LA MUJER GESTANTE INFECTADA POR EL VIH**

---

##### **4.1. Diagnóstico de la infección por VIH en la gestación**

A fin de prevenir la TV del VIH es imprescindible que tanto las mujeres embarazadas como aquellas que planifiquen un embarazo conozcan su posible condición de infectadas por el VIH. Por ello es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH. Este primer paso es básico para poder disminuir la TVI<sup>69,70</sup>.

Cualquier profesional de la salud que atienda a una mujer que planifique quedarse embarazada debe explicarle la trascendencia del conocimiento de su seroestado frente al VIH y ofrecerle la realización de la prueba antes de la concepción. Así pues:

- La serología frente al VIH se debe indicar en la primera visita, tras ofrecerle una información adecuada al respecto, y ha de realizarse lo antes posible.
- Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se debe indicar, con carácter urgente, la realización de pruebas serológicas rápidas. La factibilidad y utilidad de estas

pruebas se ha demostrado en un estudio multicéntrico americano en el que el tiempo medio transcurrido entre la extracción de sangre para la determinación del VIH y el resultado de la misma fue de 66 minutos<sup>71</sup>. La FDA también ha aprobado técnicas rápidas de determinación de anticuerpos en saliva, aunque probablemente su especificidad es menor<sup>72</sup>.

- En las mujeres con prácticas de riesgo para la infección por el VIH durante la gestación, especialmente si su pareja está infectada o tiene riesgo de estarlo, es importante educar a las pacientes en la adopción de medidas preventivas que disminuyan dicho riesgo. Además, se debe repetir la prueba al menos una vez cada trimestre. Si no es posible hacer este seguimiento, se indicará una prueba rápida antes del parto.
- En el caso de que la mujer se negara a realizarse la serología del VIH, dada la potencial trascendencia de esta decisión, debe reflejarse por escrito en la historia clínica.

## **4.2. Información a la mujer gestante**

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.

### **4.2.1. Gestante infectada diagnosticada antes del embarazo**

La mayoría de estas pacientes conoce tanto los aspectos generales y el tratamiento de la infección por el VIH como el riesgo de transmisión a sus parejas. Sin embargo, suele tener una información insuficiente respecto a los aspectos reproductivos y sobre las medidas para prevenir la TV<sup>73</sup>.

En este contexto, los aspectos a resaltar a la gestante serían los siguientes:

#### **4.2.1.1. Tratamiento antirretroviral**

- El TARGA es importante tanto para la salud de la mujer como para evitar la TV.
- La instauración del TARGA depende esencialmente del estado inmunoviológico de la mujer y se regirá por las recomendaciones generales de tratamiento del

adulto. En caso de no precisar tratamiento, éste se recomendará en general a partir del segundo trimestre de la gestación, con el fin exclusivo de prevenir la TV.

- Las gestantes que ya reciben TARGA en el momento de la concepción no deben suspenderlo si no es por indicación médica.
- En caso de intolerancia, vómitos, efectos secundarios a los antirretrovirales etc., muy frecuentes durante el embarazo, es necesario recordar la recomendación general de suspender toda la medicación antirretroviral simultáneamente, para evitar el desarrollo de resistencias.
- La embarazada debe conocer, tanto los aspectos beneficiosos del tratamiento (reducción de la CVP y por consiguiente del riesgo de TV) como las posibles repercusiones sobre el embarazo y, a largo plazo, sobre el recién nacido<sup>74,75</sup>. Debe ser informada sobre las asociaciones del TARGA con la toxicidad hepática (nevirapina), la toxicidad mitocondrial y la acidosis láctica (inhibidores análogos de los nucleósidos de la transcriptasa inversa), la hiperglucemia y la prematuridad (inhibidores de la proteasa), la preeclampsia y la muerte fetal<sup>76</sup>. Todo ello obliga a efectuar un estrecho seguimiento clínico y analítico durante la gestación.
- El TARGA, incluso con niveles bajos de CVPI<sup>77</sup>, disminuye la TV por lo que, en principio, la gestación es siempre una indicación para recibir antirretrovirales.
- Se hará especial énfasis en la necesidad de lograr una buena adherencia al tratamiento a fin de disminuir la CVP e impedir el desarrollo de resistencias.

#### **4.2.1.2. Malformaciones**

- No se ha demostrado que el uso del TARGA durante el embarazo se asocie a una mayor frecuencia de malformaciones congénitas<sup>78,79</sup>, a excepción del efavirenz que está contraindicado<sup>80</sup>.

#### **4.2.1.3. Diagnóstico de cromosomopatías**

- La gestante debe ser informada sobre los aspectos específicos del diagnóstico prenatal en el caso de infección por el VIH, tal y como se detalla en el apartado correspondiente (4.5. Diagnóstico prenatal).

#### **4.2.1.4. Vía del parto**

- La decisión sobre el modo del parto debe ser consensuada con la paciente dada la importancia tanto de la transmisión intraparto en el número global de infecciones neonatales<sup>81</sup> como del modo del parto en la prevención de la transmisión vertical<sup>82,83</sup>. Hoy día se sabe que el parto vaginal no conlleva un mayor riesgo de

transmisión del VIH si la paciente ha recibido TARGA durante el embarazo, presenta una CVP baja en el último trimestre de gestación y se minimiza el contacto entre la sangre materna y el niño<sup>73</sup>.

- En caso de que esté indicada la cesárea, o si la paciente escoge este modo del parto, es preciso informarle de la mayor morbilidad asociada a esta técnica quirúrgica<sup>84</sup>. Además deberá firmar el consentimiento informado.

#### **4.2.1.5. Aspectos generales**

- Se debe recomendar a la paciente un estilo de vida adecuado (ejercicio, dieta...) así como suplementos de ácido fólico, yodo y hierro.
- La paciente debe reducir, en la medida de lo posible, el consumo de tabaco u otros tóxicos, y abstenerse, durante el embarazo, de tener relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas<sup>28</sup>.
- La paciente no debe lactar a su hijo en el puerperio.

#### **4.2.2. Gestante infectada diagnosticada durante el embarazo**

El diagnóstico de la infección por el VIH es un suceso tremendamente estresante para cualquiera y suele asociarse a ansiedad, temor a la muerte y a las intervenciones terapéuticas, y miedo al rechazo social, laboral y personal. En la gestante, se suma, además, el miedo a transmitir el VIH a su hijo y la preocupación por su futuro<sup>85</sup>.

Por ello, sólo las pacientes con un test de confirmación del diagnóstico positivo al VIH deben ser informadas del mismo. La información debe ser facilitada por el obstetra y por el infectólogo al cual serán derivadas. Se les informará sobre:

- Aspectos generales de la infección por el VIH: agente causal, historia natural, vías de transmisión y medidas de prevención, tanto para prevenir la transmisión a terceras personas como para evitar la re-infección de la paciente por una cepa viral distinta.
- Asistencia: confirmar a la paciente que va a ser atendida por un equipo pluridisciplinar compuesto, entre otros, por un infectólogo, un obstetra y un pediatra con experiencia en la infección por el VIH. Y en caso de necesidad, por otros especialistas como trabajadores sociales, psicólogos o psiquiatras. También ha de saber que, en todo momento, se respetará la necesaria confidencialidad.

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

#### **4.2.3. Gestante infectada diagnosticada en fases avanzadas de la gestación o durante el parto**

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

- Toda gestante no controlada, o con serología no realizada o desconocida para el VIH, ha de ser adecuadamente informada sobre la conveniencia de realizarse un test rápido para el VIH; si éste resulta positivo, será informada lo antes posible. En los casos en los que no se disponga de tiempo suficiente para realizar un test de confirmación, la paciente será informada del resultado positivo, así como de la posibilidad de que se trate de un falso positivo.
- Ante un test positivo al VIH se actuará con la mayor celeridad posible para disminuir el riesgo de TV (tal y como se detalla en el apartado 6.3. Parto), dados los efectos beneficiosos de la cesárea, de la administración de ZDV intravenosa intraparto, etc.
- Una vez producido el parto se completará la evaluación diagnóstica de la paciente, se programarán los controles médicos posteriores y se proporcionará apoyo psicosocial.

#### **4.3. Valoración clínica y analítica. Aspectos generales**

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

El principio general deberá ser tratar adecuadamente a la madre. De hecho, una adecuada supresión de la replicación viral en la madre es probablemente la mejor medida para disminuir el riesgo de TV. El adecuado tratamiento de la madre incluye además de la terapia antirretroviral, otros elementos, relacionados con las necesidades concretas que puedan existir: acceso ágil a programas de metadona, profilaxis de infecciones oportunistas... En este sentido, la evaluación inicial de la



mujer embarazada infectada por el VIH ha de incluir, al menos, los siguientes aspectos:

- Situación inmunológica mediante la determinación de linfocitos CD4.
- Riesgo de progresión de la infección mediante la determinación de la carga viral.
- Serología de virus de hepatitis B y C, *Toxoplasma gondii* y *Treponema pallidum*.
- Historia previa y actual del tratamiento con antirretrovirales.
- Edad gestacional.
- Necesidades de soporte (social, psiquiátrico, metadona,...).
- Valorar la realización de un test de resistencias a antirretrovirales. En el caso de diagnosticarse la infección por el VIH durante el embarazo puede ser muy útil para optimizar la terapia. Igualmente, es útil en la paciente con fracaso virológico (ver más adelante). Sin embargo, este test de resistencias no está indicado en la paciente estable que recibe tratamiento y que tiene una CVP indetectable.

#### **4.4. Interrupción voluntaria del embarazo**

La legislación española (Ley Orgánica 9/1985, de 5 de julio. Artículo 417 bis del Código Penal) permite interrumpir el embarazo tanto en el caso que sea necesario para evitar un grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada como cuando se presume que el feto nacerá con graves taras físicas o psíquicas.

En nuestro país, las pacientes infectadas por el VIH, que lo deseen, pueden acogerse a este último supuesto legal para interrumpir su embarazo dado el riesgo existente de transmisión del virus al neonato.

La utilización de los nuevos tratamientos antirretrovirales y las diferentes medidas preventivas respecto a la TV del virus consiguen alcanzar tasas de transmisión del VIH inferiores al 2%<sup>79</sup>. Sin embargo, el no poder asegurar la transmisión cero permite la interrupción legal del embarazo en dichas gestantes, a pesar de que algunos autores empiezan a cuestionar la indicación de aborto terapéutico en las pacientes seropositivas, debido a la baja tasa de TV y al mejor pronóstico de la infección pediátrica en caso de producirse ésta<sup>86</sup>.

Actualmente, el supuesto referido a la posibilidad de empeoramiento de la enfermedad en la madre debido a la gestación no permanecería contemplado pues en

diferentes estudios prospectivos de cohortes se ha puesto en evidencia que el embarazo no empeora la progresión de la enfermedad<sup>87</sup>.

En un estudio realizado en Estados Unidos entre pacientes gestantes UDVP, se observó que el 50% de las pacientes seropositivas decidió interrumpir su embarazo frente al 44% de las seronegativas. Al analizar los motivos fundamentales que les condujeron a tomar una decisión u otra no se encontró el posible riesgo de transmisión del virus a sus hijos sino el deseo emocional de seguir adelante con la gestación o no y la presión familiar a este respecto.

En resumen, toda gestante infectada por el HIV debe ser informada cuidadosamente de los riesgos y medidas preventivas adecuadas para evitar la transmisión del virus a su hijo, de la eficacia de las mismas y del buen pronóstico, en general, del embarazo pero, en definitiva, debe ser ella misma quien tome la última decisión sobre continuar o no con el embarazo<sup>88</sup>.

#### **4.5. Diagnóstico prenatal**

##### **4.5.1 Cribado de anomalías cromosómicas**

El punto más importante en la gestación de la mujer infectada por VIH es la prevención de la transmisión vertical. No debemos olvidar que estas mujeres, al igual que todas las demás, requieren un control obstétrico que incluya la posibilidad de detectar anomalías cromosómicas, metabólicas o infecciones perinatales.

Estudios realizados antes de la introducción del tratamiento TARGA, describieron un riesgo de transmisión aumentado en mujeres sometidas a procedimientos invasivos; así, se observó un incremento del riesgo de infección en mujeres sometidas a una amniocentesis en el tercer trimestre (OR: 4,1 IC95% 1,2-13,5)<sup>89</sup>

Asimismo, Mandelbrot y cols describieron un riesgo de TV del 36% en mujeres sometidas a un procedimiento invasivo<sup>90</sup>.

La contaminación del líquido amniótico por sangre materna después de una amniocentesis no es infrecuente, especialmente en los casos en los que la placenta se sitúa en la cara anterior<sup>91</sup>. El incremento del riesgo de TV y la demostrada contaminación del líquido amniótico desaconsejaban, por tanto, la realización de procedimientos invasivos en mujeres infectadas por el VIH.

Actualmente, en nuestro entorno, donde la tasa de TV se ha reducido al 1-2% debido a la introducción del TARGA, a la reducción de la CVP a niveles indetectables y al buen control obstétrico-infectológico, el resultado de los estudios anteriores no sería

aplicable<sup>92</sup>. Además, nuestra población de gestantes seropositivas tiene una edad más avanzada puesto que, al aumento de la edad media a la que, en general, se tiene el primer hijo en la población española, se suma que antes de la introducción del TARV se desaconsejaba el embarazo a las mujeres infectadas, por lo que las mujeres que han conseguido controlar su enfermedad deciden tener descendencia en etapas avanzadas de su período fértil, requiriendo de algún tipo de cribado de anomalías cromosómicas.

En este sentido, algunos estudios recientes muestran un riesgo de TV en mujeres sometidas a amniocentesis, bajo tratamiento antirretroviral, similar a las demás mujeres infectadas<sup>93,94,95</sup>

Uno de estos trabajos incluye también algunos casos de biopsia corial y cordocentesis y describe una tasa de TV del 3%<sup>98</sup> (2 de 60 recién nacidos vivos). El número de casos incluidos en estos estudios es muy bajo para poder afirmar que la amniocentesis no representa un incremento de riesgo de TV, sin embargo, parece suficiente para no privar a la embarazada infectada por el VIH de estas técnicas.

Parece pues, que la política más adecuada en estas pacientes sería aplicar un cribado poblacional para determinar los casos de riesgo y limitar los procedimientos a las gestaciones con riesgo<sup>96</sup>.

En 1988 Wald y cols describieron el test de cribado del síndrome de Down utilizando marcadores séricos maternos<sup>97</sup>. Estos tests han demostrado su valor en la reducción de trisomías 21 entre los nacidos vivos<sup>98</sup>.

A partir de 1994 se introdujo el estudio combinado de marcadores séricos y ecográficos durante el primer trimestre (edad materna, translucencia nugal, “pregnancy associated plasma protein A” (PAPP-A) y subunidad B de la gonadotropina coriónica humana (Free B-hCG)<sup>99,100</sup>.

Los marcadores bioquímicos se ven influenciados por la edad gestacional, la raza, el peso o enfermedades concomitantes maternas -como la diabetes mellitus- y parece que las enfermedades que afectan al sistema inmunitario también podrían afectarlos. Parece que las mujeres infectadas por el VIH tienen una tasa de cribados positivos superior a la población general como resultado de la alteración de algunos de estos marcadores. Los múltiplos de la mediana (MoMs) de hCG y alfafetoproteína (AFP) son más elevados en mujeres infectadas por el VIH<sup>101</sup> mientras que las mujeres con CD4 más bajos tienen una mayor tasa de falsos positivos del test de cribado<sup>102</sup> dado que el valor de la hCG se relaciona de forma inversamente proporcional con la

cifra de CD4, mientras que la AFP lo hace de forma directamente proporcional a la carga viral<sup>102,103</sup>.

La AFP también parece afectarse por la ingesta de inhibidores de las proteasa, dado que las mujeres tratadas con IP tiene MoMs de AFP más bajos que las mujeres tratadas con otros fármacos<sup>104</sup>.

Por lo señalado, no parece adecuada la realización de un test de cribado exclusivamente bioquímico en el que los marcadores pueden estar afectados por la inmunodeficiencia, la carga viral o la ingesta de ciertos fármacos. Así, la realización de un test combinado del primer trimestre que incluya la determinación del pliegue nucal, o del segundo trimestre que incluya marcadores ecográficos como el hueso nasal, parecería la estrategia más adecuada a seguir en estas pacientes<sup>101</sup>.

Recientemente se ha publicado el resultado de la aplicación de un test combinado bioquímico y ecográfico del primer trimestre en mujeres VIH, basado en los resultados de la aplicación del mismo test a la población general, con el que se consigue una tasa de detección del 88% para la trisomía 21 y del 75% para la trisomía 18 con tan solo un 3,3% de falsos positivos<sup>105</sup>.

Así, un test de cribado de primer trimestre como el descrito por Borrell y cols<sup>105</sup> (determinación de la PAPP-A y freeB-HCG libre alrededor de la semana 10 de embarazo y la determinación del pliegue de nuca alrededor de la semana 12) permitiría la detección de las gestaciones con riesgo de presentar anomalías cromosómicas, con el suficiente tiempo para introducir la terapia antirretroviral y disminuir al máximo la carga viral de la paciente antes de la realización del procedimiento invasivo, idealmente una amniocentesis en el segundo trimestre y, siempre que fuera posible, evitando el paso transplacentario.

#### **4.5.2 Otros procedimientos invasivos**

En determinadas circunstancias puede considerarse necesario el realizar una amniocentesis o cordocentesis en el segundo o tercer trimestre de la gestación como método diagnóstico de diversas anomalías y patologías fetales (cromosomopatías, infección fetal, anemia fetal, etc.), para verificar la madurez pulmonar fetal, para descartar la presencia de una corioamnionitis o bien como método de tratamiento (transfusión fetal intraútero). Ocasionalmente, puede plantearse la realización de una técnica de cirugía fetal (electrocoagulación de las anastomosis de los vasos placentarios en las transfusiones gemelo-gemelo, etc.). En estos casos no existen estudios que evalúen el riesgo específico. Debe realizarse una adecuada valoración

del riesgo-beneficio y en caso de necesidad, realizar el procedimiento bajo el mejor TARV posible.

#### **4.5.3- Recomendaciones**

**1.- Realizar el cribado sistemático del VIH a toda gestante lo antes posible. (Nivel B).**

**2.- No realizar el procedimiento invasivo en ausencia de resultado serológico (Nivel C).**

**3.- Se debe realizar el mejor test disponible de cribado de anomalías y cromosomopatías lo antes posible; idealmente durante el primer trimestre e incluyendo la medición del pliegue nucal. Si el test de cribado resulta alterado:**

- **Realizar el procedimiento bajo tratamiento antirretroviral e, idealmente, con una carga viral plasmática indetectable (Nivel C).**
- **Evitar atravesar la placenta durante el procedimiento. Si no es posible, demorar el procedimiento (Nivel C).**
- **No debe realizarse una biopsia de corion por el mayor riesgo teórico de transmisión (Nivel C).**

**4.- Para el estudio de la madurez pulmonar, descartar corioamnionitis o realizar una cirugía fetal: valorar el riesgo-beneficio y en caso de realizar el procedimiento, hacerlo bajo la mejor terapia supresora posible (Nivel C).**

#### **4.6. Control de la gestación**

En el mundo desarrollado, tanto la gestación como los embarazos repetidos no alteran la evolución clínica ni inmunológica ni virológica de la enfermedad<sup>90,106</sup>. Sin embargo, la infección por el VIH y/o su tratamiento sí pueden alterar la evolución del embarazo. Así, algunos estudios muestran una mayor tasa de prematuridad, un mayor retraso del crecimiento y una mayor tasa de muertes fetales en gestantes infectadas por el VIH<sup>107,108</sup>. Asimismo, el TARGA se ha relacionado en algún estudio con una mayor incidencia de preeclampsia<sup>76</sup>.

El control de la gestación debe basarse en el control de los parámetros analíticos relativos a la infección por el VIH y al embarazo, en la vigilancia de los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y en el control del bienestar fetal.

#### **4.6.1.- Complicaciones obstétricas**

Las mujeres infectadas por el VIH tienen un riesgo aumentado de aborto espontáneo<sup>33</sup> que se asocia directamente con el estadio de la enfermedad e inversamente con el número de CD4 y el tiempo de progresión de la infección<sup>109</sup>.

Distintos estudios realizados antes de la introducción del TARV mostraban un incremento de los malos resultados obstétricos en mujeres infectadas por el VIH (prematuridad, recién nacidos de bajo peso y retraso del crecimiento). Así, el metaanálisis realizado por Broklehurst en 1998<sup>33</sup>, basado en estudios realizados en países en vías de desarrollo, mostraba un OR de 3,91 para muerte intrauterina, de 1,7 para retraso de crecimiento intrauterino, de 2,09 para bajo peso y de 1,83 para prematuridad<sup>33</sup>. Otro estudio realizado en EEUU muestra resultados similares<sup>110</sup>. En el estudio de Lambert<sup>111</sup>, por el contrario, no parece que la tasa de retraso de crecimiento, bajo peso y número de prematuros se asocie a factores diferentes en las mujeres infectadas por el VIH que en la población general. Tampoco encuentra asociación entre el estado inmunitario materno, carga viral materna y malos resultados obstétricos en mujeres tratadas con antirretrovirales, mayoritariamente con ZDV sola.

La introducción del TARGA, se asocia en estudios europeos a un incremento de la prematuridad. La cohorte suiza<sup>112</sup>, describe un aumento de la prematuridad en mujeres tratadas con TARGA tanto si éste incluye inhibidores de la proteasa (IP) como si no (OR 2,7 y 2,3 respectivamente). El Grupo Colaborativo Europeo a su vez, también encuentra asociación entre prematuridad y TARGA, aún después de ajustarlo por número de CD4 y uso de drogas ilegales<sup>34</sup>. El mismo grupo, en un estudio reciente, encuentra una mayor asociación con prematuridad grave (<34 semanas) cuando el tratamiento se inicia antes del embarazo siendo el OR igual a 4,41<sup>113</sup>. Las cohortes americanas, sin embargo, no encuentran diferencia entre las mujeres tratadas con ZDV sola y las tratadas con TARGA (estudio PACTG 185)<sup>38</sup>. Tampoco en el WITS (Women and Infants Transmission Study) se encuentran diferencias entre mujeres tratadas, ya sea con ZDV sola o con terapias combinadas con o sin IP<sup>114</sup>.

El Grupo Colaborativo Europeo, encuentra que la preeclampsia es la complicación del embarazo más frecuentemente observada en mujeres con TARV; igualmente, encuentra un aumento de la tasa de fetos muertos<sup>115</sup>. En contraste, el grupo de Toumala, encuentra un descenso del número de muertes intrauterinas en mujeres tratadas con antirretrovirales<sup>116</sup>.

En mujeres no tratadas, la preeclampsia era una patología muy poco frecuente<sup>117</sup>. Así mismo, un estudio realizado en Sudáfrica no muestra ningún efecto de la infección VIH sobre la incidencia de preeclampsia<sup>118</sup>. Otro estudio realizado en Brasil muestra un descenso de la tasa de preeclampsia en mujeres tratadas con antirretrovirales<sup>119</sup>.

Estudios realizados en nuestro ámbito muestran un incremento de las tasas de preeclampsia en mujeres tratadas con antirretrovirales. Así, el estudio de Wimalasundera<sup>120</sup> describe un descenso de la incidencia en mujeres infectadas no tratadas y un incremento, hasta valores similares a la población general, en mujeres tratadas con antirretrovirales. El descenso en la época de pretratamiento se atribuye a un déficit de la respuesta inmune provocada por la propia enfermedad y el incremento, en la época de tratamiento, a la restitución de la misma. El estudio realizado en Barcelona<sup>35</sup>, encuentra también una tasa disminuida en mujeres no tratadas (0% en mujeres VIH frente a un 2.8% en la población general) y un incremento de muertes fetales (6,1%) y preeclampsia (10,9%) en mujeres en tratamiento antirretroviral, encontrando que el TARGA previo al embarazo fue un factor de riesgo independiente (OR 5,6 CI 95% 1,7-18.1; p=0.004).

