

508 **Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y gestación**

Desde el inicio de la epidemia en España se han notificado un total de 72.099 casos de sida. El 36,5% de las personas diagnosticadas de sida en 2004 no eran conscientes de estar infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el momento del diagnóstico. Esta proporción llega al 58,5% entre las personas que se infectaron por vía heterosexual.

Desde la extensión de nuevos tratamientos antirretrovirales a finales de 1996, la incidencia de sida ha disminuido en España un 72%. No obstante, España sigue siendo uno de los países de mayor incidencia de la Europa Occidental¹.

La prevalencia de VIH en madres de recién nacidos se estima entre el 1,6 y el 1,9‰ y varía según las comunidades autónomas: las más afectadas son Canarias, Baleares y la Comunidad Valenciana¹.

LA TRANSMISIÓN DEL VIH EN OBSTETRICIA

El VIH se transmite por vía sexual, por vía parenteral y por transmisión vertical (transmisión madre-hijo).

La transmisión vertical del VIH, en ausencia de terapia y profilaxis materna, se produce en un 14-25% de los casos en países desarrollados. La transmisión vertical se puede producir intraútero (25-40% de los casos) o intraparto (60-75% de los casos). La lactancia materna aumenta el riesgo en un 15% en casos de infección establecida y en un 29% en casos de primoinfección.

En España, se han identificado hasta diciembre 2005, un total de 916 casos de sida por transmisión vertical. El mayor número de casos fue en 1988, con 89, y a partir de ese momento se produjo un descenso, hasta llegar a los aproximadamente 10 casos anuales desde el año 2000¹.

En ausencia de tratamiento, el riesgo de transmisión vertical se asocia al estado de salud materna, a factores obstétricos y al parto pretérmino. Existe una relación lineal entre la tasa de transmisión y la carga viral materna, y no hay un valor umbral por debajo del cual no exista riesgo de transmisión^{2,3}. El

estadio clínico de la enfermedad y el número de linfocitos CD4+ se han asociado también al riesgo de transmisión vertical. Los únicos factores obstétricos que se han relacionado de forma consistente con el riesgo de transmisión son la vía del parto y la duración de la rotura de las membranas amnióticas. Los procedimientos invasivos, como amniocentesis, microtomas intraparto, etc., aumentan también el riesgo de transmisión^{4,5}.

En 1994 se demostró la eficacia de la zidovudina (ZDV) en la disminución de la transmisión vertical, aún sin modificación del valor de la carga viral materna. Con el uso de ZDV en el embarazo, el parto y el posparto al recién nacido, se redujo la tasa de transmisión del 25,5 al 8,3%⁶. Un estudio no aleatorizado evaluó el efecto de añadir 3TC a la pauta estándar de ZDV; se halló unas tasas de transmisión del 1,6%, en comparación con el 6,8% de transmisión en el grupo histórico de ZDV sola⁷.

En 1996 se introdujo la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el tratamiento del adulto. La mejora espectacular de los resultados obtenidos hizo que en pocos años se generalizara su uso también a la mujer gestante. En un estudio longitudinal iniciado en 1990 en EE.UU., la tasa de transmisión vertical del VIH pasó del 20% en la era pretratamiento al 10,4% en las mujeres que sólo recibieron ZDV, y finalmente al 3,8% en las mujeres que recibieron terapia combinada sin inhibidores de las proteasas y del 1,2% en pautas que incluían inhibidores de las proteasas⁸.

En ausencia de tratamiento profiláctico de transmisión vertical, la cesárea electiva, entendiéndose como tal antes del inicio del trabajo de parto, ejerce un efecto protector para el feto⁹. Un metaanálisis concluyó que la cesárea programada reducía la tasa de transmisión vertical en un 50%, incluso en mujeres que recibieron ZDV. En este estudio no se incluyeron gestantes con tratamiento TARGA¹⁰.

La baja incidencia de transmisión vertical con el uso de tratamientos TARGA durante el embarazo (< 1%) impide evaluar el efecto protector de la cesárea electiva en este colectivo. Un estudio reciente concluye que, con independencia del tratamiento recibido, la transmisión vertical del virus se asocia a la carga viral materna y la cesárea electiva es capaz de reducir la tasa de transmisión vertical, incluso en aquellas madres con una carga viral indetectable¹¹.