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

Como ya se ha comentado, estas gestantes pueden presentar, además, otros problemas de salud (tabaquismo, enolismo, escaso incremento ponderal...), problemas psicosociales (falta de apoyo familiar o social), patologías médicas (coinfección por el VHC, enfermedades de transmisión sexual, displasia cervical y cáncer de cuello uterino, tuberculosis...) o necesitar de otros tratamientos (psicofármacos, por ejemplo) que pueden complicar la gestación y obligan, independientemente de la infección por el VIH, a un control más exhaustivo. Por todos estos factores, estas gestantes pueden tener un mayor riesgo de presentar patologías obstétricas como rotura prematura de membranas, parto prematuro (especialmente en las pacientes tratadas con TARGA) y retraso de crecimiento intrauterino.

Tabla 1. Control de la gestación en la mujer infectada por el VIH.

## 1. Primera visita

1. Control obstétrico e infectológico en el que se detallará a la paciente las implicaciones de la infección VIH durante la gestación.
2. Anamnesis completa.
3. Exploración clínica general y obstétrica: peso, talla y tensión arterial.
4. Realización de citología cervicovaginal.
5. Descartar enfermedades de transmisión sexual.
6. Determinar el estadio clínico de la infección por el VIH.
7. Historia de uso de ARV, anterior o actual.
8. Determinaciones analíticas generales de la gestación:
  - Grupo sanguíneo y Rh.
  - Hemograma y bioquímica para descartar toxicidad por antirretrovirales.
  - Serologías: HBsAg, lúes, toxoplasma y rubéola.
  - Urocultivo.
9. Determinación analíticas específicas: VHC, citomegalovirus.
10. Estudios específicos de la infección por el VIH:
  - Determinación de la carga viral del VIH en plasma.
  - Recuento de linfocitos CD4.
11. Ecografía: determinación de la edad gestacional y cribado de malformaciones.
12. Test de cribado de anomalías cromosómicas.

## 2. Visitas sucesivas

1. Valoración de las pruebas anteriores.
2. Respetar, después del asesoramiento adecuado, la decisión de la mujer de seguir o no con el embarazo, y de tomar o no antirretrovirales.
3. Iniciar el tratamiento adecuado, según las recomendaciones generales para adulto infectado e individuales para la gestante, considerando el potencial impacto para el feto y el recién nacido.
4. Ofrecer las condiciones óptimas para la realización de la amniocentesis en el caso de que fuera precisa.
5. Control de la carga viral plasmática:
  - A los 15 días del inicio del tratamiento antirretroviral.
  - Bimensual una vez conseguida una CV indetectable.



Entre la semana 34 y 36 del embarazo para establecer la posibilidad de un parto por vía vaginal.

En el momento del parto o inmediatamente después del mismo.

6. Profilaxis de las infecciones oportunistas si los CD4 < 200 cel/mm<sup>3</sup>.

7. Control del bienestar fetal:

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

Registro cardiotocográfico a partir de la semana 34-35 y los casos de alteración del estudio Doppler, de bajo peso para la edad gestacional o cuando se considere preciso.

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

### 3. Post-parto

1. Control analítico: hemograma, bioquímica con perfil hepático y proteinuria.

2. Control de la tensión arterial.

3. Carga viral materna y recuento de linfocitos CD4.

4. Valorar la finalización del tratamiento antirretroviral si la indicación del mismo era únicamente obstétrica.

#### 4.7. Coinfección por virus hepatotropos

##### 4.7.1. Coinfección VIH/VHC

La tasa de transmisión materno fetal del virus de la hepatitis C (VHC) varía mucho de unos estudios a otros en función del tipo de población seleccionada (práctica de riesgo para la adquisición de la infección) y de la presencia de factores que podrían aumentar el riesgo de transmisión del VHC (la coinfección por el VIH o el nivel de carga viral del VHC de la madre). En una revisión sistemática que agrupó 976 niños de 28 estudios diferentes, con tiempo suficiente de seguimiento, el riesgo de TV del VHC fue del 5% para las gestantes VIH negativas<sup>121</sup>. Este riesgo es más elevado en mujeres coinfectadas por el VIH y en aquellas que presentan viremia del VHC durante la gestación y sobre todo en el parto. En estas circunstancias la tasa de TV aumentó hasta el 15%<sup>122,123,124</sup>. De hecho, en un metaanálisis publicado en 2003, la OR para la TV del VHC fue de 2,8 (IC 95% 1,78-4,45) si las madres estaban infectadas por el VIH comparado con las que no lo estaban. Este trabajo confirmó, además, la ausencia de transmisión vertical, incluso en pacientes coinfectadas por

VIH, si no eran virémicas respecto al VHC<sup>125</sup>. En España, a pesar de la alta prevalencia de madres infectadas por el VIH por transmisión parenteral, la tasa de TV del VHC es baja<sup>126</sup>.

Aunque no está suficientemente aclarado si la transmisión del VHC es transplacentaria o durante el parto, sí se sabe que la carga viral materna del VHC es el principal factor condicionante de la transmisión, pero no se conoce el dintel exacto a partir del cual el riesgo de transmisión se hace significativo.

En cuanto a otros factores diferentes de la carga viral implicados en la transmisión, algunos estudios indican que existe un aumento de la TV en los casos de partos que precisen instrumentalización o complicados<sup>49,127</sup>. La cesárea no se recomienda para prevenir la transmisión vertical del VHC en mujeres no infectadas por el VIH por no existir clara evidencia de su eficacia. En el caso de mujeres coinfectadas no existe la información suficiente para hacer una recomendación general, a pesar de que tanto un trabajo colaborativo prospectivo europeo<sup>128</sup> como otro estudio americano de coste-efectividad utilizando un modelo de decisión probabilística<sup>129</sup> encuentran un efecto protector de la cesárea<sup>55</sup>. No se ha demostrado que la lactancia aumente el riesgo de transmisión materno fetal del VHC<sup>130</sup>.

A la vista del riesgo de infección por el VHC en niños nacidos de madres coinfectadas, se recomienda realizar, en todos ellos, un seguimiento de la infección por el VHC. Al igual que en la infección por el VIH, la transmisión de los anticuerpos maternos es la regla y los niños pueden no aclarar estos anticuerpos maternos hasta los 18-24 meses. Así, el 37,5% de los niños no infectados negativizaron la IgG frente al VHC a los 6 meses de edad y el 88 % a los 12 meses<sup>131</sup>. Los niños nacidos de madres con viremia del VHC perdieron los anticuerpos más tarde que aquellos nacidos de madres no virémicas. La determinación de viremia durante los primeros meses de vida puede no ser útil para identificar a niños crónicamente enfermos, ya que existe un porcentaje de niños, con PCR para VHC positiva inicialmente, que aclara el virus sin ninguna intervención terapéutica. Se considera que un niño está infectado por el VHC si dos determinaciones de PCR y/o la serología para el VHC, a los 18 meses, son positivas.

#### **4.7.1.a.- Recomendaciones**

- **Realizar, a todas las gestantes, una determinación de anticuerpos frente al VHC. Las mujeres con recuento de linfocitos CD4 muy bajos pueden no producir respuesta serológica al VHC, por lo que en estos casos estaría**

indicada la determinación de viremia plasmática de virus C (RNA de VHC) (Nivel C).

- Realizar al menos una determinación de viremia plasmática VHC cuantitativa, preferiblemente cercana al parto, ya que es el principal factor de riesgo para la transmisión (Nivel C).
- Las mujeres con indicación de tratamiento para la hepatitis C deben hacerlo previamente a quedarse embarazadas (Nivel C). El uso de interferón y ribavirina es teratogénico (Nivel A) y se debe esperar un mínimo de 6 meses tras la finalización del tratamiento antes de intentar el embarazo (Nivel C).
- Conocer la viremia plasmática del VHC, aunque durante el embarazo no se pueda incidir de manera práctica sobre ella, para evitar partos prolongados o con mucha instrumentalización (Nivel C).
- No hay aún datos suficientes para indicar la cesárea electiva de manera general sólo en función de la infección materna por el VHC (Nivel C).

#### 4.7.2. Coinfección VHB/VIH

La transmisión transplacentaria del VHB es rara tras una infección materna aguda autolimitada en fases precoces de la gestación. Es frecuente, no obstante, si la madre tiene una infección aguda muy próxima al parto o si es una portadora crónica del HBsAg. Esto es especialmente cierto en el caso de mujeres con HBeAg (+), en las que la incidencia de transmisión de VHB a sus niños es cercana al 90%. El riesgo se reduce al 40% en mujeres que son HBeAg (-)<sup>132</sup>, sin embargo, puede incrementarse en las mujeres con alto nivel de viremia. El nivel de viremia a partir del cual el riesgo de TV se incrementa no está definido.

La TV del VHB se puede prevenir vacunando a los niños nada más nacer. En los niños nacidos de madres con viremia plasmática para el VHB, independientemente de que el HBeAg sea positivo o negativo, también se debe indicar la inmunización pasiva con inmunoglobulinas específicas anti-VHB<sup>133</sup>, dada la eficacia de la inmunización activa-pasiva en la prevención de la TV del VHB en mujeres monoinfectadas<sup>134</sup>.

Como ya se ha comentado, la transmisión maternofetal del VHB está ligada a la viremia materna<sup>135</sup>. Dado que el VIH puede aumentar los niveles de viremia del VHB en suero, sería lógico pensar que la coinfección aumente la tasa de TV del VHB. No hay, sin embargo, estudios que ofrezcan datos en este sentido. De hecho, el único

estudio publicado, realizado en Tanzania con pocos pacientes, sugiere que la coinfección no incrementa el riesgo de transmisión del VHB<sup>136</sup>.

Aunque algunos antirretrovirales son efectivos en el tratamiento de la hepatitis B, se desconoce su papel en la prevención de la TV del VHB.

A tenor de todos estos datos, para la prevención de la TV del VHB en mujeres coinfectadas, se recomienda:

#### 4.7.2.a.- Recomendaciones

- Realizar una serología completa para el VHB a toda gestante infectada o no por el VIH. En el caso que la mujer llegue al parto desconociendo su situación respecto al VHB (por ejemplo, mujeres diagnosticadas del VIH inmediatamente antes del parto) se procederá a su realización lo antes posible (Nivel C).
- Determinar la carga viral del VHB en toda paciente HBsAg (+), independientemente del resultado de HBeAg. Este dato es útil para diseñar una pauta de TARGA que sea eficaz frente al VIH y frente al VHB (Nivel C).
- Administrar a los niños nacidos de madres HBsAg (+) una inmunoglobulina específica frente a VHB dentro de las primeras 12 horas de vida. Además, al mismo tiempo, se iniciará la vacunación en lugar anatómico diferente, con dosis de recuerdo al mes y a los 6 meses de vida (ver tabla y recomendaciones de la AEP<sup>137</sup>) (Nivel B)<sup>133,135</sup>.
- Vacunar frente al VHB a los niños nacidos de madres con HBsAg desconocido en el momento del parto. En estos casos está indicada, tan pronto como sea posible, la realización de una serología frente al VHB en la madre. En aquellos casos en que se confirme la presencia de HBsAg (+) en la madre, a los niños se les administrará una inmunoglobulina específica frente al VHB, en la primera semana de vida, además de la vacunación (Nivel B)<sup>133,135</sup>.
- El tratamiento de la mujer gestante coinfectada con VIH/VHB planteará la inclusión de fármacos activos para ambos virus, de acuerdo con las recomendaciones para el uso del tratamiento antirretroviral en la mujer gestante (Nivel C).

En la Tabla 2 figuran las recomendaciones a seguir para la prevención de la transmisión vertical del VHB.

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

<sup>1</sup>Realizar serología del VHB a la madre tan pronto como sea posible.

<sup>2</sup>Dosis de inmunoglobulina frente al VHB: 0,5 ml IM, administrado en sitio diferente a la vacuna

<sup>3</sup>Dosis de vacuna: 0,5 ml IM o Recombivax 5 mcg o Engerix-B 10 mcg.

<sup>4</sup>A la edad de 12-18 meses se recomienda determinar la presencia de anti HBsAg para confirmar si han respondido a la vacunación.

## 5. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL EMBARAZO

El objetivo del TARV en la gestación es prevenir la TV, preservando la salud de la madre y el hijo y evitando la aparición de resistencias que limiten futuras opciones terapéuticas.

Este objetivo debe enmarcarse en la situación específica de España, donde una importante proporción de mujeres infectadas por el VIH tiene antecedentes de uso de drogas por vía parenteral (UDVP) y están coinfectadas por el VHC y, en menor medida por el VHB. Ello puede suponer un mayor riesgo de hepatotoxicidad en el embarazo, que debe ser considerado en la elección y el manejo del tratamiento<sup>138</sup>. Por otra parte, las infecciones por el VIH asintomáticas, detectadas gracias al cribado en el embarazo y mayoritariamente adquiridas por vía heterosexual, pueden ser infecciones recientes y presentar mutaciones de resistencia primaria a los medicamentos antirretrovirales (AR), aspecto este último que podría incrementarse en los próximos años. Por último, el impacto de la emigración desde países con alta prevalencia de infección por VIH, como los de África subsahariana, debe alertar de la introducción de subtipos del VIH distintos al B, con mayor riesgo de desarrollo de resistencias a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) y potenciales dificultades en la cuantificación de la viremia plasmática que tienen que considerarse

en el manejo terapéutico<sup>139</sup>. Igualmente, entre estas personas existe un mayor riesgo de embarazos no controlados que escapan del circuito de la atención sanitaria.

## **5.1. Bases teóricas**

### **5.1.1. Estado inmunológico materno y riesgo de transmisión vertical**

El riesgo de transmisión se relaciona estrechamente con el modo del parto y con ciertos factores maternos como la CVP y el número de linfocitos CD4. El factor materno más importante asociado al riesgo de TV en gestantes que toman TARV es la CVP<sup>80,140</sup>. El objetivo principal del TARV es mantener la CVP indetectable durante la gestación.

Con el fin de prevenir la TV, debe aspirarse a alcanzar la supresión viral en la embarazada, estableciéndose un dintel inferior a las 1.000 copias/ml para realizar una cesárea electiva. Se ha descrito una tasa de transmisión de 0,96% en mujeres con CV inferior a 1.000 cop/ml tratadas con antirretrovirales y de 9,8% en mujeres no tratadas en el mismo rango de CVP (inferior a 1.000 cop/ml), lo cual demuestra la importancia del TARV incluso en madres con CVP baja<sup>66</sup>.

### **5.1.2. TARV y riesgo de resistencias**

El empleo de terapias subóptimas en el embarazo junto con el empleo de AR de baja barrera genética, como lamivudina (3TC) o nevirapina (NVP), pueden condicionar la aparición frecuente de mutaciones de resistencia, tal como se documenta en el estudio HIVNET 012 y en otros estudios en los que se emplearon estos fármacos en monoterapia o en dosis única<sup>141,142</sup>. Aunque en menor grado, también se han descrito dichas mutaciones en gestantes que recibieron TARGA durante el embarazo y en las que recibieron NVP en dosis única en el parto y tenían una CVP detectable (estudio PACTG 316)<sup>143</sup>.

Por otra parte, en mujeres sin criterios para continuar el tratamiento tras el parto, por su situación inmunológica previa a la gestación, la interrupción del TARV en el puerperio puede conllevar riesgo de aparición de resistencias, más en terapias con ITINN que con IP, tal como se objetiva en los estudios de interrupción estructurada de tratamiento<sup>144</sup>. En conclusión, según la experiencia actual, las recomendaciones para minimizar el riesgo de aparición de resistencias serían las siguientes:

### **5.1.3.- Recomendaciones**

- El tratamiento de elección en el embarazo es el TARGA, estando la monoterapia poco justificada (Nivel B).
- En caso de interrupción del TARGA, después del parto o durante la gestación debida a toxicidad o intolerancia, cuando éste se compone de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y NVP, la administración de NVP se interrumpirá 7-14 días antes, dada su larga vida media (se desconoce la duración óptima del intervalo) (Niveles B, C).
- En las pautas triples con IP todos los fármacos deben interrumpirse a la vez (Nivel C).
- Realización de un estudio de resistencias, tanto en gestantes que nunca han recibido TARV como en aquellas que reciben TARV y con CVP detectable al inicio del embarazo (Nivel C). Está documentada la transmisión de cepas de virus resistentes procedentes de personas en TARGA, por lo que una proporción creciente de personas con VIH que nunca han recibido tratamiento pueden albergar mutaciones primarias de resistencia a AR.
- En las gestantes con TARV previo, a fin de escoger la pauta de tratamiento óptima durante el embarazo, deben considerarse las pautas de AR administradas y los resultados de los estudios de resistencia realizados con anterioridad (Nivel B).

### **5.2. Fármacos**

Los criterios para el uso de fármacos AR en la mujer embarazada difieren respecto a las recomendaciones válidas para el adulto, ya que debe considerarse la seguridad de la madre y del niño<sup>73</sup>. Deben evitarse los fármacos potencialmente teratógenos como EFV. Se emplearán los fármacos en los que se dispone de mayor experiencia en cuanto a seguridad. Como norma general, cuando exista otra opción, no se usarán AR con pocos datos conocidos en la gestación. El fármaco disponible con mayor experiencia en gestantes es la ZDV y debe formar parte del TARGA siempre que sea posible, excepto si existe resistencia documentada o intolerancia al mismo (Tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones para el uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo

	Recomendados	Alternativos *	No recomendados por falta de datos en la gestación	Contra-indicados
<b>Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN) Y</b>	Zidovudina (ZDV)	Didanosina (DDI)	Emtricitabina (FTC)	D4T+DDI <sup>1</sup>
<b>Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleótidos (ITIANt)</b>	Lamivudina (3TC)	Abacavir (ABC)  Estavudina (D4T)	Tenofovir (TDF) <sup>2</sup>	Zalcitabina (DDC)
<b>Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleosidos (ITINN)</b>	Nevirapina (NVP) <sup>3</sup> CD4 < 250 cel/μl			Efavirenz (EFV) <sup>4</sup>
<b>Inhibidores de la Proteasa (IP)</b>	Nelfinavir (NFV) 1250/12h  Saquinavir/ Ritonavir (SQV/RTV) 1000/100 12h  Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV) 400/100	Indinavir/ Ritonavir (IND/RTV) 400/100 <sup>5</sup>	Atazanavir/ Ritonavir (ATV/RTV) <sup>5</sup>  Fosamprenavir/ Ritonavir (FPV/RTV)  Tipranavir/ Ritonavir (TPV/RTV)	
<b>Inhibidores de la Fusión</b>			Enfuvirtida (T-20)	

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

<sup>1</sup>Riesgo de acidosis láctica grave.

<sup>2</sup>Riesgo potencial de alteraciones renales óseas y del metabolismo calcio-fósforo en animales, a dosis muy elevadas. No hay datos durante la gestación.

<sup>3</sup>Mayor riesgo de hepatotoxicidad en gestantes coinfectadas por VHC, VHB o linfocitos CD4 > 250 cel/mm<sup>3</sup>.

<sup>4</sup>Categoría D, teratógeno.

<sup>5</sup>Hiperbilirrubinemia, riesgo potencial de kernicterus. En adultos se ha descrito un aumento de la bilirrubina no conjugada con el uso de este fármaco. Sin embargo, en una pequeña serie de



gestantes tratadas con este fármaco no se ha descrito una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia en los neonatos con respecto a la población general<sup>a</sup>.

### **5.3. Aspectos de seguridad para la gestante**

#### **5.3.1. Toxicidad mitocondrial**

Los ITIAN son capaces de producir toxicidad mitocondrial debido a la inhibición de la ADN polimerasa de la mitocondria. Los ITIAN con mayor riesgo de toxicidad son DDC, DDI y D4T. Durante la gestación se ha descrito un incremento del riesgo de muerte materna por acidosis láctica y fallo hepático con el uso de la combinación D4T y DDI, por lo que debe evitarse.

#### **5.3.2. Hepatotoxicidad**

Existe una amplia experiencia en el empleo de NVP durante la gestación. La combinación de NVP con ZDV+3TC se ha considerado de primera línea en el TARGA de la embarazada y es generalmente bien tolerada. No obstante, se ha descrito un incremento del riesgo de toxicidad hepática grave en mujeres con CD4 > 250/microL al inicio de tratamiento. Este efecto adverso no sería extrapolable a las mujeres que ya están en TARGA con NVP al inicio de la gestación, a las que han tomado NVP con anterioridad, o a las que la han tomado como profilaxis durante el parto<sup>145,146</sup>. En cualquier caso y, especialmente en pacientes con coinfección por VHB y VHC, debe utilizarse con precaución.

#### **5.3.3. Hiperglucemia**

Los IP pueden desencadenar una diabetes o exacerbar una diabetes preexistente. Por otra parte, la gestación es una situación de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia por lo que en gestantes tratadas con IP se debe vigilar estrechamente la glucemia.

### **5.4. Aspectos de seguridad, del tratamiento antirretroviral durante la gestación, para el niño**

En los países occidentales, la mayoría de las madres con infección por el VIH recibe TARGA durante la gestación para la prevención de la TV del virus<sup>140</sup>. Con la utilización más generalizada de TARGA, la seguridad y la toxicidad de la medicación para la madre y el niño adquieren una importancia creciente. A pesar de la alta

---

a. Morris A, Juethner S, Theroux E. Atazanavir use in pregnancy. [ Póster TuPe 5.2 P01] 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brasil 24-27 jul 2005.

efectividad demostrada en la prevención de la TV, la tolerancia y seguridad a largo plazo, para la madre y el feto, de las terapias combinadas durante la gestación están por definir. A pesar de ello, la gran mayoría de los fármacos antirretrovirales disponibles se administran de forma habitual a las gestantes.

#### **5.4.1. Clasificación de la toxicidad de los fármacos antirretrovirales durante el embarazo**

Los datos sobre seguridad, en cuanto a riesgo teratogénico y/o carcinogénico para el feto, se basan exclusivamente en estudios experimentales realizados en animales, que en muchos casos todavía no han sido completados, así como en datos en humanos obtenidos de los diferentes registros de seguimiento de gestantes con TARV. En el momento actual no se ha comprobado que ningún fármaco esté exento de riesgos, por lo que es imprescindible cierta cautela y el seguimiento a largo plazo de los niños expuestos a través de registros multicéntricos.

La tabla 4 muestra la clasificación de la Agencia americana de Drogas y Alimentos (FDA) en cuanto a seguridad de los diferentes fármacos antirretrovirales.

Existe un Registro internacional de fármacos antirretrovirales usados durante el embarazo, a fin de detectar posibles efectos adversos de los AR y determinar su perfil de seguridad en la gestación. El registro es un proyecto colaborativo compuesto por un comité asesor de ginecólogos y pediatras, y personal de los Centros para el control y prevención de las enfermedades (CDC) y del *National Institute of Health* de EEUU (NIH) y de las empresas farmacéuticas<sup>73</sup>.