Sin embargo, la embarazada infectada por el VIH presenta mayor riesgo de complicaciones poscesárea, tales como la anemia y especialmente la fiebre posparto, por lo que la indicación de cesárea electiva a todas las gestantes infectadas debe valorarse con cautela.

DIAGNÓSTICO DE LA GESTANTE INFECTADA POR EL VIH

Se tiene que ofrecer a toda gestante la serología VIH en la primera consulta, sea cual sea el momento del embarazo (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A). Todas las medidas preventivas de la transmisión vertical requieren del conocimiento previo de la infección materna.

Se repetirá la serología VIH durante el tercer trimestre de embarazo a todas las gestantes, con el fin de identificar las seroconversiones producidas durante el embarazo (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C). A las gestantes con conductas de riesgo, se les realizará serología frente al VIH en cada trimestre. En caso de sospecha de primoinfección, se realizará la determinación de una PCR cuantitativa del VIH.

Las pruebas que se realizarán para el cribado y el diagnóstico de confirmación son las mismas que en la población no gestante (test de ELISA para la identificación de anticuerpos frente al VIH, *Western-blot* posteriormente como prueba de confirmación). Dadas las implicaciones del diagnóstico, se debe confirmar la infección antes de informar a la gestante.

Se ofrecerá la realización de una prueba rápida de VIH a toda gestante que llegue en trabajo de parto sin una serología VIH previa durante el transcurso de la gestación. Ésta nos permite la determinación, en menos de una hora, de la presencia de Ac-VIH, lo que nos permitirá, a su vez, una rápida actuación en el período de dilatación para la prevención de la transmisión durante el parto y posparto (tratamiento al recién nacido e inhibición de la lactancia materna). Las pruebas rápidas deben confirmarse posteriormente por una determinación de ELISA y *Western-blot*^{12,13}. El centro sanitario debe garantizar la posibilidad de realizar una prueba rápida a toda paciente que acude en trabajo de parto con serología VIH desconocida. En caso de positividad, se actuará según se especifica en el protocolo de vía

de parto sin esperar el resultado de la prueba de confirmación, que deberá realizarse lo antes posible.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

1. Información adecuada a la gestante

Las mujeres deben estar informadas del beneficio potencial y la seguridad de la administración de los fármacos antirretrovirales (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A) y de la posibilidad de realización de profilaxis para las infecciones oportunistas en la gestación y en el período neonatal.

Dada la gravedad de la infección por el VIH y del riesgo materno y fetal, se informará de la posibilidad de solicitar una interrupción legal del embarazo por grave enfermedad materna o por riesgo de afectación fetal.

2. Tratamiento antirretroviral

Existen pocos datos sobre la seguridad de los antirretrovirales durante el embarazo. El manejo adecuado de la gestante infectada por el VIH requiere un análisis de la necesidad de tratamiento para la propia enfermedad, la necesidad de minimizar el riesgo de transmisión vertical y los posibles efectos secundarios del tratamiento para el feto y el recién nacido.

El tratamiento de la gestante infectada por el VIH tendrá, por tanto, además del objetivo de disminuir el riesgo de transmisión vertical, prolongar y mejorar la calidad de vida, disminuir los valores de carga viral a concentraciones indetectables durante el mayor tiempo posible y preservar o restaurar la función inmunitaria.

En España, donde las mujeres infectadas por el VIH tienen acceso a un adecuado tratamiento antirretroviral, una correcta asistencia al parto y posparto con inhibición de la lactancia materna, la tasa de transmisión vertical esperable se sitúa alrededor del 1%¹⁴.

Inicio del tratamiento antirretroviral en la gestante

La decisión de iniciar el tratamiento antirretroviral en el adulto no gestante se basa en 3 pilares: la sin-

510 tomatología, el número de linfocitos CD4+ y la carga viral¹⁵.

1. Pacientes pertenecientes a la categoría B y C de la clasificación de los CDC: se recomienda iniciar tratamiento en todos los casos (grado de recomendación A).

2. Pacientes con linfocitos CD4+ < 200 cél/mm³: se recomienda iniciar tratamiento (grado de recomendación A).

3. Pacientes con linfocitos CD4+ entre 200-350 cél/mm³: se recomienda iniciar tratamiento (grado de recomendación B). Sin embargo, se puede diferir si la cifra se mantiene próxima a los 350 cél/mm³ de forma estable y tiene una carga viral baja (< 20.000 copias).