La FDA clasifica en 5 categorías (A, B, C, D y X) los antirretrovirales utilizados durante la gestación<sup>77</sup>. Aunque se va acumulando experiencia respecto a la seguridad, la mayoría de los antirretrovirales se clasifican como C, categoría en la cual o bien existen datos de toxicidad en animales, o bien los estudios en humanos no han sido completados, y el fármaco no debería utilizarse a no ser que el beneficio supere claramente el posible riesgo<sup>77</sup>. Aparte de la hidroxiurea, el único fármaco clasificado como D en la actualidad es efavirenz al haberse documentado, retrospectivamente, en el Registro Internacional, los casos de 3 niños, expuestos durante el primer trimestre de gestación, con defectos en el tubo neural y un caso con malformación de Dandy-Walker. Por otra parte, la evidencia de toxicidad neurológica en fetos de monas gestantes sugiere que es posible que en el ser humano también sea teratogénico<sup>77,147,148</sup>

Cada vez es más habitual la descripción de efectos adversos nuevos, en pacientes con infección por el VIH, especialmente asociados al uso de TARGA. De ellos, los más importantes, por su repercusión y su frecuente uso en la embarazada, son los derivados del empleo de los ITIAN, NVP e IP.

#### **5.4.2. Toxicidad de ITIAN en el embarazo y recién nacido**

La toxicidad más importante relacionada con los ITIAN deriva de su capacidad de alterar cuantitativa y cualitativamente el ADN mitocondrial, y el embarazo podría constituir una situación predisponente a ello. Las alteraciones clínicas asociadas a la toxicidad mitocondrial son muy variadas, incluyendo esteatosis hepática y acidosis láctica y, en la mayoría de los casos se asocian a la utilización de ZDV u otros ITIAN, particularmente D4T. También se ha descrito un cuadro clínico grave que tiene similitudes con el síndrome “HELLP” de la gestación. Existen datos que sugieren que una alteración en la oxidación mitocondrial de los ácidos grasos en la madre o en el feto al final de la gestación, podría contribuir a la susceptibilidad a la toxicidad mitocondrial asociada al tratamiento antirretroviral durante el embarazo<sup>77</sup>. Se han comunicado tres casos de acidosis láctica y esteatosis con muerte materna en gestantes y cuatro casos de cuadros graves en pacientes que habían recibido una terapia prolongada combinando D4T y DDI<sup>77,78</sup>. Los tres casos fatales debutaron al final de la gestación falleciendo en el puerperio y con muerte fetal en dos de ellos. Por ello, la terapia combinada incluyendo estos dos fármacos está contraindicada en la gestante. Aunque todavía no está claro si la gestación aumenta el riesgo de toxicidad mitocondrial de las mujeres que reciben terapia con ITIAN, el hecho de que la propia gestación pueda producir signos y síntomas similares a la acidosis láctica, o asociarse a alteraciones del metabolismo hepático, hace necesario que se establezca una estrecha vigilancia de la gestante para detectar precozmente estas alteraciones<sup>77</sup>.

Fuera del embarazo no se recomienda la monitorización analítica sistemática de la toxicidad mitocondrial. Sin embargo, durante la gestación es necesario un alto grado de sospecha clínica, de acidosis láctica y podría ser de utilidad la monitorización frecuente del lactato en sangre y de las transaminasas, al menos al final del embarazo, en determinadas pacientes tratadas con ITIAN

Otro aspecto de gran preocupación es la posible toxicidad mitocondrial en el niño expuesto a ITIAN. Se han descrito casos muy graves de enfermedad mitocondrial, incluyendo dos lactantes fallecidos con encefalopatía, que puede ponerse de manifiesto meses después del parto<sup>149</sup>. La asociación de cuadros clínicos

de toxicidad mitocondrial no ha sido probada en estudios de seguimiento prospectivo a largo plazo de niños incluidos en el ACTG 076 y tampoco en los registros de pacientes, incluyendo necropsias de niños expuestos a ZDV durante la gestación<sup>150</sup>. Sin embargo, puede existir daño mitocondrial en niños no infectados expuestos a ITIAN, como lo prueba la elevada prevalencia de hiperlactatemia asintomática en los primeros 3-6 meses de vida<sup>151</sup>. No obstante, la reversión espontánea sugiere que este daño mitocondrial no tiene expresión clínica en la inmensa mayoría de niños<sup>82,152</sup>. Es importante conocer que el riesgo de enfermedad mitocondrial sintomática es escaso pero algo mayor que en la población general, según datos de la amplia cohorte francesa<sup>83</sup>, y que se requiere un alto grado de sospecha por la inespecificidad de los síntomas clínicos.

Otra alteración común en niños expuestos a ITIAN es la anemia, particularmente frecuente con ZDV y que aumenta con la asociación de 3TC. Suele ser leve y autolimitada, no precisando habitualmente tratamiento.

En los primeros meses de vida del niño, en los controles realizados para el diagnóstico o exclusión de la infección por el VIH, se suelen hacer determinaciones de la hemoglobina. Sin embargo, podrían no ser necesarias dada la leve y autolimitada evolución de la anemia. La duración habitual de 6 semanas de tratamiento con ZDV al niño puede reducirse a 4 semanas, como sugieren algunas guías<sup>79</sup>, lo que reduciría la incidencia y gravedad de la anemia manteniendo la eficacia de la profilaxis.

#### **5.4.3. Toxicidad de NVP en el embarazo y recién nacido**

Es posible la aparición de toxicidad asociada al uso de NVP en la embarazada especialmente en mujeres que comienzan a tomarlo durante la gestación. Se han publicado casos graves de hepatotoxicidad (incluyendo hepatitis fulminante), y algunos casos, potencialmente mortales, de reacciones cutáneas de hipersensibilidad (incluido el síndrome de Stevens-Johnson), entre las personas con VIH que recibían NVP en combinación con otros antirretrovirales, así como en un número reducido de personas que recibieron el fármaco dentro de un régimen de profilaxis post-exposición al VIH<sup>153</sup>. Sin embargo, no se ha observado toxicidad en las mujeres y en los niños que han recibido una dosis única de NVP en el parto y tras el mismo<sup>77-79</sup>. Se ha descrito que el riesgo es mayor durante las primeras 6 a 18 semanas de terapia, aunque puede permanecer tras este período, lo que obliga a realizar frecuentes controles.

El riesgo de toxicidad hepática depende del número de CD4. En un análisis conjunto de los datos de 17 ensayos clínicos con NVP, las mujeres con un número de

CD4 superior a 250 células/mm<sup>3</sup> tenían 9,8 más probabilidades de padecerla que aquéllas con una menor cifra de CD4<sup>84</sup>.

Se han señalado casos graves y exitus debidos a fallos hepáticos en gestantes que recibían NVP como parte del tratamiento antirretroviral<sup>77-79</sup>. Parece que el riesgo de toxicidad está incrementado en ellas<sup>154,155</sup>. En dos estudios recientes se ha comparado la tolerancia y la seguridad de NVP con las de NFV durante la gestación, y en ambos se ha objetivado que el uso de NVP se acompaña de un mayor riesgo de toxicidad<sup>85,86</sup>. Por ello, la FDA emitió un aviso para no iniciar, durante la gestación, un tratamiento con NVP en mujeres con más de 250 células CD4/mm<sup>3</sup><sup>79,81</sup>.

En el recién nacido no se ha documentado toxicidad grave asociada a NVP, ni en monoterapia ni asociado a ZDV. Así lo demuestra un amplio estudio aleatorizado realizado en Sudáfrica, que compara la dosis única de NVP asociada a 6 semanas de tratamiento con ZDV frente a sólo ZDV, y en el que el único componente de la profilaxis fue el neonatal. Tampoco se ha observado toxicidad significativa en hijos de madre seropositiva que recibieron NVP durante los 6 primeros meses como profilaxis<sup>156</sup>, por lo que la NVP parece un fármaco seguro en el recién nacido no infectado. No obstante, dada la potencial toxicidad de NVP es aconsejable la monitorización clínica y analítica de sus posibles efectos adversos.

#### **5.4.4. Toxicidad de IP en el embarazo y recién nacido**

Al margen de los efectos adversos habituales de cada IP, se están describiendo otras alteraciones, entre las que se incluyen una mayor frecuencia de hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa. En un estudio realizado con 1785 mujeres VIH no embarazadas, se observó una incidencia significativamente mayor de diabetes en las que habían recibido IP que en las gestantes tratadas sólo con inhibidores de retrotranscriptasa, las que estaban sin tratamiento o las seronegativas<sup>157</sup>. En la embarazada, el IP más utilizado en la actualidad es nelfinavir<sup>78,85</sup>. El tratamiento prolongado con IP también se ha asociado a diabetes gestacional en el ACTG 316<sup>158</sup>. En un estudio realizado en las mujeres de la cohorte de Madrid-Barcelona, la prevalencia de diabetes gestacional entre las 669 gestantes con VIH incluidas fue del 7% (IC 95%, 5.2, 9.4%) y superior a la encontrada en mujeres embarazadas seronegativas, en nuestro país. En este estudio, los factores independientes significativos de riesgo de desarrollo de diabetes gestacional fueron la mayor edad materna y el uso de IP<sup>159</sup>.

Otro aspecto controvertido es el posible aumento de riesgo de prematuridad asociada al uso de IP. Un estudio inicial de la cohorte suiza, con un pequeño número de pacientes, sugería que la incidencia de prematuridad podría estar aumentada tras el tratamiento con triple terapia incluyendo un IP, datos que son concordantes con el estudio colaborativo europeo<sup>160</sup>. No obstante, otros estudios extensos entre los que se incluye una cohorte multicéntrica americana no han observado una mayor incidencia de prematuridad, peso bajo al nacimiento o malformaciones congénitas cuando las madres eran tratadas con IP<sup>161</sup>. Recientemente, un estudio ha evaluado la experiencia con IP en 233 embarazos encontrando una tasa de prematuridad del 22% (IC 95%, 16.9%-28.0%) y similar a la encontrada en la misma población antes del uso de IP. En el análisis de regresión múltiple, la prematuridad no se asoció con los medicamentos IP usados ni con la duración del tratamiento con IP<sup>162</sup>.

Por todo lo expuesto y a pesar de la efectividad en la prevención de la TV, aún quedan por aclarar aspectos relacionados con la potencial toxicidad de las diferentes familias de fármacos empleados. Además, los conocimientos sobre la farmacocinética de los AR actuales en la paciente embarazada son limitados, y la variabilidad existente durante la gestación podría contribuir a estos potenciales fenómenos tóxicos. Por ello, es necesario disponer de registros amplios y de un seguimiento a largo plazo que permitan establecer, tanto en la mujer gestante que inicia el tratamiento durante la gestación como en aquella previamente tratada, la seguridad individual del TARV y elegir de forma individualizada el tratamiento más idóneo y a las dosis más apropiadas.

En la tabla 4 se reflejan algunos de los datos disponibles sobre la clasificación de los fármacos, paso transplacentario y toxicidad de los mismos.

## **5.5. Eficacia del TAR**

La terapia antirretroviral ha sido el factor de mayor impacto en la prevención de la TV del VIH. En el año 1994, el estudio PACTG 076 demostró que la administración de ZDV en monoterapia a gestantes infectadas por el VIH asintomáticas, durante el embarazo, parto y al recién nacido era capaz de reducir la TV cerca del 70%<sup>163</sup>. En estudios posteriores se confirmó la eficacia, aunque en menor medida, de ZDV en gestantes sintomáticas o con linfocitos CD4 bajos y se evidenció una reducción mayor del riesgo de transmisión maternofetal con el uso de ZDV en combinación con 3TC.

Tabla 4. Clasificación de Fármacos en Gestación según la FDA.

<b>A</b>	<p style="text-align: center;"><b>Estudios controlados no muestran riesgos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios controlados adecuados en mujeres gestantes no han demostrado riesgos para el feto.</li> </ul>
<b>B</b>	<p style="text-align: center;"><b>No evidencia de riesgo en humanos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios en animales muestran riesgos no hallados en estudios humanos</li> <li>Aunque no se han demostrado riesgos en estudios animales, no se han realizado estudios adecuados en humanos.</li> </ul>
<b>C</b>	<p style="text-align: center;"><b>No se pueden descartar riesgos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No existen estudios en humanos. Los estudios en animales son positivos o no existen.</li> <li>Los beneficios potenciales pueden justificar los riesgos potenciales.</li> </ul>
<b>D</b>	<p style="text-align: center;"><b>Evidencia positiva de riesgo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Existe evidencia de riesgos para el feto.</li> <li>Los beneficios potenciales pueden compensar los riesgos.</li> </ul>
<b>X</b>	<p style="text-align: center;"><b>Contraindicados en la Gestación</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Existe evidencia de riesgos potenciales que claramente sobrepasan los posibles beneficios.</li> </ul>

Con el empleo del TARGA durante el embarazo se han conseguido tasas de TV muy bajas, llegando a ser inferiores al 1,5% en estudios prospectivos controlados<sup>3,4</sup>. Existen, además, múltiples estudios observacionales que avalan la eficacia y la seguridad del TARGA en la gestante infectada. El riesgo de desarrollo de resistencias es también mucho menor que cuando se emplea monoterapia o terapia doble.

En conclusión, el TARGA es el tratamiento de elección en la gestante infectada por el VIH. Los beneficios obtenidos con el tratamiento en la madre y el hijo superan, en mucho, los riesgos potenciales de su uso en el embarazo.

## 5.6. Tratamiento antirretroviral

Desde la identificación de los primeros casos de infección por el VIH en niños por Cowan et al en 1984<sup>165</sup>, la actividad investigadora se centró en el reconocimiento y la posible corrección de los factores que pudieran influir en la TV. Se ha definido el papel que juegan algunos factores maternos, obstétricos, el tipo de parto y la lactancia materna. De todos ellos, la CVP durante el embarazo y en el momento del parto es,

sin duda, el factor predictor fundamental de la transmisión del virus<sup>4</sup>. Nuestra actuación terapéutica se fundamentará en la eficacia de la disminución de la tasa de TV y en la seguridad de los medicamentos antirretrovirales.

Es fundamental facilitar una exhaustiva información y ofertar el acceso a los recursos sanitarios que atienden a la embarazada durante este período.

### **5.6.1. Cuándo comenzar el TARV**

La mayoría de los casos de TV del VIH se producen durante el parto y/o en las últimas semanas de gestación<sup>166,167,168</sup>. A pesar de ello, un número pequeño de casos de transmisión se ha comunicado durante las primeras semanas de gestación<sup>169</sup>, y se ha detectado la presencia del virus en el líquido amniótico<sup>170,171</sup>. Así, por un lado, parecería lógico iniciar el TARV en fases avanzadas de la gestación pero, por otro, un inicio precoz del mismo ayudaría a evitar, teóricamente, esos posibles casos de transmisión en fases tempranas de la gestación. Por otra parte, el desarrollo embrionario finaliza en torno a las 10-12 semanas y después de este período la posibilidad de eventuales efectos teratógenos disminuye.

A pesar de lo expuesto, el dilema de cuándo empezar es más teórico que práctico ya que la mayoría de las gestantes que no están recibiendo TARV conocen su estado de gestación más allá de las 6-8 semanas y, además, los resultados de las distintas determinaciones analíticas, incluido el estudio de resistencias, conducen a que la toma de tal decisión se prolongue al menos hasta la décima semana. Como norma general, en una gestante sin terapia previa, el inicio de la misma se realizará entre las 10-14 semanas.

Se recomienda iniciar el TARV en todas las embarazadas, con independencia de los parámetros virológicos, inmunológicos o clínicos, si bien, a la hora de diseñar una pauta terapéutica, deberán considerarse todos los datos conocidos sobre seguridad, eficacia, farmacocinética de cada fármaco<sup>172</sup>, además del estudio de resistencias.

### **5.6.2. Cambios de TARV**

Los cambios de TARV durante el embarazo van a estar condicionados por la aparición de efectos adversos o por falta de eficacia<sup>73,172,173</sup>. Sin embargo, si el diagnóstico del embarazo acontece en una mujer que ya estaba recibiendo terapia, la primera medida será la sustitución de los fármacos con potencial teratógeno



(efavirenz, hidroxiurea, zalcitabina) y de los fármacos no recomendados (tenofovir, fosamprenavir, amprenavir, atazanavir) .

Tras esta primera valoración de los fármacos, nos podemos encontrar ante dos posibles situaciones: replicación o no replicación vírica.

#### **5.6.2.1. Gestante con TARV previo y sin replicación vírica**

En esta situación las recomendaciones actuales se dirigen hacia el mantenimiento de la terapia, sustituyendo los AR con potencial teratógeno. La modificación de la terapia vendría condicionada por la historia de TARV y los estudios de resistencias anteriores. Si la paciente estuviera recibiendo una pauta sin ZDV, diversos autores aconsejan modificar el TARV de forma que ésta esté incluida siempre y cuando no existan mutaciones que condicionen resistencias a ZDV.

#### **Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN)**

Entre las distintas combinaciones de ITIAN que pudiera estar recibiendo una mujer gestante con control virológico, la combinación de ZDV con 3TC goza de una amplia experiencia, eficacia y seguridad y es la asociación de primera elección. Sin embargo, cuando la gestante esté recibiendo asociaciones no recomendables: como D4T+DDI (riesgo de toxicidad mitocondrial) o fármacos como tenofovir (sin datos en gestantes), éstos se deben sustituir por otro ITIAN, basado en la historia antirretroviral y en los estudios de resistencias previos. A pesar de la similitud y actividad entre 3TC y FTC, la escasa información disponible con este último fármaco en gestantes y sobre el feto, aconseja su sustitución por 3TC. El inicio de una pauta que incluya abacavir en el embarazo está limitado por el riesgo de aparición de una reacción de hipersensibilidad (HSA). Sin embargo, la actitud es distinta cuando la gestante ya estaba recibiendo el fármaco y otras opciones no fuesen posibles.

En los casos de cesárea programada en pacientes en tratamiento con D4T por distintos motivos (anemia, resistencia a ZDV...) se deben suspender la toma matutina de D4T y administrar ZDV intravenosa, dado que existe antagonismo entre ambos fármacos.

#### **Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Nucleósidos (ITINN)**

Efavirenz está totalmente contraindicado por su potencial efecto teratogénico (categoría D), y por lo tanto hay que sustituirlo inmediatamente tras confirmar o sospechar el embarazo. Además, se deben realizar estudios ecográficos de alta resolución para descartar alteraciones del tubo neural. También es importante informar

a las mujeres que están tomando efavirenz sobre esta característica del fármaco para evitar que se queden embarazadas.

En el caso de gestantes en tratamiento con NVP y CVP indetectable, a pesar de los buenos resultados en la prevención de la TV del VIH tanto en el tercer mundo como en países desarrollados, actualmente no se recomienda como terapia de inicio en aquellas mujeres con recuentos de linfocitos CD4 superiores a 250/ $\mu$ l, por el riesgo de hepatotoxicidad.

En el caso de mujeres que quedan embarazadas recibiendo NVP, a la hora de decidir si continuar con este fármaco o cambiar a otro antirretroviral, han de considerarse los siguientes aspectos<sup>154,166</sup> a) una opción prudente puede ser su sustitución por un IP; b) el riesgo de toxicidad severa con hepatitis fulminante, debido a un mecanismo de hipersensibilidad, es raro en pacientes que lleven mucho tiempo con NVP y c) el cambio a un IP puede comportar toxicidad en pacientes que toleraban perfectamente su régimen previo.

### **Inhibidores de la Proteasa (IP)**

Actualmente, en el adulto, las guías recomiendan pautas con IP potenciados con ritonavir (RTV), sin embargo, durante el embarazo se tiene mayor experiencia con nelfinavir. Otra opción sería saquinavir asociado a RTV, 1.000/100 mg respectivamente, dos veces al día o la coformulación lopinavir/ritonavir. Recientemente, estudios farmacocinéticos en gestantes VIH positivas también han demostrado la eficacia y seguridad de pautas administradas una vez al día de saquinavir y RTV, con dosis tan bajas como 1.200/100 mg<sup>174</sup>. Si la gestante, con una de estas pautas, tiene CVP indetectable, la actitud es su mantenimiento.

Si el régimen incluye otros IP como fosamprenavir, amprenavir, atazanavir o tipranavir, se debe sustituir, siempre que sea posible, por nelfinavir o saquinavir/RTV. El dilema surge cuando la paciente presenta historia de resistencias previas a nelfinavir y a saquinavir y tiene CVP indetectable con lopinavir/RTV; a pesar de que no está recomendado como fármaco de primera línea en gestantes, ya existen experiencias de su empleo en el embarazo con buenos resultados, pero son precisos estudios prospectivos que lo validen. Respecto a indinavir/RTV, en aquellas mujeres con un CVP indetectable y buena tolerancia, su mantenimiento se justificaría cuando no puedan utilizarse los IP recomendados y sopesando el riesgo de kernicterus.

#### **5.6.2.2. Gestante con terapia y con replicación vírica**

El primer paso es valorar si la falta de eficacia es por un mal cumplimiento o por la presencia de resistencias. El ajuste del TARV se realizará aplicando los criterios descritos en el apartado anterior, estableciendo como objetivo la supresión de la replicación, al menos en las últimas semanas de gestación<sup>73</sup>. Para alcanzar este objetivo en ocasiones se debe recurrir a fármacos de segunda elección. La inclusión de ZDV en pacientes con resistencias a la misma debería ser considerada solamente cuando el uso de otros nucleósidos se encuentre limitado por la aparición de resistencias o toxicidad, dado el efecto protector de la ZDV a nivel placentario incluso en pacientes con resistencias.

La inclusión del lopinavir/RTV debería ser considerada en caso de resistencias a saquinavir y a nelfinavir.

Aunque se han comunicado buenos resultados con el empleo de los inhibidores de la fusión (enfuvirtida), sólo deberían utilizarse en situaciones individualizadas en las que las posibilidades de conseguir, con los fármacos antes mencionados, una CVP indetectable antes del parto sean escasas y los beneficios superen los riesgos, pues los datos disponibles sobre su utilización durante la gestación son escasos. Algunas publicaciones han comunicado su eficacia en casos muy seleccionados de gestantes con resistencias a múltiples familias de fármacos<sup>175,176,177</sup>, aunque en otros casos este fármaco no impidió la transmisión de la infección al niño<sup>178</sup>.

### **5.6.3. Cuando suspender el TARV**

La suspensión del TARV estaría condicionada por los posibles efectos adversos sobre el recién nacido y la gestante<sup>73,116</sup>. La suspensión de todos los fármacos en las primeras semanas de embarazo, con el fin de evitar alteraciones sobre el desarrollo del feto, fue sugerida, inicialmente, por diversos autores. Sin embargo, dada la elevada capacidad replicativa del virus tras la suspensión del TARV y el riesgo de contagio intrauterino, no se aconseja la interrupción del TARV durante las primeras semanas de gestación en aquellas mujeres que vienen siguiéndolo. Además, en la mayoría de los casos, cuando se valora esta posibilidad ya han transcurrido las primeras semanas de gestación con terapia.

En cambio, debe suspenderse el TARV ante la presencia o sospecha de efectos adversos relacionados con la medicación tales como acidosis láctica, síndrome de HELLP, preeclampsia u otras entidades que supongan un grave riesgo para la madre y para el feto. La suspensión se mantendría hasta la resolución de los motivos

que la han causado y obligaría a una nueva y cautelosa valoración del empleo de otros fármacos durante las últimas semanas del embarazo.

#### **5.6.4. TARV postparto**

Las recomendaciones actuales de TARV en adultos con infección por el VIH, establecen criterios virológicos y, en particular, el recuento de linfocitos CD4 como criterios para iniciarlo. En aquellas mujeres en las que el tratamiento se fundamentó únicamente en prevenir la TV, la suspensión de la terapia estaría justificada tras la valoración analítica un mes después del parto, si bien no existen recomendaciones universalmente aceptadas a este respecto.

Con un TARGA que incluya NVP, se aconseja una suspensión programada, prolongando la toma de ITIN durante 7-15 días después de la suspensión de NVP, con el fin de disminuir la posibilidad de aparición de resistencias. Sin embargo, en el caso de las pautas con IP la suspensión se realizará conjuntamente.

#### **5.6.5.- Recomendaciones**

- **El objetivo del TARV durante la gestación es prevenir la TV, preservando la salud de la madre y del hijo (Nivel C).**
- **En nuestro entorno se recomienda encarecidamente la realización de serología del VIH a todas las gestantes con el fin de beneficiarse de las medidas encaminadas a la prevención de la TV (Nivel B).**
- **El TARV está indicado en todas las gestantes independientemente de la CVP (Nivel A).**
- **Los beneficios obtenidos con el tratamiento en la madre y el hijo superan a los riesgos potenciales de su uso en el embarazo (Nivel A).**
- **El objetivo es conseguir una CVP indetectable (Nivel B).**
- **El tratamiento de elección es el compuesto por dos análogos de nucleósido más un inhibidor de la proteasa (Nivel B).**
- **La elección de los fármacos concretos se basará en el estudio de resistencias, en la seguridad de los fármacos y en su facilidad de cumplimiento (Niveles B, C).**
- **El inicio de la TARV se realizará entre la semana 10-14 de gestación (Nivel B).**

- Si la gestante ya estaba con TARV en el primer trimestre se recomienda no suspenderlo, pero sí sustituir los fármacos con potencial teratogenicidad o aquellos de los que se dispone de experiencia limitada (Niveles B, C).
- La zidovudina debería estar incluida en el TARGA, siempre que no exista resistencia a la misma (Nivel A). Lamivudina es el segundo análogo de nucleósido de elección (Nivel B).
- No se debe utilizar la combinación D4T+DDI por su toxicidad. No se recomienda la utilización del efavirenz ni los fármacos con los que se tiene escasa experiencia como tenofovir, amprenavir, fosamprenavir o atazanavir (Niveles B, C).
- No utilizar NVP para iniciar TARV en gestantes con recuentos de CD4 superiores a 250/μl. y vigilar estrechamente su potencial hepatotoxicidad en aquellas con hepatitis crónica por VHC y VHB (Nivel B).
- En casos de cesárea programada en pacientes con D4T durante la gestación, se debe suspender la dosis matutina el día de la cesárea y reemplazarla por ZDV intravenosa (Nivel C).
- Los cambios en el TARGA durante la gestación se basarán en la seguridad, los efectos adversos y la eficacia (Nivel C).
- El control de la TV del VIH exige la creación de equipos multidisciplinarios (Nivel C).

## **6. AMENAZA DE PARTO PREMATURO. ROTURA PREMATURA DE BOLSA. PARTO.**

---

La amenaza de parto prematuro así como la rotura prematura de bolsa y el parto son situaciones con riesgo para la TV por lo que merecen una especial atención .

### **6.1. Amenaza de parto prematuro**

#### **6.1.1. Introducción**

La prematuridad es la principal causa de morbi-mortalidad perinatal en el mundo desarrollado<sup>179</sup>, suponiendo hasta el 70% de las muertes neonatales y siendo causa del 75% de la morbilidad<sup>180</sup>. Por ello, tanto el parto prematuro como la amenaza de

parto pretérmino suponen un problema sanitario de la mayor magnitud. Sus causas son múltiples: infecciones, gestación múltiple, consumo de drogas durante el embarazo, edad, paridad, malnutrición, técnicas de reproducción asistida, etc.<sup>113,181</sup> Por otro lado, algunos autores encuentran una asociación entre el parto pretérmino y la infección por el VIH<sup>182</sup>. Las causas y mecanismos de la prematuridad en la infección por VIH son desconocidos y por tanto no existe ninguna estrategia preventiva que nos pueda garantizar la ausencia de prematuridad.

### **6.1.2. Concepto y epidemiología**

La amenaza de parto pretérmino es el proceso clínico sintomático que sin tratamiento, o cuando éste fracasa, podría conducir a un parto antes de las 37 semanas completas de gestación. Su diagnóstico se basa en la presencia de contracciones uterinas y en la aparición de modificaciones en el cérvix, independientemente de que se asocie, o no, con rotura prematura de membranas o hemorragia genital<sup>183</sup>. Dada la variación en los signos y síntomas empleados para el diagnóstico (tacto vaginal, longitud del cérvix en la ecografía transvaginal, presencia de fibronectina fetal en el exudado vaginal, recuento de contracciones en la monitorización externa, etc.) no existen estadísticas fiables sobre su prevalencia.

La prevalencia del parto pretérmino, se sitúa en torno al 5-10% en la población general de países occidentales<sup>114,115</sup>. Distintos autores han observado tasas significativamente superiores de prematuridad en la población de gestantes seropositivas<sup>116</sup>, aunque los trabajos suelen resaltar la presencia de factores de confusión en este grupo de gestantes<sup>184</sup> que hacen aumentar dicha prevalencia, tales como la adicción a drogas o la ausencia de cuidados prenatales. Otros aspectos más específicos de la infección por el VIH que harían aumentar la prevalencia del parto pretérmino serían el deterioro del estado inmune materno<sup>117,185</sup> o el tratamiento antirretroviral<sup>186,187,188</sup>, sobre todo en el caso de pacientes que reciben TARGA previamente al embarazo<sup>189</sup>. Esta última cuestión no ha sido aclarada del todo, pues otros autores no encuentran tal aumento del parto pretérmino en relación con el TARVI<sup>117,183</sup>.

### **6.1.3. Recomendaciones para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro en la gestante seropositiva**

#### **6.1.3.1. Prevención de la amenaza de parto prematuro**

- **Ofrecer buenos cuidados prenatales. (Nivel B).**

- Realización de un despistaje de infecciones vaginales, especialmente vaginosis bacteriana, mediante cultivos, en las mujeres seropositivas<sup>148</sup>, dado el mayor riesgo de parto pretérmino que presentan, aunque dicha medida no se ha mostrado eficaz en la población general. (Nivel C).
- Reducción del consumo de tóxicos (tabaco, alcohol y otras sustancias de abuso). (Nivel B).
- Alcanzar un buen estado nutricional durante la gestación. (Nivel B).
- En caso de cirugía previa en el cuello uterino (alta incidencia de displasias en mujeres infectadas)<sup>190,191</sup>, evaluar su competencia en el primer trimestre de la gestación y valorar la necesidad de un cerclaje. (Nivel C).
- En las gestantes seropositivas se recomienda un inicio más precoz de los controles semanales, mediante monitorización fetal y tacto vaginal, comenzando alrededor de la semana 34-35. (Nivel C).

#### 6.1.3.2. Diagnóstico y tratamiento de la amenaza de parto prematuro

- El diagnóstico y tratamiento de la amenaza de parto prematuro seguirán las pautas habituales para la población general<sup>117</sup>, incluido el uso de corticoides para reducir la morbi-mortalidad por prematuridad, salvo en presencia de infección severa (corioamnionitis, tuberculosis). (Nivel B).
- Solo se administrará profilaxis antibiótica si existen indicaciones generales (presencia de rotura prematura de membranas, colonización vaginal por estreptococo del grupo B o cuadro infeccioso específico). (Nivel B).
- En presencia de contracciones regulares, aunque los cambios cervicales sean de escasa entidad, se recomienda la administración, junto con el tratamiento tocolítico, de zidovudina intravenosa 2 mg/kg/hora durante la primera hora seguida de 1 mg/kg/hora hasta que ceda la dinámica, según la pauta profiláctica descrita en el protocolo 076<sup>192</sup>. (Nivel C).
- Si no se consigue frenar el cuadro y se desencadena el parto y/o se produce la rotura de la bolsa amniótica, y no se dan las condiciones apropiadas para un parto vaginal, se ha de proceder a realizar una cesárea con la suficiente antelación. (Nivel C).

## 6.2. Rotura prematura de bolsa

### 6.2.1. Introducción. Concepto. Importancia de la rotura prematura de bolsa en la gestante seropositiva

La rotura prematura de la bolsa amniótica, o de las membranas (RPM) es la pérdida de la integridad de las membranas ovulares antes del inicio del parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico, y la puesta en comunicación de la cavidad amniótica con el canal endocervical y la vagina<sup>193</sup>. Es uno de los más frecuentes fenómenos obstétricos, apareciendo en el 3-30% de las gestaciones, y en un 25% de los casos se produce sin haber alcanzado el término. Puede dar lugar a una serie de complicaciones como infecciones maternas y fetales o neonatales, parto pretérmino, hipoxia fetal secundaria a compresión del cordón, aumento de la tasa de cesáreas o deformidades fetales siendo, por ello, un suceso que requiere una atención específica.

Antes del uso del TARGA durante la gestación, varios estudios encontraron una relación entre la duración de la rotura de bolsa y la TV, sobre todo si dicha duración es superior a cuatro horas<sup>194,195</sup>. El riesgo de TV aumenta en un 2% por cada hora que la bolsa permanece rota en mujeres con menos de 24 horas de rotura<sup>196</sup>.

### 6.2.2. Recomendaciones para el tratamiento de la rotura prematura de bolsa en la gestante seropositiva

Al desconocerse el riesgo de infección fetal en pacientes con RPM y CVP muy baja y/o que reciben TARGA, el tratamiento de la RPM en la gestante seropositiva no ha sido bien aclarado<sup>73</sup>. El manejo dependerá fundamentalmente, de la edad gestacional (ver resumen en Tabla 5):

- **Menor o igual a 22 semanas:** se informará a la paciente de la posibilidad de realizar una interrupción voluntaria de la gestación, según las circunstancias de cada caso, dados los riesgos de infección y de complicaciones neonatales, tales como hipoplasia pulmonar, etc. (Nivel C).
- **Más de 22 y menos de 26 semanas:** se aconseja el tratamiento conservador<sup>197</sup> por el riesgo de secuelas graves secundarias a la prematuridad. Todas las pacientes deberían recibir TARGA y seguir el resto de medidas habituales (administración de antibióticos profilácticos y corticoides, controles materno-fetales, etc). (Nivel C).



- Entre 26 y 30 semanas: es preciso individualizar cada caso según el estado materno y fetal, la situación virológica de la madre, si ha recibido o no tratamiento y los resultados neonatales del centro<sup>136</sup>. (Nivel C).
- Entre 30 y 34 semanas: habitualmente, la conducta será finalizar la gestación. Se puede valorar, en casos muy seleccionados, la realización de una amniocentesis para determinar la madurez pulmonar fetal según los resultados neonatales esperables por semana de gestación. (Nivel C).

En gestaciones de menos de 36 semanas se aconseja la práctica de cesárea electiva. Esta recomendación está basada en la pequeña tendencia observada de aumento del riesgo de transmisión en gestaciones pretérmino con rotura prematura de las membranas, incluso si reciben TARGA<sup>11</sup>. (Nivel C).

- Igual o más de 36 semanas: si el pronóstico de parto es favorable (índice de Bishop  $\geq 6$ ), y si no está contraindicado el parto vaginal, se realizará una estimulación con oxitocina. En caso contrario, se realizará una cesárea. (Nivel C).

En gestantes a término con RPM se aconseja llevar a cabo una inducción inmediata del parto si el índice de Bishop es favorable y si no está contraindicado el parto vaginal. (Nivel C).

Tabla 5. Manejo de la rotura prematura de membranas en la gestante seropositiva en función de la edad gestacional

EDAD GESTACIONAL	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Inferior a 22 semanas	Conservador	Valorar la oferta de IVE en función de las circunstancias de cada caso.
22-30 semanas	Conservador Iniciar/proseguir TARGA Antibioterapia profiláctica Maduración pulmonar	Las complicaciones de la prematuridad severa sobrepasan el riesgo de transmisión vertical.
30-34 semanas	Iniciar/proseguir TARGA Antibioterapia profiláctica Maduración pulmonar Valorar finalizar gestación	Se aconseja realizar cesárea por el mayor riesgo de transmisión vertical asociado a la prematuridad.
Superior a 34 semanas	Finalizar gestación	En gestaciones de 36 o más semanas se puede inducir el parto vaginal.

## **6.3. Parto**

### **6.3.1. Introducción**

El parto es el periodo en el que se producen la mayor parte de los casos de infección neonatal<sup>81</sup>, aunque en la era del TARGA se ha detectado un aumento relativo de la proporción de infecciones intraútero<sup>166</sup>. Por ello, en el momento del parto es esencial la aplicación de medidas terapéuticas y profilácticas preventivas de la TV.

### **6.3.2. Parto y transmisión vertical**

Durante el parto, el feto se ve expuesto a la sangre y a las secreciones maternas que pueden contener el VIH. Aunque el mecanismo exacto por el que se produce la TV no ha sido identificado, las posibles causas incluyen las microtransfusiones sanguíneas que suceden durante las contracciones, el ascenso del virus a través de la vagina y el cérvix una vez que las membranas se han roto, y la absorción del virus a través del tracto digestivo del niño<sup>198</sup>.

Aunque el factor aislado que mejor predice la transmisión vertical es la CVP materna<sup>80,199,200</sup>, en distintos estudios se ha demostrado una reducción consistente en las tasas de TV<sup>201,202,203</sup> cuando se realiza una cesárea electiva; esto es, antes del inicio del parto y antes de que se produzca la rotura de la bolsa amniótica. Por ello, las principales intervenciones irán dirigidas a la disminución de la CVP y a la programación del modo del parto.

### **6.3.3. Recomendaciones para el manejo del parto en la gestante seropositiva**

El principal objetivo es alcanzar el momento del parto con la CVP más baja posible, para ello la terapia más eficaz es el TARGA. Durante el embarazo se ha de administrar tratamiento independientemente de la CVP basal de la madre, puesto que se ha comprobado una menor transmisión con la terapia incluso con cargas virales basales muy bajas<sup>143</sup>. A continuación se detalla el manejo propuesto del parto, según las distintas situaciones.

***Pacientes que reciben TARGA y con 36 o más semanas de gestación:***

- El primer objetivo es alcanzar, en el momento del parto, la CVP más baja posible. Se recomienda realizar una última determinación entre las semanas 34 y 36 de gestación. (Nivel B).
- En caso de CVP baja (< 1.000 copias/mL) la cesárea electiva<sup>140,204</sup> no parece ofrecer una reducción de la TV. La paciente debe conocer los riesgos y beneficios tanto de la cesárea (aumento de morbilidad y mortalidad)<sup>84,205</sup> como del parto vaginal y debe poder decidir sobre el tipo de parto. (Nivel B).
- Si opta por un parto vaginal se han de aplicar las medidas obstétricas que contribuyen a minimizar la TV: no emplear electrodos colocados en el cuero cabelludo del feto, no realizar microtomas fetales, evitar los partos instrumentales y la episiotomía e intentar mantener la bolsa amniótica íntegra el mayor tiempo posible<sup>140</sup>. (Nivel B).

*Pacientes con menos de 36 semanas de gestación o con otras pautas de tratamiento antirretroviral distintas del TARGA, o con CVPI >1.000 copias/mL o con diagnóstico tardío:*

- Programar una cesárea electiva a las semanas 37-38 de gestación para evitar, por un lado, el distress respiratorio fetal y, por otro, el inicio espontáneo del parto y/o la rotura prematura de la bolsa amniótica<sup>127,135</sup>. (Nivel C).

*Otras consideraciones:*

- En caso de cesárea: administrar profilaxis antibiótica, ya que el riesgo de infección puerperal es mayor que en la gestante no infectada<sup>206,207</sup>. (Nivel C).
- Se ha de administrar zidovudina intravenosa, según el protocolo habitual, durante el parto, o previamente a la cesárea (urgente o electiva), independientemente de la CVP materna en el momento del parto y de si ha recibido, o no, TARGA durante la gestación<sup>130,135</sup>. (Nivel C).
- Durante el parto es recomendable, siempre que sea posible, continuar con la pauta de TARGA recibida durante la gestación. (Nivel C).
- En el caso de mujeres no tratadas previamente, es recomendable administrar una pauta intraparto de TARV con nevirapina<sup>208,209</sup> añadiendo zidovudina y lamivudina para reducir la aparición de resistencias (de un 60% si se utiliza monoterapia con una única dosis de nevirapina intraparto a 10-12% si el tratamiento es combinado)<sup>210</sup>. Esta pauta se continuará, a las dosis

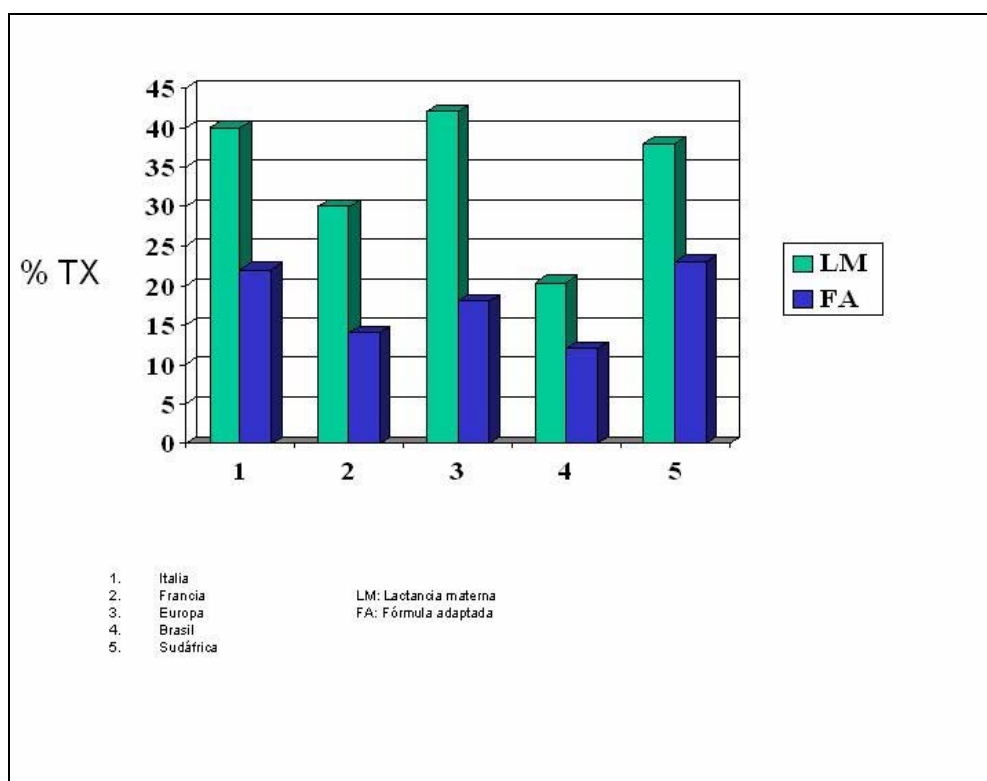
habituales, hasta que la paciente pueda ser evaluada por el infectólogo. (Nivel C).

## 7. ALIMENTACIÓN DEL RECIEN NACIDO HIJO DE MADRE VIH POSITIVA EN NUESTRO MEDIO

### 7.1. Transmisión del VIH a través de la lactancia

En varios estudios de cohortes, realizados en diferentes países, que incluían niños alimentados a pecho y con fórmula adaptada se ha demostrado que en todos los casos la tasa de TV es más alta en aquellos que lactaban (Figura 2).

Figura 2. Tasa de TV en niños alimentados a pecho y con fórmula adaptada



Dunn y colaboradores publicaron en 1992 una revisión de diferentes estudios de TV; en ella se incluían cuatro en los que las madres habían adquirido la infección postnatalmente, y calcularon que el riesgo añadido de adquirir la infección por el VIH a través de la leche materna estaba en torno a un 14%, con un riesgo directo de

contraer el VIH a través de la leche materna de un 29 % en los casos de infección aguda de la madre<sup>211</sup>.

En 2000 Nduati y colaboradores<sup>212</sup> publican el primer estudio controlado, prospectivo y aleatorizado sobre el efecto de la lactancia materna en la transmisión del VIH. En él se establece claramente y se cuantifica de forma fiable el riesgo de contraer la infección por esta vía, demostrándose una frecuencia acumulativa de transmisión del VIH de un 36,7% a los 2 años en el grupo con lactancia materna frente a un 20,5% en el grupo alimentado con fórmula, siendo atribuible a la leche materna un 16,2%. Esto significa que un 44%, casi la mitad de los infectados, contrajeron la infección a partir de la leche materna.

En el metanálisis publicado por Coutoudis y colaboradores<sup>213</sup> en 2004, en el que se analizan 4.085 niños procedentes de 9 estudios, conociéndose en 539 de ellos el momento de la transmisión, se establece que el 42% de las infecciones se ha adquirido de forma postnatal, con un riesgo acumulativo, al cabo de 18 meses, de un 9,3 % atribuible exclusivamente a la lactancia materna.

Coutoudis y colaboradores<sup>214</sup> publicaron en 1999 un estudio controlado en el que la TV a los 3 meses fue menor en los niños con lactancia materna que en aquellos con lactancia mixta.

## **7.2. Momento y factores asociados a la transmisión del VIH asociada a leche materna**

Se ha intentado determinar en qué períodos de la lactancia existe un mayor riesgo de transmisión del VIH a fin de desarrollar estrategias que permitan recomendar la lactancia materna en aquellos contextos en que los que ésta es fundamental para mejorar la supervivencia de los recién nacidos.

Es conocido que aspectos accidentales como pezones sangrantes o mastitis, así como la presencia de erosiones en la mucosa oral del niño o la presencia de muguet, pueden aumentar la frecuencia de transmisión, pero es necesario entender cuando y porqué se produce la infección.

En el estudio de Nduati<sup>156</sup>, el 63% de las infecciones se produce en las 6 primeras semanas, el 75% en los 6 primeros meses y el 87% en el primer año. Ello indica que la mayor parte de las transmisiones tiene lugar en el período inicial de la lactancia, lo que, en principio, supone un obstáculo para plantear estrategias de

períodos cortos de lactancia en las primeras semanas de vida cuando los beneficios de ésta son máximos.

El riesgo variable de transmisión puede estar condicionado por diferentes factores. Se ha evaluado el riesgo de infección en función de la cantidad de leche ingerida y del tiempo acumulado de lactancia<sup>215</sup>, estimándose que la probabilidad de infección por litro de leche ingerido es de 0,00064, comparable al riesgo de un contacto heterosexual no protegido. La probabilidad de infección por día de lactancia puede ser de 0,00028. El riesgo aumenta en madres con enfermedad avanzada, definida según criterios inmunológicos y virológicos. Cuando el recuento de linfocitos CD4 es menor de 400/mL el riesgo de transmisión se multiplica por 3, tanto por litro de leche ingerido como por día de lactancia. Cuando la carga viral es superior a 43.000 copias /mL el riesgo de transmisión puede ser 4 veces mayor<sup>216</sup>.