4. Pacientes con linfocitos CD4+ > 350 cél/mm³: puede diferirse el tratamiento (grado de recomendación B).

Las indicaciones y el tipo de tratamiento antirretroviral en la gestante no deben diferir de las consideraciones generales para el adulto no gestante, con algunas salvedades:

1. Se ofrecerá a la gestante la posibilidad de realizar tratamiento antirretroviral sea cual sea su estado de la enfermedad, con la finalidad de prevenir la transmisión vertical del virus. El tratamiento se recomienda incluso en aquellas mujeres que no requerían tratamiento antes de la gestación (grado de recomendación A).

2. Debe iniciarse el tratamiento a partir del segundo trimestre de gestación si el estado materno lo permite.

3. Las pacientes que inician el embarazo y están ya recibiendo tratamiento antirretroviral, continuarán con el mismo tratamiento si éste era efectivo. Habrá que modificar aquellos fármacos de mayor potencial teratogénico.

4. Debe escogerse un régimen de tratamiento que haya demostrado efectividad en la reducción de la transmisión vertical y que no presente efectos teratogénicos.

5. Debe procurarse la mínima toxicidad posible, tanto para la madre como para el feto y el recién nacido.

6. En aquellas gestantes que presenten un buen estado inmunológico, con una carga viral baja (bajo

riesgo de transmisión y de adquisición de resistencias en estas circunstancias), se puede ofrecer monoterapia con ZDV.

7. Deben considerarse las variaciones farmacocinéticas que se producen durante el embarazo.

Efectos del tratamiento antirretroviral. Toxicidad

En el caso de la infección por el VIH, la rápida evolución en el tratamiento y el grave riesgo que conlleva para la salud de la madre la propia enfermedad han obligado a incorporar fármacos potencialmente tóxicos durante la gestación, sin disponer de la información sobre teratogenia y farmacocinética habitualmente requeridas.

Existen 3 grandes grupos de antirretrovirales:

1. Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIN).

2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN).

3. Inhibidores de las proteasas (IP).

Los ITIN atraviesan la barrera placentaria, no han demostrado ser teratogénicos en animales a dosis similares a las utilizadas en humanos y generalmente son bien tolerados durante la gestación. Muestran afinidad por la ADN-polimerasa mitocondrial, por lo que pueden producir disfunciones mitocondriales que se pueden manifestar como cardiomiopatía, neuropatía, acidosis láctica, pancreatitis o esteatosis hepática. Es fácil confundir los cuadros asociados a estos fármacos con afecciones propias de la gestación, como el síndrome HELLP. El cuadro tóxico es potencialmente más grave en la gestante, más frecuente en tratamientos de larga duración y es reversible al cesar el tratamiento.

Se han descrito diversos cuadros de muertes maternas por acidosis láctica en mujeres tratadas con la asociación estavudina + didanosina (d4T + ddI) de forma prolongada (desde la concepción y durante toda la gestación)¹⁶. Por tanto, debe evitarse el uso de tal asociación durante el embarazo. Las gestantes tratadas con ITIN deberán seguir un control estricto de la función hepática, enzimas pancreáticas y ácido láctico durante toda la gestación.

No se han demostrado efectos sobre el crecimiento o el desarrollo de los niños expuestos a es-

Tabla 1 Fármacos antirretrovirales (entre paréntesis se incluye la clasificación de la Food and Drug Administration)*Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIN)*

Recomendados	Zidovudina (C)	Larga experiencia. Estudios de eficacia No teratogénico
Alternativos	Lamivudina (C)	ZDV+ 3TC es el dúo recomendado
	Didanosina (B)	Casos de acidosis láctica con didanosina + estavudina.
	Emtricitabina (B)	Usarlo sólo si no hay otras alternativas
	Estavudina (C)	
Sin datos suficientes para recomendarlos	Abacavir (C)	
	Tenofovir (B)	No hay estudios en embarazos humanos
No recomendados		Toxicidad ósea en estudios en monos
	Zalcitabina (C)	Teratogénico en animales

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)

Recomendados	Nevirapina (C)	No teratogenicidad Aumento de riesgo de hepatotoxicidad en mujeres que inician tratamiento con CD4 >250 células/mm ³ Con CD4 < 250 el uso de nevirapina es aceptable Monitorización frecuente en los primeros 18 meses de uso Sin hepatotoxicidad con las monodosis intraparto
No recomendados	Efavirenz (D)	Teratogénico en humanos: defectos del sistema nervioso central Nunca usarlo en el primer trimestre No dar en mujeres en edad reproductiva
	Delavirdina (C)	Teratogénico en roedores