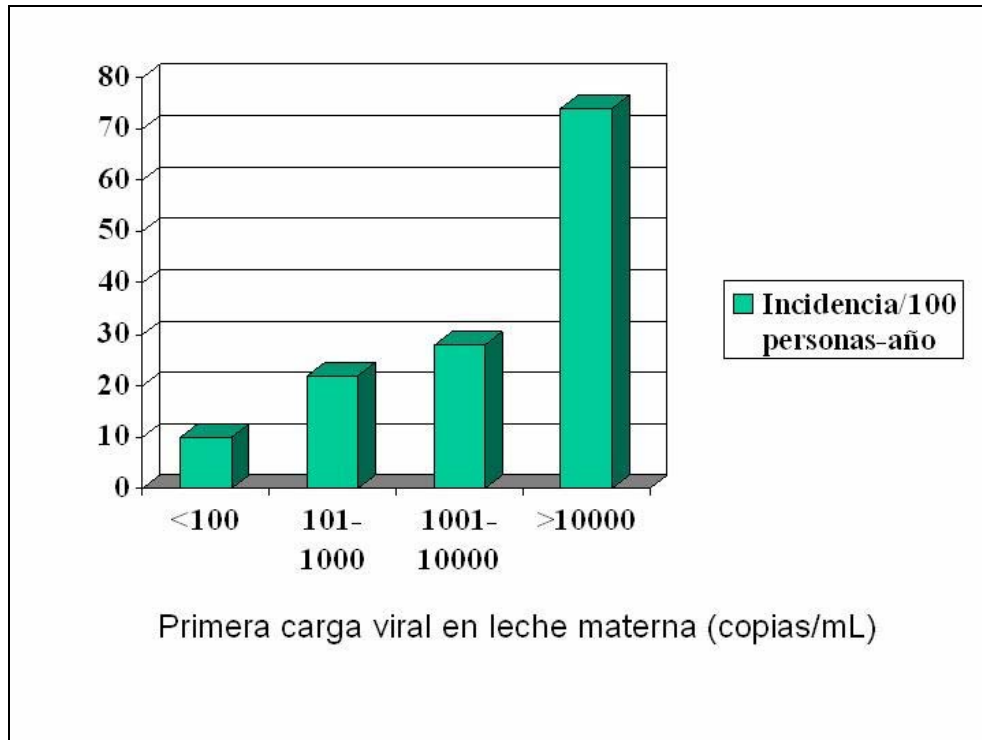
En el metanálisis, el riesgo de transmisión permanece constante durante todo el período de lactancia aunque se excluye el primer mes. En cualquier caso, se demuestra que la infectividad de la leche materna se mantiene durante todo el período de lactancia, por lo que cualquier estrategia que se plantee debe abarcar todo este período.

En la leche materna el VIH se ha detectado tanto en forma libre como asociada a compartimentos celulares. Aunque el papel de la fracción viral asociada a células es todavía poco claro, hay estudios que le atribuyen una gran importancia<sup>217</sup>. Se ha observado, además, que la cantidad de células infectadas por VIH/mL de leche es más elevada en el calostro que en la leche madura<sup>218</sup>.

Rousseau y colaboradores<sup>219</sup> evaluaron las fluctuaciones de CV en la leche materna y su posible relación con la infectividad. Se observa que hay una CV más alta en el calostro que en la leche obtenida el día 14 tras el parto. Asimismo, las madres que han transmitido la infección a sus hijos muestran una CV en la leche globalmente más elevada durante el periodo de lactancia, y puede verse que, según un modelo de riesgos proporcionales de Cox, un incremento de 10 veces en la CV de la primera muestra de leche multiplica por 2 el riesgo de transmisión. Se observa una correlación significativa entre la CV en la leche inicial y la incidencia de infección por 100 personas-año (Figura 3).

Aquellas mujeres con presencia constante del VIH en su leche tienen un mayor riesgo de transmisión del virus que aquellas en las que la presencia viral es intermitente. Las mujeres en las que no se detectó virus en ninguna de las muestras de leche (6 en el estudio de Rousseau) no transmitieron la infección a sus hijos.

Figura 3. CV en la leche materna e incidencia de infección por el VIH



La CV en leche se correlaciona con la CVP. Así, en este amplio estudio controlado se confirma lo que se señalaba en estudios previos: que la mayor presencia del VIH en la leche materna conlleva una mayor tasa de transmisión, sin embargo, no fue posible establecer un umbral a partir del cual el VIH deja de transmitirse. Esta correlación entre la CVP, la CV en la leche y la mayor transmisibilidad del VIH permite diseñar estrategias dirigidas a tratar a la madre con TARGA para disminuir la CV, al menos mientras dura el período de lactancia cuando las circunstancias aconsejen no evitarla. Se están desarrollando algunos estudios prometedores en este sentido, con resultados preliminares aparentemente positivos.

Otra posibilidad es tratar al niño con antirretrovirales mientras dure la lactancia. En Botswana se llevó a cabo un estudio en el que se mantenía la lactancia materna durante 6 meses al tiempo que se administraba zidovudina al niño. Los resultados

fueron descorazonadores, no disminuyó la tasa de infección ni la mortalidad frente al grupo control que fue alimentado con fórmula adaptada.

Otra alternativa es administrar un tratamiento más potente al niño durante la lactancia. Estas estrategias están actualmente en evaluación con aparentes buenos resultados. Los estudios de coste-efectividad para cualquiera de las estrategias de administración de antirretrovirales, tanto a la madre como al niño, son favorables<sup>220</sup>.

## **Conclusiones**

La idoneidad de la lactancia materna como forma de alimentación para el recién nacido está fuera de toda duda, tanto desde el punto de vista nutricional como inmunológico y afectivo. Igualmente está demostrada su neta superioridad frente a formas alternativas de alimentación como las fórmulas adaptadas. Ahora bien, la lactancia materna es una vía de transmisión del VIH con un riesgo directo de transmisión del 10-16 %, y que de forma natural sería responsable de un 42-44 % de las infecciones en el niño en poblaciones con lactancia materna universal.

La transmisión puede darse en cualquier momento de la lactancia. Algunos estudios indican que el riesgo puede ser mayor en las fases iniciales de la lactancia, sin embargo, en otros el riesgo parece mantenerse constante durante todo el tiempo que dura la lactancia. Los factores que se asocian a una mayor transmisión son diversos, demostrándose que algunos de ellos aumentan el riesgo (Tabla 6).

### **Tabla 6. Factores que han demostrado aumentar el riesgo de transmisión del VIH asociado a la lactancia materna**

- **Mayor carga viral plasmática del VIH**
- **Mayor carga viral del VIH en la leche materna**
- **Mayor deterioro inmunológico de la madre**
- **Presencia de mastitis**
- **Lesiones sangrantes en los pezones**

Situaciones como la inmadurez, tanto inmunológica como de la pared intestinal, del recién nacido contribuyen probablemente a aumentar la transmisión. Queda por dilucidar la importancia relativa de la fracción libre y de la fracción celular del VIH en la



leche materna, aunque parece que ambas pueden ser responsables de la transmisión. La presencia de lesiones en la mucosa oral del niño, aunque no ha sido estudiada de forma controlada, puede aumentar el riesgo de transmisión conociendo los mecanismos de transmisión del VIH. En el momento actual, la única estrategia eficaz para eliminar el riesgo de transmisión a través de la lactancia materna es su absoluta sustitución por la alimentación con fórmula adaptada. El riesgo de infección por la ingestión de un litro de leche materna podría ser equiparable al de un contacto heterosexual no protegido.

En la tabla 7 se establecen las condiciones que deben darse para recomendar la sustitución absoluta de la lactancia materna por alimentación con fórmula adaptada.

**Tabla 7. Condiciones que deben darse para recomendar la sustitución absoluta de la lactancia materna por alimentación con fórmula adaptada.**

- **Disponibilidad de fórmula adaptada de forma permanente**
- **Accesibilidad a agua limpia de forma permanente**
- **Capacidad material y humana para implementar esta técnica de alimentación**

Las elementales condiciones descritas en la tabla 5 se dan de forma plena en nuestro medio y en los países de nuestro entorno. Sin embargo, estas condiciones no se dan de forma uniforme en las regiones donde habita la inmensa mayoría de las madres VIH positivas (África subsahariana, Asia, y Centro y Sur de América). No obstante es importante señalar que las poblaciones que habitan en estos continentes no son homogéneas y que cada población deberá analizarse específicamente para poder diseñar estrategias que si bien no eliminen el riesgo, sí puedan disminuirlo.

### **7.3.- Recomendaciones**

- **Las madres con VIH deben abstenerse de forma absoluta de lactar a sus hijos y alimentarlos con fórmula adaptada (Nivel A).**

## 8. CONTROL Y DIAGNÓSTICO DEL NIÑO EXPUESTO AL VIH

---

### 8.1. Introducción

El diagnóstico de infección por el VIH en el recién nacido debe realizarse durante las primeras semanas de vida a fin de iniciar precozmente el TARV. La mayoría de los expertos inician TARGA en el niño diagnosticado durante el primer año de vida, pues a esta edad no existen marcadores pronósticos bien definidos de progresión de la enfermedad, siendo elevado el riesgo de encefalopatía o de infección oportunista.

Las técnicas de laboratorio habitualmente utilizadas para el diagnóstico de la infección por el VIH (ELISA, Western blot e inmunofluorescencia) determinan la presencia de anticuerpos IgG frente a las proteínas virales. Estas técnicas no son útiles en el recién nacido; la presencia de anticuerpos anti-VIH no asegura la infección ya que son anticuerpos transferidos por la madre. Por tanto, la realización de tests virológicos es obligatoria para descartar la infección por el VIH en los recién nacidos<sup>73</sup> y ello requiere disponer de un laboratorio especializado.

Además, las consecuencias potenciales de la exposición intraútero y postnatal a ARVs en el niño no son del todo bien conocidas, obligando a un seguimiento estrecho a corto, medio y largo plazo.

### 8.2. Diagnóstico de la infección por el VIH en el recién nacido y lactante

La determinación del genoma del VIH en células mononucleadas de sangre periférica es considerada la mejor prueba para el diagnóstico de la infección por el VIH debida a TV. Ha de tenerse en cuenta que tendrán que utilizarse *primers* o cebadores que puedan amplificar los distintos subtipos del VIH.

También se ha mostrado útil la determinación del ARN-VIH o carga viral, siendo incluso más precoz que la del ADNcVIH, y permite la identificación de subtipos virales distintos del B.

Dado que al menos la mitad de los niños se infectan en el momento del parto, la determinación del genoma del VIH-1 puede resultar negativa en las primeras 48 horas de vida (cuando resulta positiva indica infección prenatal), por lo que deberá repetirse entre las 2-3 semanas de vida donde la sensibilidad de esta prueba alcanza el 95%.

Los neonatos que reciben TAR combinado requieren de la determinación de ARN-VIH y ADN ya que, a consecuencia de la terapia antirretroviral, la CVP puede resultar negativa.

Con el fin de evitar falsos negativos y de asegurar que nuestro laboratorio puede amplificar el VIH materno, se analizará a la madre conjuntamente con el recién nacido (ADN-VIH). Si el VIH materno no es detectado con la técnica de PCR-ADN, la muestra deberá ser analizada por otros métodos o remitida a un centro de referencia a fin de descartar o confirmar la infección.

Se recomienda realizar una prueba de identificación del genoma del VIH al nacer (antes de las 48 horas de vida, para diferenciar la infección intraútero de la infección intraparto), a las 2 semanas, 6 semanas (2 semanas después de interrumpir la profilaxis), y en ocasiones especiales a los 3-6 meses (ver más adelante). Si las determinaciones del genoma del VIH, realizadas según se ha indicado, resultan negativas podrá informarse a la familia que la infección por el VIH se ha descartado.

### **8.3. Tests virológicos para el diagnóstico de infección por el VIH en niños**

#### **8.3.1. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

Esta es la técnica diagnóstica más rápida y fácil, que siempre deberá realizarse en laboratorios validados. Consiste en detectar en la sangre del niño una pequeña fracción del núcleo del VIH. Mediante el empleo de la PCR se pueden detectar secuencias genómicas del ARN del virus circulante y ADN-proviral en los linfocitos de sangre periférica. Existen dos técnicas diagnósticas:

- **PCR-ARN:** Detecta el ARN del VIH en el plasma y refleja directamente el grado de replicación viral. Parece que, para el diagnóstico precoz de los hijos de madres infectadas, puede ser tan sensible como el ADN-proviral. Durante la primera semana de vida presenta una sensibilidad del 25-40%, aumentando hasta el 90-100% a la edad de 2-3 meses<sup>221</sup>. Se ha demostrado una especificidad similar al test realizado con PCR-ADN en viremias de VIH-ARN inferiores a 10.000 copias/ml, pero este aspecto debe ser interpretado con precaución.

Es la técnica que se utiliza para el seguimiento virológico y la respuesta a terapia en pacientes infectados.

- **PCR-ADN:** Detecta el ADN-proviral del VIH y es el testimonio irrefutable de la infección, pues demuestra que el VIH se ha incorporado de modo permanente al genoma del linfocito del niño. Un metanálisis reciente<sup>222</sup>, realizado en 271 niños

infectados, demuestra que el 38% de ellos presentó PCR-ADN positiva en las primeras 48 horas, manteniéndose con igual sensibilidad durante la primera semana de vida. Durante la segunda semana, se observa un incremento rápido hasta el 93% de positividad en el día 14. A los 28 días la sensibilidad se sitúa en el 96% y la especificidad en el 99%. Sin embargo, esta técnica tiene dos inconvenientes: a) no está comercializada y b) se han descrito falsos negativos por su menor sensibilidad para detectar infecciones por subtipos del VIH no B.

En los niños infectados con serotipos de VIH no habituales en nuestro medio el diagnóstico mediante los tests virológicos convencionales puede ser difícil, obteniéndose resultados inicialmente negativos. Por ello, en hijos de madres de origen asiático o africano con subtipos no-B de VIH, particularmente los casos del grupo O, si los tests convencionales son negativos, debería utilizarse un test de PCR-ARN de especial sensibilidad para estos serotipos (Amplicor, Nuclisens, Quantiplex)<sup>223, 224, 225, 226</sup>. Los niños que resultan negativos en los tests virológicos con serotipos no B del VIH, deben ser seguidos estrechamente hasta descartar definitivamente la infección.

### **8.3.2. Cultivo del VIH**

El aislamiento del VIH, habitualmente, se realiza a partir de células mononucleares del niño. La demostración de la existencia de virus en cultivos celulares puede realizarse por:

- Determinación de la actividad de retrotranscriptasa en el sobrenadante del cultivo.
- Detección de antígeno p24 en el sobrenadante o en las propias células, mediante anticuerpos monoclonales.
- Observación directa del efecto citopático del VIH en las células del niño. Es posiblemente la técnica más específica y su sensibilidad es similar a la PCR-ADN<sup>227</sup>. Es una técnica compleja, cara y el resultado se demora en 2-4 semanas. Su principal aplicación es la caracterización biológica de las cepas del VIH.

### **8.3.3. Antigenemia p24.**

Detecta los antígenos del VIH en plasma, siendo el más habitual el p24. La determinación exclusivamente del Ag p24, no se recomienda para excluir la infección por VIH en lactantes ya que con frecuencia produce falsos positivos<sup>228</sup>. La

determinación de Ag p24, mediante la técnica de disociación por inmunocomplejos, es mucho más específica, pero su sensibilidad sigue siendo menor que las de los tests virológicos con PCR y por tanto no se recomienda para el diagnóstico del recién nacido.

#### **8.3.4. Otras pruebas**

**Serología para VIH:** sólo se aconseja su realización en todos los niños a partir de los 12-18 meses para confirmar, en dos controles, la desaparición de los anticuerpos transferidos por la madre, descartando definitivamente la infección en el niño. La persistencia de anticuerpos anti VIH positivos en mayores de 18 meses, indica infección por VIH<sup>229</sup>. En los niños en los que se dispone de pruebas virológicas previas negativas un control de anticuerpos es suficiente.

**Subpoblaciones linfocitarias:** se recomienda sólo en los casos de alto riesgo de TV, ya que se precisa un gran volumen de sangre. Esta prueba se realizará inmediatamente en caso de una PCR positiva al VIH.

#### **8.3.5. Situaciones especiales**

No se conocen bien los valores de sensibilidad de la PCR en los casos en los que al recién nacido se le administra terapia con tres fármacos antirretrovirales desde el periodo neonatal<sup>230</sup>. La elevada presión antirretroviral podría hacer indetectable el virus en los primeros meses, por lo que debe realizarse un seguimiento especial, siendo especialmente importante la realización de al menos 4 controles de PCR a VIH aprovechando las extracciones: a las 48 horas, 2 y 6 semanas de vida, y una cuarta entre los 3 y 6 meses de vida.

Si una PCR del VIH resulta positiva debe consultarse con un especialista en VIH pediátrico para la ampliación del estudio e inicio de TARGA.

Se recomienda el despistaje de la infección (serología VIH) en la pareja y otros hijos si los hubiese, independientemente de la edad de éstos, ya que la infección puede permanecer asintomática durante años, en algunos casos incluso hasta la adolescencia.

## **8.4. Otras actuaciones diagnósticas en el periodo neonatal**

### **8.4.1. Co-Infecciones**

#### **8.4.1.1. Hepatitis B y C**

Debe revisarse minuciosamente el historial médico de la madre, con atención especial a las serologías practicadas durante el embarazo. En caso de positividad para el Ag Hbs, se actuará en el neonato como se refleja más adelante en el apartado de inmunizaciones.

En cuanto al VHC, si la madre es seronegativa y hay riesgo de adquisición del VHC durante la gestación se realizará al niño PCR de VHC y serología al año de vida. En caso de que la madre esté infectada por el VHC, no es necesario realizar serología hasta pasados los 12 meses de vida. Se recomienda la realización de PCR de VHC en el nacimiento y en las ocasiones que se extraiga sangre para PCR de VIH.

En caso de que la madre y/o otros convivientes sean positivos para uno de estos virus, se darán los consejos higiénicos básicos para la prevención de su contagio.

#### **8.4.1.2. Infecciones del grupo TORCH**

En todos estos neonatos se debe realizar, independientemente de la historia materna, una serología de todo el grupo TORCH (toxoplasma, sífilis, rubéola, citomegalovirus, herpes), preferiblemente durante la primera semana de vida, en paralelo con la madre. También se recomienda la detección de CMV en orina (shell-vial o PCR-TR ).

### **8.4.2. Patología no infecciosa: drogas de abuso**

En el caso de antecedentes maternos de consumo de drogas, se recogerá orina del recién nacido para la detección de las principales drogas de abuso, fundamentalmente heroína, cocaína, cannabis, metadona y barbitúricos.

## **8.5. Control y monitorización de la toxicidad del TARV**

A pesar de que en los últimos años la utilización de terapia combinada en gestantes infectadas ha ido en aumento, disponemos de poca información sobre el efecto teratogénico de estos fármacos. Todos los antirretrovirales están clasificados dentro de las categorías B y C, salvo efavirenz que ha sido considerado dentro de la categoría D. El número de malformaciones no parece incrementado en los niños

expuestos a antirretrovirales, según la información de los registros actuales. Tampoco se ha establecido el posible efecto carcinogénico de los mismos a largo plazo ya que probablemente no ha transcurrido el tiempo suficiente, sólo 11 años desde la utilización de zidovudina.

La anemia y neutropenia son manifestaciones relativamente frecuentes en los niños expuestos a la zidovudina como manifestación de toxicidad medular a la misma<sup>170</sup>.

La toxicidad mitocondrial en los lactantes expuestos a antirretrovirales ha sido ampliamente debatida tras la descripción de dos muertes por encefalopatía mitocondrial en Francia. La mayoría de análogos de los nucleósidos pueden alterar el ADN-mitocondrial y condicionar la patología en el lactante. La determinación del ácido láctico puede poner en evidencia una alteración de las mitocondrias, aún cuando la hiperlactacidemia suele ser asintomática y reversible. Es importante realizar un estrecho seguimiento de los recién nacidos y los lactantes y poder identificar de forma precoz alteraciones clínicas que puedan ser secundarias a la disfunción mitocondrial, y sólo en estos casos realizar un estudio metabólico. Debido a las dificultades de la técnica y a la difícil interpretación de los resultados, no se recomienda la determinación sistemática del ácido láctico en los niños expuestos.

### **8.5.1. Seguimiento a medio-largo plazo**

No existen datos suficientes sobre la toxicidad a largo plazo de la exposición intraútero a los antirretrovirales habitualmente utilizados. Sin embargo, no parece que haya una mayor incidencia de malformaciones congénitas o neoplasias en estos niños. Los datos de seguimiento durante 6 años de los niños incluidos en el protocolo ACTG 076 no ofrecen diferencias en los parámetros inmunológicos, neurológicos o de crecimiento entre los niños expuestos y los no expuestos<sup>169</sup>. De todos modos, aunque no existe una recomendación oficial generalizada, mientras no se realicen estudios al respecto, podría estar indicado el seguimiento clínico de los niños expuestos a TARGA durante varios años: durante el embarazo, anualmente en los 5 primeros años de vida y después a los 7, 10, 14 y 18 años. Actualmente hay un estudio en marcha en Estados Unidos (PACTG 219) cuyo objetivo es evaluar a largo plazo la evolución de estos niños.

Por otro lado, en todo niño no infectado expuesto intraútero con retraso madurativo y/o fallo de crecimiento o ante anomalías cardíacas estructurales o

funcionales, debe investigarse una posible disfunción de origen mitocondrial secundario a la exposición previa.

## **8.6. Actuaciones preventivas**

### **8.6.1. Inmunizaciones**

Se recomienda seguir el calendario vacunal infantil de primovacunas actualmente recomendado en nuestro medio.

Existe una excepción: el recién nacido hijo de madre con Ag HBs (+). En este caso se recomienda seguir el esquema vacunal a los 0, 1 y 6 meses, además de administrar una inmunoglobulina específica anti-hepatitis B en las primeras 72 horas de vida, preferiblemente dentro de las primeras 6-12 horas. Igualmente, se recomienda realizar una serología tras la segunda dosis vacunal, repitiendo la dosis si se observa una respuesta serológica pobre.

### **8.6.2. Profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci***

Trimetoprim-sulfametoxazol: 5-10 mg/kg/día de Trimetopim (en 1-2 dosis), 3 días a la semana (consecutivos o alternos).

- Recomendado a partir de las 4 semanas de vida en aquellos casos en los que no se haya podido descartar la infección por el VIH. Actualmente, es necesario sólo en situaciones excepcionales.
- Si se confirma la infección en el niño, debe administrarse al menos hasta los 12 meses de vida y suspender tras lograr la recuperación inmune.

### **8.6.3. Profilaxis de la tuberculosis**

- Es importante tener información acerca del estatus para la TBC tanto de la madre como de los convivientes. Si alguno de éstos presenta la enfermedad, el niño debe ser separado de esa persona hasta que ésta se considere no bacilífera. Si el niño ha tenido contacto con alguien con TBC, se recomienda realizar intradermorreacción con PPD, radiografía de tórax, e iniciar quimioprofilaxis primaria con isoniacida una vez descartada la enfermedad tuberculosa.
- La vacuna con BCG está contraindicada en niños infectados o expuestos al VIH.

## **8.7 Apoyo social y psicológico**



Durante la atención del recién nacido hijo de madre VIH se producen situaciones que comportan una importante carga emocional para las familias y problemas de índole social que pueden dificultar el control y seguimiento de los pacientes. Es importante detectar estas necesidades y colaborar con los profesionales adecuados para su resolución.

Es importante la evaluación del estado psicológico y la capacidad de compromiso de la madre y su pareja. La labor del pediatra, junto con la ayuda de los asistentes sociales, es fundamental para garantizar un cumplimiento terapéutico estricto durante las primeras 4 semanas de vida, así como para el seguimiento y la realización de los controles clínicos.

Las situaciones más delicadas se dan en las personas inmigrantes, en las que se sospecha o constata consumo de drogas y en las madres adolescentes. En todos estos casos, debe informarse a los asistentes sociales, desde el mismo hospital, en los primeros días de vida del recién nacido.

La infección por el VIH no es una razón para la exclusión del niño de la guardería, por lo que, en caso de necesidad, el pediatra realizará un informe en el que figure claramente que el niño no presenta ningún motivo que le impida asistir a la misma.

### **8.8.- Recomendaciones**

- **Para el diagnóstico definitivo de la infección por el VIH en hijo de madre infectada, se requieren dos tests virológicos positivos de dos muestras distintas de sangre del niño. (Nivel B)**
- **Realizar el primer test en las 24-48 horas de vida, el segundo antes a las 2-3 semanas de vida y el tercer test a las 6-12 semanas de vida.(Nivel B).**
- **Para el diagnóstico definitivo del niño no infectado, en el primer año de vida, se requieren tres tests virológicos negativos, al menos uno de ellos realizado a las 6-12 semanas de vida. (Nivel B)**
- **En los casos con riesgo aumentado de transmisión de la infección por VIH (es decir, aquellos neonatos que reciben tres antirretrovirales) se realizará PCR de VIH a las 48 horas, 2 y 6 semanas, y una cuarta entre los 3 y 6 meses de vida. ( Nivel B)**

- **En los hijos de madre con posible infección por serotipos del VIH no-B se utilizarán tests virológicos específicos. (Nivel C)**
- **El niño mayor de 18 meses deberá presentar dos determinaciones, con un mes de separación, con anticuerpos anti-VIH negativos. En los niños en los que se dispone de pruebas virológicas previas negativas un control de anticuerpos es suficiente. (Nivel B)**

## 9. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS Y SITUACIONES CONCRETAS. ALGORITMOS DE MANEJO Y TRATAMIENTO.

### 9.1. Mujer gestante con infección por el VIH conocida y sin TAR previo

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
<p><b>Si CVP indetectable (&lt;1.000 copias/ml):</b> AZT profiláctico a partir la semana 14 de gestación*</p>	<p>Si parto antes de 34-35 cesárea electiva Tener una determinación de CVP en semanas 32-36.</p>	<p>Siempre AZT en las primeras 8 horas postparto, a 2mg/Kg/6h., durante 4 sem. (1cc:10 mg).***</p>	<p>Si la mujer está en desacuerdo con el tratamiento propuesto, por su trascendencia, debe ser recogido en la historia clínica.</p>
<p><b>Si CVP detectable:</b> AZT + 3TC** + IP ó AZT + 3TC** + NVP (esta última pauta solo en mujeres con CD4 &lt;250/microL. Inicio preferentemente a partir de las semanas 14</p>	<p><b>Mantener TARGA</b> AZT i.v. 2mg/Kg a pasar en 1h en bolo al inicio del parto y luego 1mg/Kg/hora hasta pinzar el cordón.</p> <p><b>Cesárea electiva en semana 37-38:</b> Recomendada si CVP cercana al parto &gt; 1000 copias/ml Considerar si CVP &lt; 1000 copia/ml, pero detectable Se iniciará perfusión de AZT i.v. un mínimo de 2 horas antes de la cesárea.</p>		<p>Deben evitarse EFV, ddC y la combinación d4T + ddl (contraindicados) y aquellos fármacos con los que no existe experiencia, o ésta es muy limitada (TDF, ATV/r, FPV/r, TPV/r, enfuvirtide).</p> <p>Se elegirán los fármacos con los que haya mayor experiencia.</p> <p>Tras el parto se podrá retirar el TARV a la madre si no existe indicación de tratamiento para la madre, teniendo en cuenta la vida media de los fármacos para no hacer mono o biterapia encubierta. En caso de que la madre precisara seguir con TARV, éste se adaptara a su nueva situación (ver texto y Recomendaciones de TARV de GESIDA/PNS).</p>

Abreviaturas: CVP: carga viral plasmática, AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; IP: Inhibidor de proteasa; NVP: nevirapina; EFV: efavirenz; ddC: zalcitabina; d4T: estavudina; ddl: didanosina; TDF: tenofovir; ATV: atazanavir; r: ritonavir a dosis bajas como potenciador; FPV: fosamprenavir; TPV: tipranavir; TARV: tratamiento antirretroviral.

\*Antes de iniciar monoterapia con AZT, debe asegurarse que la CV indetectable es real (no se trata de un error de laboratorio ni de un subtipo diferente de virus).

\*\*Si por cualquier razón no se puede utilizar 3TC, ddl es una alternativa razonable.

\*\*\* Recién nacido: En caso de no poder utilizar la vía oral, la dosis i.v. es de 1.5 mg/Kg/6h. En prematuros de  $\leq$  34 semanas de edad gestacional: dosis 1.5 mg/Kg/12h. desde el nacimiento hasta 2 semanas, con incremento posterior a 2 mg/kg/8h entre la semana 2 y 6 por vía oral. Dosis i.v.: 2/3 de la dosis oral.

## 9.2. Mujer gestante con infección por el VIH conocida y con TAR previo

Gestación	Parto	Recién Nacido	Comentarios
<p><b>Con CVP indetectable</b>  <b>1.TARV incluyendo AZT:</b>  Mantener mismo tratamiento (siempre que no haya fármacos teratogénicos o de elevada toxicidad)</p> <p><b>2. TARV no incluyendo AZT:</b>  Si no hay resistencia (o sospecha de la misma) ó toxicidad por AZT, considerar el cambio de un ITIN/t por AZT, dada la amplia experiencia con su uso y su eficacia. En cualquier caso, sustituir siempre aquellos fármacos teratogénicos o de elevada toxicidad y, en la medida de lo posible, aquellos fármacos con los que se tiene poca experiencia (ver última columna).</p>	<p>Tener una determinación de CVP en semanas 32-36</p> <p><b>Siempre AZT</b> i.v. 2mg/Kg en bolo a pasar en una hora al inicio del parto y luego 1mg/Kg/hora hasta pinzar el cordón.</p> <p><b>Cesárea electiva en semana 37-38:</b>  Recomendada si CVP cercana al parto &gt; 1000 copias/ml. Considerar si CVP &lt; 1000 copia/ml, pero detectable  Se iniciará perfusión de AZT i.v. un mínimo de 2 horas antes de la cesárea.</p>	<p><b>Madre con CVP indetectable</b></p> <p>Siempre AZT en las primeras 8 horas postparto, a 2mg/Kg/6h., durante 4 sem. (1cc:10 mg).*</p> <p><b>Madre con CVP &gt; 1000 cop/ mL a pesar del TAR se aconsejará triple terapia en el niño</b>  <b>AZT</b> en las primeras 8 horas postparto, a 2mg/Kg/6h., durante 4 semanas  <b>3TC</b> en las primeras 12 horas; 2 mg/kg/12 horas durante 4 semanas  En caso de factores de riesgo de transmisión (prematuridad, bolsa rota de más de 4 horas, infecciones del tracto genital o sangrado): añadir NVP en las primeras 12 h y a las 48-72 horas. Se valorará continuar NVP a dosis de 4 mg/kg una vez al día desde el 5º día hasta los 14 días de vida</p>	<p>Los datos de seguridad de antirretrovirales son limitados en el primer trimestre de la gestación. Deben evitarse EFV, ddC (contraindicados); la combinación d4T + ddl (si existen otras alternativas) y, en lo posible, aquellos fármacos con los que no existe experiencia, o ésta es muy limitada (TDF, ATV/r, FPV/r, TPV/r, enfuvirtide).</p> <p>Si se puede, se elegirán los fármacos con los que haya mayor experiencia.</p> <p>Si NVP forma parte del TARV en curso no hay necesidad de cambiarlo independientemente de los CD4 de la mujer.</p> <p>Indicado estudio de resistencias para una mejor selección de los fármacos.</p>
<p><b>Con CVP detectable</b>  Utilizar nuevo régimen con tres o cuatro fármacos, en función de la historia previa de TARV, resistencias y la seguridad de los fármacos en la gestación, con el objetivo de conseguir CV indetectable, al menos en el último trimestre.</p>			

Abreviaturas: TARV: tratamiento antirretroviral; AZT: zidovudina; CVP: carga viral plasmática; ITIN/t: inhibidor de transcriptasa inversa nucleósido o nucleótido; EFV: efavirenz; ddC: zalcitabina; d4T: estavudina; ddl: didanosina; TDF: tenofovir; ATV: atazanavir; r: ritonavir a dosis bajas como potenciador; FPV: fosamprenavir; TPV: tipranavir; NVP: nevirapina.

\* Recién nacido: En caso de no poder utilizar la vía oral, la dosis i.v. es de 1.5 mg/Kg/6h. En prematuros de  $\leq$  34 semanas de edad gestacional: dosis 1.5 mg/Kg/12h. desde el nacimiento hasta 2 semanas, con incremento posterior a 2 mg/kg/8h entre la semanas 2 y 6 por vía oral. Dosis i.v.: 2/3 de la dosis oral.

### 9.3. Mujer gestante que conoce su infección por el VIH muy cerca del parto

Esta situación supone un fracaso en la detección precoz.

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
<p><b>Final de la gestación:</b> TARV incluyendo AZT + 3TC + tercer componente (IP ó NVP), considerando el paso placentario limitado de los IP y la potencial toxicidad de NVP (ver texto).</p>	<p><b>Siempre AZT IV.</b> 2mg/Kg en bolo a pasar en 1 hora al inicio del parto y luego 1mg/Kg hora hasta pinzar el cordón.</p> <p>Si CVP materna &gt;1000 copias/ml ó desconocida: Cesárea electiva a las 37-38 semanas. Se iniciará perfusión de AZT i.v un mínimo de 2 horas antes de la cesárea.</p>	<p>Siempre AZT en las primeras 8 horas postparto, a 2mg/Kg/6h., durante 4 semanas (1cc:10 mg).*</p> <p>Siempre 3TC en las primeras 12 horas; 2 mg/kg/12 horas durante 4 semanas (1cc:10 mg)**.</p> <p>En caso de factores de riesgo de transmisión (prematuridad, bolsa rota de más de 4 horas, infecciones del tracto genital o sangrado): añadir NVP en las primeras 12 h y a las 48-72 horas. Se valorará continuar NVP a dosis de 4 mg/kg una vez al día desde el 5º día hasta 14 días de vida</p>	<p>Puede no disponerse de ninguna determinación de CVP.</p> <p>Tras el parto se mantendrá o retirará el TARV a la madre en función de su situación inmunoviológica. Tener en cuenta la vida media de los fármacos para no hacer mono o biterapia encubierta y poder generar resistencias.</p>
<p><b>En el momento del parto:</b> no hay tiempo para TARV</p>	<p><b>INDICACION ABSOLUTA de CESAREA ELECTIVA</b></p> <p>Siempre AZT IV. 2mg/Kg en bolo a pasar en 1 hora al inicio del parto y luego 1mg/Kg/ hora hasta pinzar el cordón.</p> <p>Si es posible, administrar a la madre AZT + 3TC + NVP, que se seguirá tras el parto, ajustando el TARV en función de los CD4 de la madre obtenidos en el periparto, retirando el TARV de forma escalonada, para evitar resistencias (ver texto), caso de no existir indicación de TARV en la madre.</p>	<p>Ver comentarios en la columna de parto para la actitud a seguir con el TARV de la madre tras el parto.</p>	

Abreviaturas: TARV: tratamiento antirretroviral; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; IP: Inhibidor de proteasa; NVP: nevirapina; CVP: carga viral plasmática.

\*Recién nacido: En caso de no poder utilizar la vía oral, la dosis i.v. es de 1.5 mg/Kg/6h. En prematuros de  $\leq 34$  semanas de edad gestacional: dosis 1.5 mg/Kg/12h. desde el nacimiento hasta 2 semanas, con incremento posterior a 2 mg/kg/8h entre la semana 2 y 6 por vía oral. Dosis i.v.: 2/3 de la dosis oral.

\*\* Se valorará la retirada de 3TC y nevirapina a partir de los 15 días si las pruebas diagnósticas del VIH han resultado negativas al nacimiento y a los 15 días. Sin embargo, la validez diagnóstica de la PCR-ARN o PCR-ADN a los 15 días es desconocida cuando se administra terapia combinada al recién nacido.

#### 9.4. Mujer gestante con infección por VIH no conocida ni en la gestación ni en el parto

Esta situación supone el mayor fracaso en la prevención de la transmisión vertical. A toda mujer gestante se le debe realizar una determinación de VIH durante el embarazo, y, en su defecto, en el parto o en el postparto inmediato.

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
		<p>Siempre AZT en las primeras 8 horas postparto, a 2mg/Kg/6h, durante 4 semanas (1cc:10 mg).*</p> <p>Siempre 3TC en las primeras 12 horas postparto a 2 mg/kg cada 12 horas durante 4 semanas (1cc:10 mg)**</p> <p><u>Identificación del recién nacido antes de las 48 horas</u> Se asociará NVP dosis de 2 mg/kg en las 12 primeras horas, y a las 48-72 horas. Habitualmente se continuará NVP a partir del 5º día con una dosis de 4 mg/kg una vez al día hasta completar 2 semanas** (1cc:10 mg).</p> <p><u>Identificación del recién nacido después de las 48 horas</u> Se asociará NVP a las 48-72 horas, o lo antes posible, y se continuará a partir del 5º día con una dosis de 4 mg/kg una vez al día hasta completar 2 semanas** (1cc:10 mg).</p>	<p>Aunque la dosis de 3TC y NVP son desconocidas en los prematuros, parece justificado utilizar la misma dosis que en el niño a término en situaciones de riesgo de transmisión vertical.</p> <p>Se debe estudiar a la madre y valorar la necesidad o no de TARV. En cualquier caso se orientará su seguimiento en una unidad especializada.</p>

Abreviaturas: AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; NVP: nevirapina; TARV: tratamiento antirretroviral.

\*Recién nacido: En caso de no poder utilizar la vía oral, la dosis i.v. es de 1.5 mg/Kg/6h. En prematuros de  $\leq 34$  semanas de edad gestacional: dosis 1.5 mg/Kg/12h. desde el nacimiento hasta 2 semanas, con incremento posterior a 2 mg/kg/8h entre la semanas 2 y 6 por vía oral. Dosis i.v.: 2/3 de la dosis oral.

\*\* Se valorará la retirada de 3TC y nevirapina a partir de los 15 días si las pruebas diagnósticas del VIH han resultado negativas al nacimiento y a los 15 días. Sin embargo, la validez diagnóstica de la PCR-ARN o PCR-ADN a los 15 días es desconocida cuando se administra terapia combinada al recién nacido.

#### 9.5. Consideraciones especiales en el niño expuesto al VIH

El TARV durante el embarazo ha demostrado ser la medida más eficaz de prevención de la transmisión TV del VIH. Sin embargo, la exposición a los fármacos antirretrovirales, no exentos de toxicidad, determina que los recién nacidos y los lactantes deban ser controlados exhaustivamente durante los primeros años de vida.

La profilaxis de la TV incluye tres periodos: prenatal, perinatal y postnatal. El tratamiento que deberá realizar el recién nacido expuesto al VIH (profilaxis post-natal)

vendrá determinado por el riesgo materno de transmisión del VIH (situación clínica, CVP y estado de inmunosupresión), por el tratamiento realizado durante el embarazo y por las características del parto.

***Consideraciones:***

- La lactancia materna esta contraindicada en todos los recién nacidos expuestos al VIH, o en los que se desconozca la situación materna frente a esta infección y hasta que pueda ser descartada.
- Todo recién nacido expuesto al VIH deberá ser controlado por un equipo asistencial con experiencia en el seguimiento y atención de niños infectados por el VIH. El centro dispondrá de pruebas para el diagnóstico de la infección del VIH (determinación del genoma del VIH por PCR). En su defecto, el pediatra responsable contará con el asesoramiento de un centro de referencia para esta patología.
- La profilaxis post-exposición durante el periodo neonatal se realiza fundamentalmente con zidovudina. No obstante, en aquellas circunstancias en las que el riesgo de transmisión vertical del VIH es elevado puede utilizarse terapia combinada.

**9.6.1. Profilaxis con ZDV**

Es el tratamiento recomendado en todos los neonatos cuyas madres:

- Tienen un riesgo bajo de transmitir el VIH y han recibido por ello monoterapia con ZDV, habiendo dado a luz por cesárea electiva.
- Han realizado TARGA con control de la replicación viral en el momento del parto.

***Aspectos a tener en cuenta sobre el tratamiento con ZDV en los recién nacidos:***

- Dosis: 2 mg/Kg de zidovudina cada 6h, o 4 mg/Kg (solución oral, 10 mg/ml) cada /12 horas. Si el niño no tolera la vía oral, la dosis de ZDV por vía intravenosa es de 1,5 mg/mg/Kg cada 6 horas.
- Inicio: lo antes posible, entre las 6 y 12 horas de vida, y siempre antes de las 48 horas.

- Duración: la pauta de tratamiento establecida en el PACTG 076 es de 6 semanas. No obstante, en la actualidad hay información de igual eficacia con pautas más cortas<sup>231,232</sup>. La recomendación actual sería de 4 semanas con el fin de minimizar la toxicidad de la ZDV.
- Otras consideraciones: las dosis en prematuros (edad gestacional inferior a 37 semanas) deben ajustarse 2 mg/Kg de ZDV oral o 1,5 mg/Kg intravenosa, cada 12 horas, aumentando la dosis a 2 mg/Kg (oral) cada 8 horas a las dos semanas de vida si la edad gestacional es superior o igual a 30 semanas. En prematuros extremos (EG<30 semanas) se mantendrá el intervalo de dosificación cada 12 horas durante las primeras 4 semanas.

En los niños expuestos prenatalmente a estavudina, puede plantearse la necesidad de no utilizar zidovudina, debido al metabolismo competitivo entre ambos fármacos. La dosis neonatal de estavudina es de 0,5 mg/Kg/12 horas. En tales circunstancias aún cuando no se han descrito problemas podría utilizarse este mismo fármaco u otro de los que existe dosis establecida en el periodo neonatal (lamivudina, nevirapina, didanosina)<sup>b</sup>.

### 9.5.2. Profilaxis con combinación de fármacos

En la actualidad la prevención de la TV del VIH tiene como objetivo erradicar esta vía de infección. La profilaxis de la TV del VIH es considerada el mayor éxito en el control de la epidemia mundial del sida. No obstante el riesgo de transmisión del VIH en madres no identificadas, que no han recibido TARV o que a pesar de estar en tratamiento no han conseguido suprimir la replicación viral, es elevado.

En gestantes infectadas con CVP <1000 copias de RNA-VIH en ausencia de tratamiento el riesgo de infección para el recién nacido sin profilaxis es del 9%<sup>80</sup>. Por otro lado, el riesgo de infección por el VIH en los recién nacidos expuestos, cuyas madres no realizaron tratamiento, y que realizaron profilaxis con monoterapia (zidovudina) antes de las 48 horas de vida, fue del 9,3% (IC 95%, 4,1-17,5%)<sup>233</sup>, trescientas veces superior al riesgo de infección tras exposición accidental a este virus, para la que se recomienda tratamiento combinado.

---

<sup>b</sup> En nuestro medio todos los niños cuyas madres recibieron estavudina durante el embarazo (situación cada vez menos frecuente, ya que es un fármaco no recomendado durante la gestación si existen otras posibilidades), han realizado profilaxis con ZDV sin objetivarse problemas.



Por ello cuando el riesgo de transmisión del VIH es alto o no puede establecerse, por carecer de información de la madre, la mayoría de expertos recomiendan pautas de tratamiento combinado, con el fin de minimizar el riesgo de infección post-exposición del recién nacido. Es importante, sin embargo, constatar que no se dispone de ningún estudio que avale el tratamiento combinado en estas circunstancias, fuera de pautas cortas que contemplan tratamientos con biterapia (zidovudina+nevirapina, zidovudina+lamivudina), que demuestran ser superiores a la monoterapia<sup>234,235</sup>.

Se considerará el tratamiento combinado en las siguientes situaciones:

- Recién nacidos hijos de madres infectadas por el VIH identificadas en el post-parto o que no han realizado profilaxis con zidovudina o tratamiento de la infección por el VIH.
- Parto de riesgo (parto vaginal con rotura prolongada de membranas y sangrado, especialmente si la madre está inmunodeprimida con  $CD4 < 200/mm^3$ ).
- Parto prematuro cuando se desconozca la CVP de la madre o cuando la duración del tratamiento y/o profilaxis sea inferior a 2 semanas (situación en la que no se ha podido comprobar que la carga viral ha disminuido por debajo de 1.000 copias/ml o presumiblemente no ha sido controlada).
- Madre infectada en tratamiento sin supresión de la replicación viral (CVP superior a 1.000 copias/ml RNA-VIH).

### **Fármacos**

En estas situaciones la profilaxis post-exposición contemplará la utilización de más de alguno de los siguientes fármacos:

- Zidovudina: iniciar precozmente antes de las 12 horas, idealmente a las 6 horas de vida.
- Lamivudina: administrar asociada a zidovudina a dosis de 2 mg/Kg/12 horas por vía oral ( solución, 10 mg/ml)
- Nevirapina: si la madre no ha recibido este fármaco durante el parto, se administrará una primera dosis de 2 mg/Kg ( solución, 10 mg en 1 ml) dentro de las primeras 12 horas de vida y una segunda dosis a las 72 horas de vida. Si la madre recibió nevirapina durante el parto, el recién nacido tendrá niveles de nevirapina durante las primeras 72 horas de vida, motivo por el cual se administrará una única dosis del fármaco a las 48-72 horas.

- **Pauta**

En los casos descritos la pauta recomendada es la siguiente:

- Primera semana: Se administrará nevirapina a 2 mg/Kg/día iniciando la primera dosis lo antes posible, a poder ser en las primeras 12 horas de vida. A partir del 5 día se administrará a 4 mg/ Kg/día
- Segunda semana: se proseguirá con una dosis de 4 mg/Kg/día del día 8 al 14 inclusive, interrumpiendo el tratamiento si se dispone de una prueba de biología molecular del neonato negativa para el VIH (carga viral y/o ADN-VIH).
- Una vez interrumpido el tratamiento con nevirapina, deberá mantenerse la ZDV y lamivudina durante 15 días, puesto que los niveles de nevirapina pueden detectarse hasta al menos 14 días después de ser interrumpida su administración.

#### **Duración**

La profilaxis se mantendrá durante las primeras 4 semanas de vida, las dos primeras con: ZDV+lamivudina+nevirapina, y las dos últimas semanas con ZDV+lamivudina. Es importante realizar una determinación del genoma del VIH (ADN o ARN) en las primeras 48 horas de vida, repetir esta misma prueba a las 2 semanas, y disponer del resultado de la misma en 24-72 horas, con el fin de determinar la necesidad de mantener el tratamiento. Si el resultado del primer y segundo control es negativo, podrá interrumpirse la administración de nevirapina.

#### **9.5.3. Otras pautas**

Se aplicarán en los casos que la madre haya recibido tratamiento antirretroviral y presente CVP detectable en el momento del parto, con elevada probabilidad de resistencias a los fármacos recibidos. Deberá evaluarse la posibilidad de iniciar profilaxis post-natal con una pauta individualizada si disponemos de un estudio de resistencias que muestre mutaciones asociadas a resistencia a ZDV, lamivudina o nevirapina.

Se recomiendan las siguientes dosis durante el período neonatal:

Didanosina (DDI): 50 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas.

Estavudina (D4T): 0,5 mg/Kg cada 12 horas.

Nelfinavir (PACTG 353): 40 mg/Kg cada 12 horas.

## **9.6. Planificación Familiar**

Aunque la fertilidad puede estar reducida en las mujeres infectadas por VIH, especialmente en casos de pacientes con bajo índice de masa corporal, sida, enfermedades oportunistas como la tuberculosis, o que consumen drogas<sup>236</sup>, este colectivo de pacientes deben utilizar sistemas contraceptivos eficaces. En el estudio francés SEROCO se ha observado que el 20% de las pacientes infectadas por el VIH no utilizan ningún método anticonceptivo, el 24% quedan gestantes y el 63% de las concepciones terminan en aborto<sup>237</sup>. Sin embargo, existen pocos estudios sobre los métodos anticonceptivos más adecuados para las pacientes infectadas por el VIH y sobre sus efectos sobre el riesgo de transmisión sexual.