Inhibidores de las proteasas (IP)

Recomendados	Nelfinavir (B)	Tratamiento recomendado
Alternativos	Saquinavir (B)/ritonavir (C)	Escasa experiencia
	Indinavir (C)	El embarazo disminuye la concentración plasmática Siempre asociado a ritonavir Posible hiperbilirrubinemia en el neonato
	Lopinavir/ritonavir (C)	En estudio No se conoce dosis adecuada en el embarazo
	Ritonavir (B)	Mínima experiencia. Usar unido a otro IP
Sin datos suficientes para recomendarlos	Amprenavir (C)	No estudios en humanos
	Atazanavir (C)	No hay estudios en humanos Posible hiperbilirrubinemia en el neonato
	Fosamprenavir (B)	No hay estudios en humanos

Inhibidores de la fusión

Sin datos suficientes para recomendarlos	Emfuvirtida (B)	No hay estudios en humanos
---	-----------------	----------------------------

te tipo de antirretrovirales intraútero¹⁷. Inicialmente, la cohorte francesa publicó el fallecimiento de 2 niños expuestos a ITIN intraútero debido a encefalopatías graves causadas por la toxicidad mitocondrial de estos fármacos¹⁸. Sin embargo, estos hallazgos no se han corroborado por otros grupos de estudio¹⁹.

Los ITINN atraviesan la placenta. De ellos, el efavirenz se ha asociado a malformaciones graves del sistema nervioso central por lo que no se recomien-

da su uso durante el embarazo. La nevirapina ha demostrado ser un fármaco muy eficaz en la prevención de la transmisión vertical, tanto en pautas ultracortas (nevirapina en dosis única durante el parto y al recién nacido, muy utilizadas en países en vías de desarrollo) como formando parte de pautas combinadas. Sin embargo, ha mostrado una mayor frecuencia de reacciones adversas (hepatotoxicidad y *rash* cutáneo) en mujeres que inician el tratamiento

512 con valores de $CD4 > 250 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$, situaci3n muy frecuente en las embarazadas que comienzan el tratamiento antirretroviral combinado como profilaxis de la transmisi3n vertical. Su uso durante el embarazo, particularmente como iniciaci3n a la terapia antirretroviral en mujeres con $CD4 > 250 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$, debe realizarse con precauci3n y requiere una estricta monitorizaci3n de la funci3n hepática durante los primeros meses de terapia²⁰⁻²².

Los IP tienen un paso transplacentario m3nimo y no parecen tener efectos teratogénicos. Sin embargo, favorecen las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, por lo que incrementan el riesgo de aparici3n de diabetes gestacional²³. El nelfinavir es el único fármaco que, en t3rminos de experiencia, ha demostrado una eficacia similar a la nevirapina en la profilaxis de la transmisi3n vertical, por lo que se considera una buena alternativa a la nevirapina en las mujeres que deben iniciar tratamiento antirretroviral con valores de $CD4 > 250 \text{ c\acute{e}l/mm}^3$. Tambi3n pueden considerarse como alternativa a la nevirapina, el lopinavir o saquinavir, aunque en ambos casos potenciados con ritonavir.

En la tabla 1 se incluye una descripci3n y algunos comentarios de los diferentes fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad.

Efectos del tratamiento antirretroviral sobre los resultados perinatales

Las mujeres infectadas por el VIH tienen un mayor riesgo de presentar abortos espontáneos, muerte fetal intraútero y retraso del crecimiento intrauterino²⁴⁻²⁷.

El uso de antirretrovirales se relaciona con una mayor tasa de prematuridad, especialmente aquellos tratamientos combinados que llevan IP²⁸⁻³¹.

El tratamiento antirretroviral no parece asociarse a una mayor tasa de malformaciones en los reci3n nacidos, ni a una variaci3n en la frecuencia de aparici3n de éstas³².