Actualmente los nuevos tratamientos antirretrovirales han producido un cambio radical en la esperanza y calidad de vida de estas pacientes. De igual forma, también se ha observado un descenso del 80% en la tasa de transmisión del virus por vía heterosexual al utilizar TARGA<sup>33</sup>.

### **9.6.1. Métodos barrera**

#### **Preservativo masculino**

Su eficacia protectora frente al embarazo y las infecciones de transmisión sexual como el VIH está sobradamente demostrada cuando se usa correctamente<sup>238</sup>, si bien es cierto que el mayor porcentaje de casos de adquisición de la infección del VIH se producen como consecuencia de su uso de forma discontinua durante el acto sexual.

Se ha descrito un porcentaje de accidentes (rotura, deslizamiento, etc.) variable que oscila entre el 1% y 10% entre las parejas usuarias de este método<sup>239</sup>. Por tanto, se recomienda el uso de otro método anticonceptivo seguro (como podrían ser los anticonceptivos orales) asociado al preservativo para evitar, además del embarazo, la transmisión horizontal del virus a la pareja no infectada, la transmisión de virus resistentes a los fármacos antirretrovirales y la transmisión de otras infecciones de transmisión sexual incluyendo el papilomavirus humano<sup>240</sup>.

#### **Preservativo femenino**

Se ha estimado que la probabilidad acumulada de exposición vaginal al semen con el uso del preservativo femenino es del 3% (inferior al 11.6% asociada al preservativo masculino)<sup>241</sup>. El porcentaje de fallos del método se estima entre el 5-21%<sup>242</sup>.

## **Diafragma**

No se recomienda su uso en parejas discordantes dado que la exposición de gran parte de la mucosa vaginal, junto a los microtraumas ocasionados por su inserción y la disrupción epitelial ocasionada por la crema espermicida que se debe asociar, incrementa el riesgo de transmisión horizontal del virus<sup>243</sup>.

### **9.6.2. Espermicidas**

#### **Nonoxynol-9**

No se debe utilizar ya que no ofrece protección contra la infección del VIH y su uso puede incrementar el riesgo de transmisión del virus debido a la disrupción epitelial de la mucosa vaginal que ocasionan<sup>244</sup>.

### **9.6.3. Anticoncepción hormonal**

No existen dudas sobre su efecto protector frente a la fertilidad, sin embargo, diferentes estudios observan un incremento del riesgo de la transmisión del virus con su utilización como método exclusivo<sup>245</sup>, dado que no impiden la exposición al semen y/o secreciones vaginales. Por tanto, se recomienda asociar siempre un método barrera.

#### **Anticonceptivos hormonales combinados**

- Vía oral: su absorción puede estar limitada en casos de diarrea o vómitos prolongados, como en ocasiones sucede en pacientes en tratamiento antirretroviral. Los anticonceptivos se metabolizan en el hígado por lo que está contraindicado su uso en pacientes con afectación de la función hepática: alcoholismo, hepatitis y algunas combinaciones de antirretrovirales<sup>246</sup>.
- Vía transdérmica (parche) y transvaginal (anillo vaginal): evitan la metabolización hepática, pero su alto coste pueden limitar su utilización.

#### **Progesterona**

Se trata de una opción razonable en pacientes en que esté contraindicado el uso de estrógenos, existiendo varias alternativas:

- Vía oral (minipildora): inhibe la ovulación en el 97% de los ciclos, no hay estudios acerca de su uso en pacientes infectadas por el VIH.
- Inyección intramuscular: requiere ser administrada periódicamente en el centro de salud (cada 8-12 semanas).

- Implante subdérmico: presenta una alta eficacia y larga duración (3-5 años).

### **Píldora postcoital (2 comprimidos de levonorgestrel)**

Las pacientes infectadas por el VIH que deciden utilizar el preservativo como único método anticonceptivo, deben ser informadas de la existencia de la píldora postcoital, para las ocasiones en que se produzca una rotura del preservativo, indicándoles que deben solicitarlo en un plazo de tiempo inferior a 72 h.

### **Interacciones entre el tratamiento antirretroviral y los anticonceptivos hormonales**

El etinil-estradiol y la progesterona se metabolizan en el hígado y en el intestino delgado mediante el sistema enzimático del citocromo p450. Algunos antirretrovirales, como se muestra en la Tabla 8, inhiben dicho citocromo, disminuyendo la metabolización hepática de estas hormonas y, como consecuencia de ello, aumenta su concentración en plasma. Sin embargo, no se debe modificar la dosis del anticonceptivo en el caso de que la paciente desee continuar con este método<sup>247</sup>.

Otros antirretrovirales inducen los citocromos, incrementando la metabolización hepática de dichas hormonas y como consecuencia disminuye su nivel en plasma y su efecto anticonceptivo. En estas ocasiones, y en caso de que la paciente desee continuar con dicho método anticonceptivo, se recomienda utilizar dosis de 50µg de etinil-estradiol (generalmente tomando 2 comprimidos diarios de las píldoras actuales de 30 y 20 µg)<sup>187</sup>.

En el caso de prescribir la anticoncepción hormonal en estas pacientes, es aconsejable actualizar la información sobre las interacciones con los fármacos antirretrovirales en [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org); [www.hivinsite.ucsf.edu/arvdb](http://www.hivinsite.ucsf.edu/arvdb); y [www.projinf.org/fs/drugin.html](http://www.projinf.org/fs/drugin.html).

Otras medicaciones de uso frecuente en pacientes infectadas por el VIH que interfieren con el citocromo p450 son la rifampicina y la rifabutina, que disminuyen el efecto anticonceptivo hasta 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento<sup>248</sup>.

<b>TABLA 8. INTERACCIONES ENTRE EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES</b>	
<b>Interacción</b>	<b>Efecto</b>
<b>Interacciones que incrementan los niveles de etinil estradiol (EE) o noretindrona (NE)</b>	
<b>Atazanavir</b>	<b>EE 48% y NE 110%</b>
<b>Efavirenz</b>	<b>EE 37%</b>
<b>Indinavir</b>	<b>EE 24% y NE 26%</b>
<b>Interacciones que reducen los niveles de etinil estradiol (EE) o noretindrona (NE)</b>	
<b>Ritonavir</b>	<b>EE 40%</b>
<b>Lopinavir</b>	<b>EE 42%</b>
<b>Nelfinavir</b>	<b>EE 47% y NE 18%</b>
<b>Nevirapina</b>	<b>EE 20%</b>
<b>Interacciones que reducen los niveles de los Antirretrovirales</b>	
<b>Amprenavir +EE</b>	<b>Amprenavir 20%</b>

#### **9.6.4. Dispositivo Intrauterino (DIU)**

Las ventajas de este método anticonceptivo se derivan de su comodidad, efectividad (cuyo porcentaje de fallos oscila entre el 0.1-0.2%), larga duración (5 años) y bajo coste. Sin embargo, puede existir un incremento del riesgo de transmisión del virus asociado al mayor volumen y duración de la menstruación, la inflamación genital y los posibles microtraumas del epitelio del pene en contacto con los hilos del DIU. Por tanto, en caso de decidirse por este método anticonceptivo, en una paciente infectada por el VIH, se puede recomendar el DIU liberador de progesterona por ser el único que consigue un descenso en la intensidad y duración de la menstruación o incluso amenorrea en el 10-15% de las usuarias<sup>187</sup>.

No se ha evidenciado un incremento en los efectos adversos, incluida la enfermedad pélvica inflamatoria, como consecuencia de su utilización en pacientes infectadas por el VIH frente a pacientes sanas<sup>250</sup>.

#### **9.6.5. Esterilización masculina o femenina**

Se trata de un método seguro y permanente (el porcentaje de fallos en la vasectomía del varón es de 1:2000 y en la ligadura de trompas de la mujer de 1:200)<sup>251</sup>. Sin embargo, ninguno de estos procedimientos protege de la transmisión horizontal del virus y parece ser que las parejas en que uno de los miembros se ha realizado una esterilización definitiva prescinden con mayor frecuencia del uso del condón, y por tanto se incrementa el riesgo de transmisión del virus<sup>252</sup>.

## Bibliografía

- <sup>1</sup> The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(5):506-10.
- <sup>2</sup> Aids epidemic Update 2006. UNAIDS, 2006. <http://www.unaids.org>
- <sup>3</sup> Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40(3):458-465.
- <sup>4</sup> Shapiro D, Tuomala R, Pollack H, Burchett S, Read J, Cababasi M et al. Mother-to-Child HIV Transmission Risk According to Antiretroviral Therapy, Mode of Delivery, and Viral Load in 2895 U.S. Women (PACTG 367). 11th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, February 8-11, 2004 [Abstract 99].
- <sup>5</sup> Situación epidemiológica del sida en España. Registro Nacional de Casos de Sida, 30 de junio de 2006. Secretaría del Plan nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.msc.es>
- <sup>6</sup> Apilánez M, Iribarren JA, Echeverría J, Landa J, Arrizabalaga J, Larraz J et al. Evolución de la transmisión vertical del VIH en Gipuzkoa: la experiencia de 20 años. XI Congreso de la SEIMC, Bilbao, 16-19 de mayo de 2004 [Abstract 26]
- <sup>7</sup> Thorne C, Patel D, Malyuta R, Semenenko I, Newell M-L, for the European Collaborative Study. HIV-1 infected pregnant women and mother-to-child transmission in Europe: characteristics of the epidemic in Western, Central and Eastern Europe. Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. Abstract TuOa0301.
- <sup>8</sup> CDC. Revised Recommendations for HIV Screening of Pregnant Women. Perinatal Counseling and Guidelines Consultation MMWR 2001 November 9; 50(RR19):59-86.
- <sup>9</sup> Adjorlolo-Johnson G, de Cock KM, Ekpini E, et al: Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 1994; 272:462-473.
- <sup>10</sup> Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995 Apr 15; 8(5):506-10.
- <sup>11</sup> European Collaborative Study Mother-to-Child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV/AIDS* 2005; 40:458-465.
- <sup>12</sup> López Gay D, Izarr Pérez C. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid Volumen 11 nº3 Marzo 2005:50-59.
- <sup>13</sup> Padian NS, Shiboski SC, Glass SO, Vittinghoff E. Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus (HIV) in Northern California: Results from a Ten-year Study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 350-7.
- <sup>14</sup> Rottingen JA, Garnett GP. The Epidemiological and Control Implications of HIV Transmission Probabilities Within Partnerships. *Sex Transm Dis*. 29 (12): 818-27.
- <sup>15</sup> Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD003255.
- <sup>16</sup> Downs, AM; De Vincenzi, I. Probability of heterosexual transmission of HIV: Relationship to the number of unprotected sexual contacts. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11: 388-395.
- <sup>17</sup> Seidlin M, Vogler M, Lee E, Lee YS, Dubin N. Heterosexual transmission of HIV in a cohort of couples in New York City. *AIDS* 1993 Sep; 7(9):1247-54.



- 
- <sup>18</sup> Pedraza MA, del Romero J, Roldan F, Garcia S, Ayerbe MC; Noriega A et al. Heterosexual Transmission of HIV-1 Is Associated With High Plasma Viral Load Levels and a Positive Viral Isolation in the Infected Partner. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:120-5.
- <sup>19</sup> Kalichman SC, Rompa D, Luke W, Austin J. HIV transmission risk behaviours among HIV-positive persons in serodiscordant relationships. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 677-82.
- <sup>20</sup> Bauchacz K, van der Straten A, Saul J, Shiboski SC, Gomez CA, Padian N. Sociodemographic, behavioral, and clinical correlates of inconsistent condom use in HIV-serodiscordant heterosexual couples. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Nov 1; 28(3):289-97.
- <sup>21</sup> Van der Straten A, Gomez CA, Saul J, Quan J, Padian N. Sexual risk behaviors among heterosexual HIV serodiscordant couples in the era of post-exposure prevention and viral suppressive therapy. *AIDS* 2000; 14: F47-54.
- <sup>22</sup> Barreiro P, Del Romero J, Leal M, Hernando V, Asencio R, de Mendoza C et al. Natural Pregnancies in HIV-Serodiscordant Couples Receiving Successful Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Nov 1; 43(3):324-26.
- <sup>23</sup> Sauer MV, Choi J. HIV seroconversion in a woman preparing for assisted reproduction: an inherent risk in caring for HIV-serodiscordant couples. *Reprod Biomed Online* 2006; 12:375-7.
- <sup>24</sup> Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:921-9.
- <sup>25</sup> Gupta P, Mellors J, Kingsley L, Riddler S, Shing MK, Schreiber S et al. High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men at all stages of disease and its reduction by therapy with protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Virol* 1997; 71:5271-5.
- <sup>26</sup> Vernazza PL, Gilliam BL, Dyer J, Fiscus SA, Eron JJ, Frank AC, Cohen MS. Quantification of HIV in semen: correlation with antiviral treatment and immune status. *AIDS* 1997; 11:987-93.
- <sup>27</sup> Haase AT, Schacker TW. Potential for the transmission of HIV-1 despite highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:1846-8.
- <sup>28</sup> Mandelbrot L, Heard I, Henrion-Geant E, Henrion R. Natural conception in HIV negative women with HIV-infected partners. *Lancet* 1997; 349:850-1.
- <sup>29</sup> Zhang H, Dornadula G, Beumont M, Livornese L, Van Uitert B, Henning K, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 in the semen of men receiving highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998; 339:1803-9.
- <sup>30</sup> Coombs RW, Speck CE, Hughes JP, Lee W, Sampoleo R, Ross SO, et al. Association between culturable human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in semen and HIV-1 levels in semen and blood: evidence for compartmentalization of HIV-1 between semen and blood. *J Infect Dis* 1998;177:320-30.
- <sup>31</sup> Dulioust E, Le Du A, Costagliola D, Guibert J, Kunstmann JM, Heard I, Juillard JC, Salmon D, Leruez-Ville M, Mandelbrot L, Rouzioux C, Sicard D, Zorn JR, Jouannet P, De Almeida M. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Hum Reprod* 2002; 17:2112-8.
- <sup>32</sup> Nicopoullou JDM, Almeida PA, Ramsay JWA, Gilling-Smith C. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum Reprod* 2004; 19:2289-97.
- <sup>33</sup> Castilla J, del Romero J, Hernando V et al. Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in Reducing Heterosexual Transmission of HIV. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2005 40(1):96-101.

- 
- <sup>34</sup> Semprini A, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Tagliorelli AA, Sulpizio P et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992; 340: 1317-9.
- <sup>35</sup> Marina S, Marina F, Alcolea R, Expósito R, Huguet J, Nadal J et al. Human immunodeficiency virus type-1 serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998; 70:35-9.
- <sup>36</sup> Veiga A, Coll O, Tur R, Busquets A, Barri PN. Assisted reproductive technologies and HIV-1 serodiscordant couples. *Pren Neonat Med* 1999; 5: 356-61.
- <sup>37</sup> Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Expósito R, Huguet J. Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection from an HIV-1 seropositive man. *Hum Reprod* 1998; 13: 3247-49.
- <sup>38</sup> Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Schmitt MP, Cranz C, Stoll-Keller F et al. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. *Hum Reprod* 2003; 18:1244-9.
- <sup>39</sup> Sauer MV, Chang PL. Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:627-33.
- <sup>40</sup> Peña JE, Thornton MH, Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertil Steril* 2003; 80:356-62.
- <sup>41</sup> Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM, Consigli S, Pisoni M, Lofiego V, Guidetti R, Piomboni P, De Leo V. ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner. *Hum Reprod* 2005; 20:2242-6.
- <sup>42</sup> Bujan L, Pasquier C, Labeyrie E, Lanusse-Crousse P, Morucci M, Daudin M. Insemination with isolated and virologically tested spermatozoa is a safe way for human immunodeficiency type 1 virus-serodiscordant couples with an infected male partner to have a child *Fertil Steril* 2004; 82:857-62.
- <sup>43</sup> Minkoff H, Santoro N. Ethical considerations in the treatment of infertility in women with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2000; 342:1748-50.
- <sup>44</sup> Englert Y, Van Vooren JP, Place I, Liesnard C, Laruelle Ch, Delbaere A. ART in HIV infected couples. Has the time come for a change of attitude?. *Hum Reprod* 2001; 16:1309-15.
- <sup>45</sup> The Ethics Committee of the American Fertility Society. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertil Steril* 2002; 77:218-22.
- <sup>46</sup> Lyerly AD, Anderson J. Human immunodeficiency virus and assisted reproduction: reconsidering evidence, reframing ethics. *Fertil Steril* 2001; 75:843-58.
- <sup>47</sup> Cook RJ, Dickens BM. Human rights and HIV-positive women. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77:55-63.
- <sup>48</sup> Kim L, Johnson MR, Barton S, Nelson MR, Sontag G, Smith JR et al. Evaluation of sperm washing as a potential method of reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have children. *AIDS* 1999; 13:645-51.
- <sup>49</sup> Chrystie IL, Mullen JE, Braude PR, Rowell P, Williams E, Elkington N et al. Assisted conception in HIV discordant couples: evaluation of semen processing techniques in reducing HIV viral load. *J Reprod Immunol* 1998; 41:301-6.
- <sup>50</sup> Leruez-Ville M, Almeida M, Tachet A, Dulioust E, Guibert J, Mandelbrot L et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen. *AIDS* 2002; 16:2267-73.
- <sup>51</sup> Gilling-Smith C. Fertility management of HIV-discordant couples. *Curr Obstet Gynaecol* 2003; 13:307-13.

- 
- <sup>52</sup> Coll O, Vidal R, Martínez de Tejada B, Ballescá JL, Azulay M, Vanrell JA. Management of HIV serodiscordant couples. The clinician point of view. *Contracept Fertil Sex* 1999; 27:399-404.
- <sup>53</sup> Peña JE., Thornton MH, Sauer MV. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. *Fertil Steril* 2003; 80:356-62.
- <sup>54</sup> Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. *Hum Reprod* 2004; 19:2581-6.
- <sup>55</sup> American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Ethics. Committee Opinion. Human immunodeficiency virus: ethical guidelines for obstetricians and gynecologists. *Obstet Gynecol* 2001; 97(Suppl),1-6.
- <sup>56</sup> American Society for Reproductive Medicine Ethics Committee. Human immunodeficiency virus and infertility treatment. *Fertil Steril* 2002; 77:218-22.
- <sup>57</sup> Sauer M. Providing fertility care to those with HIV: time to re-examine healthcare policy. *Am J Bioeth* 2003; 3:33-40.
- <sup>58</sup> Journal Officiel de la République Française. Decree Concerning Assisted Reproductive Treatment of Patients with Viral Risks, May 15, 2001.
- <sup>59</sup> Coleman C. HIV, ARTs, and the ADA. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 3:43-45.
- <sup>60</sup> Stephenson JM, Griffioen A. The effect of HIV diagnosis on reproductive experience. Study Group for the Medical Research Council Collaborative Study of Women with HIV. *AIDS* 1996; 10:1683-7.
- <sup>61</sup> Loko MA, Toure S, Dakoury-Dogbo N, Gabillard D, Leroy V, Anglaret X. Decreasing incidence of pregnancy by decreasing CD4 cell count in HIV-infected women in Cote d'Ivoire: a 7-year cohort study. *AIDS* 2005; 19:443-521.
- <sup>62</sup> Hinz S, McCormack D, van der Spuy ZM. Endocrine function in HIV-infected women. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16:33-8
- <sup>63</sup> Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis* 2001;184:1325-7.
- <sup>64</sup> Englert Y, Lesage B, Van Vooren JP, Leisnard C, Place I, Vannin AS et al. Medically assisted reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Hum Reprod Update* 2004; 10:149-62.
- <sup>65</sup> Sobel JD. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1225-33.
- <sup>66</sup> Terriou P, Auquier P, Chabert-Orsini V, Chinchole JM, Cravello L, Giorgetti C, Halfon P, Salzmann J, Roulhier R. Outcome of ICSI in HIV-1-infected women *Hum Reprod*. 2005; 20:2838-43.
- <sup>67</sup> Martinet V, Manigart Y, Rozenberg S, Becker B, Gerard M, Delvigne A. Ovarian response to stimulation of HIV-positive patients during IVF treatment: a matched, controlled study. *Hum Reprod* 2006; 21:1212-7.
- <sup>68</sup> Coll O, Suy A, Figueras F, Vernaev V, Martinez E, Mataro D, et al. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS* 2006; 20:121-3.
- <sup>69</sup> Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, de Jose MI, Domingo P et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19(7):314-35.

- 
- <sup>70</sup> Public Health Service Task Force Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, October 12, 2006.  
<http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/>
- <sup>71</sup> Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, Cohen MH, Maupin R, Nesheim S et al. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. *Jama* 2004; 292(2):219-223.
- <sup>72</sup> CDC. Supplemental testing for confirmation of reactive oral fluid rapid HIV antibody tests. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(50):1287-1288.
- <sup>73</sup> Anderson JE, Ebrahim SH, Sansom S. Women's knowledge about treatment to prevent mother-to-child human immunodeficiency virus transmission. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (1):165-8.
- <sup>74</sup> Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer MA, Whitehouse J et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999; 341:385-93.
- <sup>75</sup> 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. *N Engl J Med* 1999; 341:394-402.
- <sup>76</sup> Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M; Palacio M, de Lazzari E et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2006; 20 (1):59-66.
- <sup>77</sup> Loannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183:539-45.
- <sup>78</sup> García PM, Beckerman K, Watts HW, Rodriguez E, Fox H, Tilson H et al. Assessing the teratogenic potential of antiretroviral drugs: data from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [Abstract I-1325]. 41<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago 16-19 dic 2001
- <sup>79</sup> Conner SD, Covington DL, Doi PA, Swinson J, Daniels EM. Risk of birth defects associated with nelfinavir exposure during pregnancy. [Abstract 114]. 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 10-14 feb 2003.
- <sup>80</sup> Bristol-Myers Squibb Company. Re: Important Change in SUSTIVA® (efavirenz) Package Insert —Change from Pregnancy Category C to D. Disponible en: [http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Sustiva\\_DHCPletter-061005.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Sustiva_DHCPletter-061005.pdf).
- <sup>81</sup> Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux ML, Griscelli C et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. *Am J Epidemiol* 1995; 142:1330-7.
- <sup>82</sup> The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1999; 340:977-87.
- <sup>83</sup> The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999; 353:1035-9.
- <sup>84</sup> Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, Pannier E, Le Bret T, Brival ML, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (4):784-9.
- <sup>85</sup> Manopaiboon C, Shaffer N, Clark L, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chearskul S et al. Impact of HIV on families of HIV-infected women who have recently given birth, Bangkok, Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18 (1):54-63.

- 
- <sup>86</sup> Jareño EJ, Martínez A, Wenz I, Romero J. ¿Por qué llamar aborto terapéutico a la interrupción voluntaria del embarazo en la gestante seropositiva para el VIH? [www.infovida.org.ar/temas/aborto/aborto-vih.htm](http://www.infovida.org.ar/temas/aborto/aborto-vih.htm).
- <sup>87</sup> Saada M, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Delfraissy JF, Mayaux MJ et al. Pregnancy and progression to AIDS: results of the French prospective cohorts. SEROGEST and SEROCO Study Groups. *AIDS* 2000; 14(15):2355-2360.
- <sup>88</sup> Selwyn PA, Carter RJ, Schoenbaum EE, Robertson VJ, Klein RS, Rogers MF. Knowledge of HIV antibody status and decisions to continue or terminate pregnancy among intravenous drug users. *JAMA* 1989; 261(24): 3567-71.
- <sup>89</sup> Tess B.H., Rodrigues LC, Newell ML, Duhn D. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; 12:513-20.
- <sup>90</sup> Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Benifla JL, Ciraru-Vigeneron N, Le Chenadec J, Blanche S, Delfraissy JF, SEROGEST, and The French pediatric HIV Infection Study Group. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175:661-7.
- <sup>91</sup> Giorlandino C, Gambuzza G, D'Alessio P, Santoro ML, Gentili P, Vizzone A. Blood contamination of amniotic fluid after amniocentesis in relation to placental location. *Prenat Diagn* 1996; 16:180-2.
- <sup>92</sup> Thorne C, Newell ML. Treatment options for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005; 6:804-11.
- <sup>93</sup> Bucceri A.M., E. Somigliana and M. Vignali, Early invasive diagnostic techniques during pregnancy in HIV-infected women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(1):82-3.
- <sup>94</sup> 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; 108:137-41.
- <sup>95</sup> Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:437-42.
- <sup>96</sup> Davies G, Douglas WR. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. *J Obstet Gynecol Can* 2003; 25:145-8.
- <sup>97</sup> Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down Syndrome in early pregnancy. *Br Med J* 1988; 297:883-88.
- <sup>98</sup> Verloes A, Gillerot Y, Van Maldergem L, et al. Major decrease in the incidence of trisomy 21 at birth in south Belgium: mass impact or riple test. *Eur J Hum Genet* 2001; 9:1-4.
- <sup>99</sup> Brizot ML, Snijders RJM, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84:918-922.
- <sup>100</sup> Spencer K, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110:281-286.
- <sup>101</sup> Yudin MH, Prosen TL, Landers DV. Multiple-marker screening in human immunodeficiency virus-positive pregnant women: screen positivity rates with the triple and quad screens. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:973-6.
- <sup>102</sup> Gross SF, Carter SM, Youchah J, Caldeiro DJ, Kellner LH. Maternal serum screening in HIV positive women. *Am J Hum Genet* 1997; A153.

- 
- <sup>103</sup> Gross S, Castillo W, Crane M, Espinosa B, Carter S, De Veaux R, Salafia C. Maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin levels in women with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1052-6.
- <sup>104</sup> Einstein FH, Wright RL, Trentacoste S, Gross S, Merkatz IR, Bernstein PS. The impact of protease inhibitors on maternal serum screening analyte levels in pregnant women who are HIV positive. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1004-8.
- <sup>105</sup> Borrell A, Casals E, Fortuny A, Farre MT, Gonce A, Sanchez A, et al. First –trimester screening for trisomy 21 combining biochemistry and ultrasound at individually optimal gestational ages: an interventional study. *Prenat Diagn* 2004; 24:541-5.
- <sup>106</sup> Minkoff H, Hershov R, Watts DH, Frederick M, Cheng I, Tuomala R et al. The relationship of pregnancy to human immunodeficiency virus disease progression. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2):552-559.
- <sup>107</sup> Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(8):836-848.
- <sup>108</sup> European Collaborative Study, Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14(18):2913-2920.
- <sup>109</sup> Ross A, Van der PL, Lubega R, Mayanja BN, Shafer LA, Whitworth J. HIV-1 disease progression and fertility: the incidence of recognized pregnancy and pregnancy outcome in Uganda. *AIDS* 2004; 18(5):799-804.
- <sup>110</sup> Ellis J, Williams H, Graves W, Lindsay MK. Human immunodeficiency virus infection is a risk factor for adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5):903-906.
- <sup>111</sup> Lambert JS, Watts DH, Mofenson L, Stiehm ER, Harris DR, Bethel J et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team. *AIDS* 2000; 14(10):1389-99.
- <sup>112</sup> Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998; 12(18):F241-F247.
- <sup>113</sup> Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004; 18(17):2337-2339.
- <sup>114</sup> Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(5):84-494.
- <sup>115</sup> Pregnancy-related changes in the longer-term management of HIV-infected women in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111(1):3-8.
- <sup>116</sup> Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):449-473.
- <sup>117</sup> Stratton P, Tuomala RE, Abboud R, Rodriguez E, Rich K, Pitt J et al. Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20(2):179-186.
- <sup>118</sup> Frank KA, Buchmann EJ, Schackis RC. Does human immunodeficiency virus infection protect against preeclampsia-eclampsia? *Obstet Gynecol* 2004; 104(2):238-242.
- <sup>119</sup> Mattar R, Amed AM, Lindsey PC, Sass N, Daher S. Preeclampsia and HIV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117(2):240-241.

- 
- <sup>120</sup> Wimalasundera RC, LARBalestier N, Smith JH, de Ruiter A, McG Thom SA, Hughes AD et al. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet* 2002; 360(9340):1152-1154.
- <sup>121</sup> Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27(1):108-117.
- <sup>122</sup> Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356(9233):904-907.
- <sup>123</sup> Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31(3):751-755.
- <sup>124</sup> Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F et al. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002; 185(5):567-572.
- <sup>125</sup> Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2003; 32(5):727-734.
- <sup>126</sup> Ramos JT, de Jose MI, Polo R, Fortuny C, Mellado MJ, Munoz-Fernandez MA et al. [Recommendations of the CEVIHP/SEIP/AEP/PNS on antiretroviral treatment in HIV-infected children and teenagers]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(5):279-312.
- <sup>127</sup> Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 2003; 187(3):345-351.
- <sup>128</sup> Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. *BJOG* 2001; 108(4):371-377.
- <sup>129</sup> Schackman BR, Oneda K, Goldie SJ. The cost-effectiveness of elective Cesarean delivery to prevent hepatitis C transmission in HIV-coinfected women. *AIDS* 2004; 18(13):1827-1834.
- <sup>130</sup> Polywka S, Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Laufs R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. *Clin Infect Dis* 1999; 29(5):1327-1329.
- <sup>131</sup> Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM, Gotta C, Bentivoglio G, Ragni N. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a 10-year survey (1990-2000). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82(3):229-234.
- <sup>132</sup> Beasley RP, Hwang LY, Szmuness W, Stevens CE, Lin CC, Hsieh FJ et al. HBIG prophylaxis for perinatal HBV infections--final report of the Taiwan trial. *Dev Biol Stand* 1983; 54:363-375.
- <sup>133</sup> Li XM, Yang YB, Hou HY, Shi ZJ, Shen HM, Teng BQ et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol* 2003; 9(7):1501-1503.
- <sup>134</sup> Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN, Nair PV et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *Jama* 1987; 257(19):2612-2616.
- <sup>135</sup> Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994; 170(6):1418-1423.
- <sup>136</sup> Menendez C, Sanchez-Tapias JM, Kahigwa E, Mshinda H, Costa J, Vidal J et al. Prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis viruses B, C, and E in Southern Tanzania. *J Med Virol* 1999; 58(3):215-220.

- 
- <sup>137</sup> Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Domingo J, Garcés Sánchez M, Gómez-Campderá A, Martínón Torres F, Picazo JJ, Pineda Solás V. Calendario de Vacunación de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2006. En <http://www.vacunasaep.org/>.
- <sup>138</sup> Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Thiebaut R, Ramanampamonjy R, Lacoste D, Bernard N et al. A cohort study of nevirapine tolerance in clinical practice: French Aquitaine Cohort, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2002; 35(10):1231-1237.
- <sup>139</sup> Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Guay LA, Mwatha A et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 2005; 192(1):30-36.
- <sup>140</sup> Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40(3):458-465.
- <sup>141</sup> Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS* 2001; 15(15):1951-1957.
- <sup>142</sup> Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, Amici R, Germinario E, Okong P et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS* 2003; 17(10):1570-1572.
- <sup>143</sup> Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *Jama* 2002; 288(2):189-198.
- <sup>144</sup> Arnedo-Valero M, Garcia F, Gil C, Guila T, Fumero E, Castro P et al. Risk of selecting de novo drug-resistance mutations during structured treatment interruptions in patients with chronic HIV infection. *Clin Infect Dis* 2005; 41(6):883-890.
- <sup>145</sup> Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 2:S80-S89.
- <sup>146</sup> Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191(6):825-829.
- <sup>147</sup> Public Health Service Task Force. Supplement:safety and toxicity of individual antiretroviral agents. Disponible en <http://www.medscape.com/govmt/CDC/guidelines>.
- <sup>148</sup> Hawkins D, Blott M, Clayden O, de Ruiter A, Foster G, Gilling-Smith C, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Medicine* 2005; 6 (Suppl 2):107-148.
- <sup>149</sup> Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354:1084-89.
- <sup>150</sup> Mofenson LM, Munderi P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:200-215.
- <sup>151</sup> Noguera A, Fortuny C, Sanchez E, Artuch R, Vilaseca MA, Munoz-Almagro C, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:778-82.
- <sup>152</sup> Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 32:380-7.
- <sup>153</sup> Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:538-9.



- 
- 154 Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS* 2005; 19:795-9.
- 155 Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36:772-6.
- 156 Shetty AK, Coovadia HM, Mirochnick MM, Maldonado Y, Mofenson LM, Eshleman SH, et al. Safety and trough concentrations of nevirapine prophylaxis given daily, twice weekly, or weekly in breast-feeding infants from birth to 6 months. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:482-90.
- 157 Justman J, Benning L, Danoff A, Minkoff H, Levine A, Greenblatt RM, et al. Protease inhibitor use and incidence of Diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:298-302.
- 158 Watts DH, Balasubramanian R, Maupin RT Jr, Delke I, Dorenbaum A, Fiore S, et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190:506-16.
- 159 Gonzalez-Tome MI, Ramos JT, Solis I, Muñoz E, Guillén S, Almeda J, et al. Gestational diabetes in a cohort of HIV -1 infected women. 12<sup>th</sup> CROI Febrero 2005. Boston. Abstract 68.
- 160 European Collaborative Study. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:2337-39.
- 161 Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346:1863-70.
- 162 Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Anderson J, Harwell JI, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:30-3.
- 163 Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-80.
- 165 Cowan MJ, Hellmann D, Chudwin D, Wara DW, Chang RS, Ammann AJ. Maternal transmission of acquired immune deficiency syndrome. *Pediatrics* 1984; 73(3):382-386.
- 166 Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; 12(8):831-7.
- 167 Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(1):87-95.
- 168 Brossard Y, Aubin JT, Mandelbrot L, Bignozzi C, Brand D, Chaput A et al. Frequency of early in utero HIV-1 infection: a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses. *AIDS* 1995; 9(4):359-366.
- 169 Kourtis AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the timing of HIV transmission from mother to infant. *Jama* 2001; 285(6):709-712.
- 170 Mundy DC, Schinazi RF, Gerber AR, Nahmias AJ, Randall HW, Jr. Human immunodeficiency virus isolated from amniotic fluid. *Lancet* 1987; 2(8556):459-460.
- 171 Sprecher S, Soumenkoff G, Puissant F, Degueudre M. Vertical transmission of HIV in 15-week fetus. *Lancet* 1986; 2(8501):288-289.
- 172 Mirochnick M, Capparelli E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(15):1071-1087.
- 173 Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. [www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/)

- 
- <sup>174</sup> Lopez-Cortes L, Ruíz-Valderas R RA M-SMVPCAR-BJOA. Therapeutic drug monitorization and efficacy of low-dose saquinavir/ritonavir QD in HIV infected pregnant woman. Dublin: 10th European AIDS Conference/EACS; 2005.
- <sup>175</sup> Brennan-Benson P; Pakianathan M, Rice P, Bonora S, Chakraborty R, Sharland M et al. Enfuvirtide prevents vertical transmission of multidrug-resistant HIV-1 in pregnancy but does not cross the placenta.[Letter]. *AIDS* 2006; 20(2):297-9.
- <sup>176</sup> Meyohas MC, Lacombe K, Carbonne B, Morand-Joubert L, Girard PM. Enfuvirtide prescription at the end of pregnancy to a multi-treated HIV-infected woman with virological breakthrough. *AIDS* 2004; 18 (14):1966-8.
- <sup>177</sup> Wensing AM, Boucher CA, van Kasteren M, van Dijken PJ, Geelen SP et al. Prevention of mother-to-child transmission of multi-drug resistant HIV-1 using maternal therapy with both enfuvirtide and tipranavir. *AIDS* 2006; 20 (10):1465-7.
- <sup>178</sup> Cohan D, Feakins C, Wara D, Petru A, McNicholl I et al. Perinatal transmission of multidrug-resistant HIV-1 despite viral suppression on an enfuvirtide-based treatment regimen. *AIDS* 2005; 19 (9):989-90.
- <sup>179</sup> Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360:1489-97.
- <sup>180</sup> Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9 (6):429-35.
- <sup>181</sup> Steer P. The epidemiology of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112 Suppl 1:1-3.
- <sup>182</sup> Ellis J, Williams H, Graves W, Lindsay MK. Human immunodeficiency virus infection is a risk factor for adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:903-6.
- <sup>183</sup> Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolos asistenciales en Obstetricia. Amenaza de parto pretérmino (2004). Disponible en: <http://www.sego.es>.
- <sup>184</sup> Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:836-48.
- <sup>185</sup> European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10:1675-81.
- <sup>186</sup> Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects: Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study and the Swiss Neonatal Study. *AIDS* 1998; 12 (18):F241-F247.
- <sup>187</sup> The European Collaborative Study and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14:2913-20.
- <sup>188</sup> Goldstein PJ, Smit R, Stevens M, Sever JL. Association between HIV in pregnancy and antiretroviral therapy, including protease inhibitors and low birth weight infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8(2):94-8.
- <sup>189</sup> European Collaborative Study. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe [Research letter]. *AIDS* 2004; 18:2337-9.
- <sup>190</sup> Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Saw OD, Brudney K et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283:1031-7.
- <sup>191</sup> Massad LS, Riester KA, Anastos KM, Fruchter RG, Palefsky JM, Burk RD et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999; 21(1):33-41.
- <sup>192</sup> Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.

- 
- <sup>193</sup> Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolos asistenciales en Obstetricia. Rotura prematura de membranas (2003). Disponible en: <http://www.sego.es>.
- <sup>194</sup> Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:585-9.
- <sup>195</sup> Landesman S, Kaiish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334:1617-23.
- <sup>196</sup> The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001; 15:357-68.
- <sup>197</sup> Coll O, Fiore S, Florida M, Giaquinto C, Grosch-Wörner J, Giuliano M et al. pregnancy and HIV infection: a European Consensus on management. *AIDS* 2002; 16 (Suppl 2):S1-S8.
- <sup>198</sup> Moodley J, Moodley D. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *Best practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2005; 19 (2):169-83.
- <sup>199</sup> Coll O, Hernandez M, Boucher CAB, Fortuny C, de Tejada BM, Canet Y et al. Vertical HIV-1 transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14:26-30.
- <sup>200</sup> 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. *N Engl J Med* 2000; 341:394-402.
- <sup>201</sup> Kind C, Rudin C, Siegrist CA, Wyler CA, Biedermann K, Lauper U, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. *Swiss Neonatal HIV Study Group. AIDS* 1998; 12 (2):205-10.
- <sup>202</sup> The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1999; 340:977-87.
- <sup>203</sup> The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999; 353:1035-9.
- <sup>204</sup> Shapiro D, Tuomala R, Samelson R, Burchett S, Ciupak G, Mc Namara J et al. Mother-to-child HIV transmission according to antiretroviral therapy, mode of delivery and viral load (PACTG 367) [Abstract 114]. 9<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
- <sup>205</sup> European HIV in Obstetrics Group. Higher rates of post-partum complications in HIV-infected than in uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* 2004; 18:933-8.
- <sup>206</sup> Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, Fiore S, Savasi V, Muggiasca ML, et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995; 9 (8):913-7.
- <sup>207</sup> Grubert TA, Reindell D, Kastner R, Lutz-Friedrich R, Belohradsky BH, Dathe O. Complications after caesarean section in HIV-1 infected women not taking antiretroviral treatment. *Lancet* 1999; 354:1612-13.
- <sup>208</sup> The PETRA Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda (PETRA Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1178-86.
- <sup>209</sup> Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354:795-802.

- 
- <sup>210</sup> McIntyre JA, Martinson N, Gray GE, Hopley M, Kimura T, Robinson P, Mayers D. Addition of short course Combivir (CBV) to single dose Viramune (sdNVP) for the prevention of mother to child transmission (pMTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI-resistant virus. [Abstract TuFo0204]. 3<sup>rd</sup> International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro 24-27 Jul 2005.
- <sup>211</sup> Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission Through Breastfeeding. *Lancet* 1992; 340:585-8.
- <sup>212</sup> Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwatha A, Ndinya-Achola J, Bwayo J, Onyango FE, Hughes J, Kreiss J Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2000 Mar 1; 283(9):1167-74.
- <sup>213</sup> Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, Jackson JB, Leroy V, Meda N, Msellati P, Newell ML, Nsuati R, Read JS, Wiktor S; Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. *J Infect Dis*. 2004 Jun 15; 189(12):2154-66.
- <sup>214</sup> Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. *South African Vitamin A Study Group. Lancet*. 1999 Aug 7; 354(9177):471-6.
- <sup>215</sup> Richardson BA, John-Stewart GC, Hughes JP, Nduati R, Mbori-Ngacha D, Overbaugh J, Kreiss JK. Breast-milk infectivity in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis*. 2003 Mar 1; 187(5):736-40.
- <sup>216</sup> John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, Nkengasong J, Read JS, Van de Perre P, Newell ML; Ghent IAS Working Group on HIV in Women Children. Breast-feeding and Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Feb 1; 35(2):196-202. Review. Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Apr 15; 35(5):539.
- <sup>217</sup> Koulinska IN, Villamor E, Chaplin B, Msamanga G, Fawzi W, Renjifo B, Essex M. Transmission of Cell-Free and Cell-Associated HIV-1 Through Breast-Feeding. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Jan 1; 41(1):93-99.
- <sup>218</sup> Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, John-Stewart GC, Mbori-Ngacha DA, Kreiss JK, Overbaugh J. Association of levels of HIV-1-infected breast milk cells and risk of mother-to-child transmission. *J Infect Dis*. 2004 Nov 15; 190(10):1880-8.
- <sup>219</sup> Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA, Steele MS, John-Stewart GC, Mbori-Ngacha DA, Kreiss JK, Overbaugh J. Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. *J Infect Dis*. 2003 Mar 1; 187(5):741-7.
- <sup>220</sup> Maclean CC, Stringer JS. Potential cost-effectiveness of maternal and infant antiretroviral interventions to prevent mother-to-child transmission during breast-feeding. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Apr 15; 38(5):570-7.
- <sup>221</sup> Luján-Zilbermann J, Bitar W, Knapp K, Flynn P. Human immunodeficiency virus type 1 RNA polymerase chain reaction reasonably excludes infection in exposed infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:97-99.
- <sup>222</sup> King SM, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS; American Academy of Pediatrics Infectious Diseases and Immunization Committee. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus-1-exposed infant. *Pediatrics* 2004; 114:497-505.
- <sup>223</sup> Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P<sup>2</sup>C<sup>2</sup> HIV): a cohort study. *Lancet* 2002; 360:368–373.

- 
- <sup>224</sup> Culnane M, Fowler MG, Lee SS, et al. Lack of longterm effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; 281:151-157.
- <sup>225</sup> Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyau C, Blanche S. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *AIDS* 2003; 17:2053-2061.
- <sup>226</sup> Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1 exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 17:1769-85.
- <sup>227</sup> Speirs C, van Nimwegen E, Bolton D, Zavolan M, Duvall M, Angleman S, Siegel R, Perelson AS, Lenardo MJ. Analysis of human immunodeficiency virus cytopathicity by using a new method for quantitating viral dynamics in cell culture. *J Virol.* 2005 Apr;79(7):4025-32.
- <sup>228</sup> Schupbach J. Measurement of HIV-1 p24 antigen by signal-amplification-boosted ELISA of heat-denatured plasma is a simple and inexpensive alternative to tests for viral RNA. *AIDS Rev.* 2002 Apr-Jun;4(2):83-92.
- <sup>229</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection October 26, 2006. En <http://www.hivatis.org>.
- <sup>230</sup> Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. October 12, 2006 En <http://www.hivatis.org>.
- <sup>231</sup> Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeu AM et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus type 1. *New Engl J Med* 2000; 343:983-991.
- <sup>232</sup> Taha TE, Kumwenda N, Gibbons A, Broadhead R, Iscus SA, Ema V et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission on HIV-1:NVAZ randomised clinical trial. *Lancet* 2003; 362:1171-7.
- <sup>233</sup> Wade SV, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 343:339:982-91.
- <sup>234</sup> Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187 (5):725-35.
- <sup>235</sup> Mandelbrot L, Landegru-Mascaro A, Rekacewicz C, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2000; 285:20083-93.
- <sup>236</sup> Ross A, Morgan D, Lubega R, et al. Reduced fertility associated with HIV: the contribution of pre-existing subfertility. *AIDS* 1999; 13:2133-41.
- <sup>237</sup> De Vincenzi I, Jadand C, Couturier E, et al. Pregnancy and contraception in a French cohort of HIV-infected women. *AIDS* 1997; 11:333-8.
- <sup>238</sup> Davis K, Weller S. The effectiveness of condoms in reducing heterosexual transmission of HIV. *Family Planing Perspectives* 1999; 31:272-9.
- <sup>239</sup> Fitch JT, Stine C, Hager WD; Mann J, Adam MB, McIlhane J. Condom Effectiveness: Factors That Influence Risk Reduction. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 811-817.
- <sup>240</sup> International Planned Parenthood Federation (IPPF). International Medical Advisory Panel (IMAP) statement on dual protection against unwanted pregnancy and sexually transmitted infections, including HIV. *IPPF Medical Bulletin* 2000; 34:N°4 Aug.
- <sup>241</sup> Daly CC, Helling-Giese GE, Mati JK, et al. Contraceptive methods and the transmission of HIV: implications for family planning. *Genitourin Med* 1994; 70:110-17.
- <sup>242</sup> Trussell J. Contraceptive efficacy of the Reality female condom. *Contraception* 1998; 58: 147-8.

- 
- <sup>243</sup> Carlin EM, Boag FC. Women, contraception and STDs including HIV. *Int J STD AIDS* 1995; 6:373-86.
- <sup>244</sup> Wilkinson D, Tholandi M, Ramjee G, et al. Nonoxynol-9 spermicide for prevention of vaginally acquired HIV and other sexually transmitted infections: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials including more than 5000 women. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:613-17.
- <sup>245</sup> Mitchell HS & Stephens E. Contraception choice for HIV positive women. *Sex Transm Inf* 2004; 80:167-73.
- <sup>246</sup> WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 2<sup>nd</sup> ed. Available for download on the internet at [www.who.int/reproductive-health/publications/RHR\\_00\\_2medical](http://www.who.int/reproductive-health/publications/RHR_00_2medical)eligibility\_cr
- <sup>247</sup> Indinavir (crixivan) Product Information, Merck Sharp 1999.
- <sup>248</sup> Dickinson BD, Altman RD, Nielsen N, et al. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001; 98:853-60.
- <sup>250</sup> Sinei SK, Morrison CH, Sekadde-Kigundu C, et al. Complications of use of intrauterine devices among HIV-1 infected women. *Lancet* 1998; 351:1238-41.
- <sup>251</sup> RCOG. National evidence-based clinical guidelines. Sterilization-male and female. [www.rcog.org.uk](http://www.rcog.org.uk).
- <sup>252</sup> Diaz T, Scable B, Chu S. Relationship between use of condoms and other forms of contraception among HIV-infected women. *Obstet Gynaecol.* 1995; 86: 277-82