Estudios realizados en Espa3a²⁷ y en el Reino Unido³³ han demostrado una disminuci3n de la incidencia de preeclampsia en mujeres infectadas por el VIH sin tratamiento antirretroviral, mientras que la tasa de preeclampsia en mujeres tratadas con tratamientos combinados supera las tasas establecidas para la poblaci3n general (nivel de evidencia III, grado de re-

comendaci3n B). En las mujeres infectadas por el VIH que se presentan durante el embarazo con s3ntomas propios de preeclampsia o disfunci3n hepática, debemos descartar que se deban a la medicaci3n (nivel de evidencia III, grado recomendaci3n B). Debe realizarse un control cl3nico y analítico exhaustivo en gestantes tratadas con pautas combinadas para detectar a tiempo el inicio de estas afecciones.

De igual forma, el grupo de estudio espa3ol demostr3 un incremento en la tasa de muertes fetales intraútero en mujeres tratadas con terapia combinada. Este dato, combinado con el mayor riesgo de retraso de crecimiento intrauterino, sugiere la necesidad de una estricta monitorizaci3n del bienestar fetal en estas gestaciones²⁷.

CONTROL DE LA GESTACI3N EN LA MUJER INFECTADA POR EL VIH

1. Primera visita

1. Estas mujeres deben ser atendidas durante el embarazo, parto y posparto por un equipo multidisciplinario: obstetra, internista, pediatra, etc. (nivel de evidencia IV, grado de recomendaci3n C).

2. Citolog3a cervical: la inmunosupresi3n por la infecci3n por el VIH permite una mayor replicaci3n del virus del papiloma humano (VPH) en la zona genital y una progresi3n m3s r3pida de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) a carcinoma cervical³⁴.

3. Evaluaci3n cl3nica: estadiaje cl3nico.

4. Historia de uso previo o actual de antirretrovirales.

5. Descartar enfermedades de transmisi3n sexual (facilitan la infecci3n de la pareja sexual y pueden transmitirse al reci3n nacido) (nivel de evidencia IV, grado de recomendaci3n C).

6. Determinaci3n de serolog3as frente al VHC, citomegalovirus.

7. Hemograma y bioquímica con perfil hepático.

8. Ecograf3a: determinaci3n de la edad gestacional.

9. Cribado de anomal3as cromos3micas.

10. Estudios espec3ficos de la infecci3n por el VIH: determinaci3n de la carga viral del VIH en plasma y recuento de linfocitos $CD4+$.

11. Cribado de diabetes gestacional en pacientes tratadas con IP.

2. Visitas sucesivas

1. Respetar, después del asesoramiento adecuado, la decisión de la mujer de seguir o no con el embarazo y de usar o no antirretrovirales.

2. Iniciar el tratamiento adecuado para cada paciente según la carga viral, el recuento de CD4+ y la edad gestacional, considerando el potencial impacto para el feto y el recién nacido.

3. Ofrecer las condiciones óptimas para la realización de amniocentesis, si precisa.

4. Control periódico de la carga viral:

- A los 15 días del inicio del tratamiento antirretroviral.

- Bimensual, una vez conseguida una carga viral indetectable.

- Entre las 34-36 semanas para establecer la posibilidad de un parto por vía vaginal.

- En el momento del parto o inmediatamente posterior.

5. Profilaxis de las infecciones oportunistas si $CD4 < 200 \text{ células/mm}^3$.

6. Control del bienestar fetal:

- Ecografía y Doppler fetal periódico a partir de las 20 semanas.

- Registro cardiotocográfico en caso de alteración del Doppler o de bajo peso para la edad gestacional.

7. Controles seriados de proteinuria y presión arterial materna.

3. Posparto

1. Analítica: hemograma, bioquímica con perfil hepático y proteinuria.

2. Carga viral materna y recuento de linfocitos CD4+.

3. Revalorar la necesidad de tratamiento TARGA.

ELECCION DE LA VÍA DEL PARTO

El objetivo será establecer la vía de parto más adecuada en cada caso, de forma que se garantice el mínimo riesgo de transmisión vertical del VIH y la mínima morbilidad materna y fetal.

La decisión debe implicar a la madre y al equipo médico a cargo de la paciente, teniendo en cuenta la carga viral, la eficacia de la cesárea electiva en la prevención de la transmisión vertical, el uso de la te-

rapia combinada durante el embarazo y los deseos de la paciente, tomando en consideración múltiples factores, tales como las condiciones cervicales y la integridad de las membranas amnióticas.

Recomendaciones para la elección de la vía de parto

Se permitirá un parto vaginal si hay:

- Buen control gestacional y correcto cumplimiento terapéutico.

- Viremia $< 1.000 \text{ copias/ml}$ y tratamiento antirretroviral combinado (nivel de evidencia III, grado de recomendación B).

Se indicará una cesárea electiva si:

- Gestante sin tratamiento antirretroviral o con carga viral desconocida (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A).

- Gestante en monoterapia con ZDV (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A).

- Gestante en tratamiento combinado con viremia $> 1.000 \text{ copias/ml}$ (nivel de evidencia III, grado de recomendación B).

- Necesidad de inducción de parto (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

- No aceptación de parto vaginal por parte de la paciente.

Se indicará una cesárea intraparto si:

- Amniorrhexis prolongada (nivel de evidencia III, grado recomendación B).

- Previsión de parto prolongado (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

- Monitorización patológica (contraindicada la realización de microtoma en la calota fetal) (nivel de evidencia III, grado recomendación B).

Tratamiento antirretroviral durante el parto vaginal o la cesárea

- No suspender la administración oral de TARGA (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

- 514**
- Añadir ZDV por vía intravenosa durante el parto (pauta ACTG 076: 2 mg/kg inicial + 1 mg/kg/h hasta ligar el cordón del recién nacido) (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A).
 - En ausencia de tratamiento durante el embarazo: realizar tratamiento intraparto con ZDV + lamivudina + nevirapina.

Durante el puerperio

- ZDV oral al recién nacido, iniciar durante las 6-8 primeras horas (pauta ACTG 076: 2 mg/kg/6 h oral durante 4-6 semanas) (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A).
- En caso de madres no tratadas o con mal control valorar: nevirapina al recién nacido a las 48-72 h.
- Reevaluar régimen tomando en consideración el riesgo de monoterapia encubierta.

Consideraciones especiales durante el parto de una mujer VIH (grado de recomendación C)

- Determinación de la carga viral alrededor de la semana 36 de gestación para establecer la vía de parto adecuada.
- En caso de cesárea electiva, planificarla entre la 37-38 semana.
- Mantener las membranas íntegras tanto tiempo como sea posible.
- Evitar las maniobras invasivas durante el parto (monitorización interna del feto, amniorrexia artificial, parto instrumental, episiotomía).
- En caso de cesárea, emplear antibioticoterapia profiláctica después de pinzar el cordón umbilical.
- El cordón debe ligarse lo antes posible.
- El recién nacido debe ser lavado inmediatamente tras el parto.

LACTANCIA MATERNA

En los países desarrollados, la lactancia materna se desaconseja para todas las mujeres VIH positivas, desde que se demostró que la lactancia materna incrementa el riesgo de transmisión en un 14%³⁵ (nivel de evidencia Ib, grado de recomendación A).

El TARGA disminuye la excreción de HIV-1 ARN en la leche materna, pero no parece tener efecto sobre el HIV-1 ADN celular en la leche materna³⁶.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Diagnóstico prenatal

La gestante con VIH debe realizar la mejor prueba de cribado de anomalías cromosómicas lo antes posible. En caso de un resultado alterado, debe informarse de los riesgos y beneficios de la realización de una prueba invasiva.

La infección por el VIH no contraindica la práctica de técnicas invasivas de detección de anomalías cromosómicas. Sin embargo, se debe ofrecer a la gestante la situación óptima para la realización de éstas asumiendo el mínimo riesgo de provocar una transmisión vertical iatrogénica: tratamiento antirretroviral, carga viral indetectable, evitando el paso transplacentario (nivel de evidencia III, grado de recomendación B) y la realización de una biopsia corial por el mayor riesgo teórico de transmisión^{37,38} (nivel de evidencia IV, grado de recomendación C).

Coinfección por virus de la hepatitis C

En madres coinfectadas por el virus de la hepatitis C (VHC), la tasa de transmisión vertical del VHC asciende hasta un 15% (6% en madres VHC+/VIH-). La transmisión vertical del VHC puede producirse por vía transplacentaria o bien durante el parto³⁹.

El riesgo se relaciona de forma directa con la viremia materna y en algunos estudios se encuentra una asociación con la instrumentación del parto. Algunos estudios sugieren que la práctica de una cesárea electiva podría reducir los casos de transmisión⁴⁰.

El control del VIH, con tratamiento antirretroviral, parece estar asociado a una reducción de la tasa de transmisión del VHC^{41,42}.

Estudio de resistencias

Se ha demostrado que mujeres con cepas resistentes a la ZDV tienen 5 veces más riesgo de transmisión

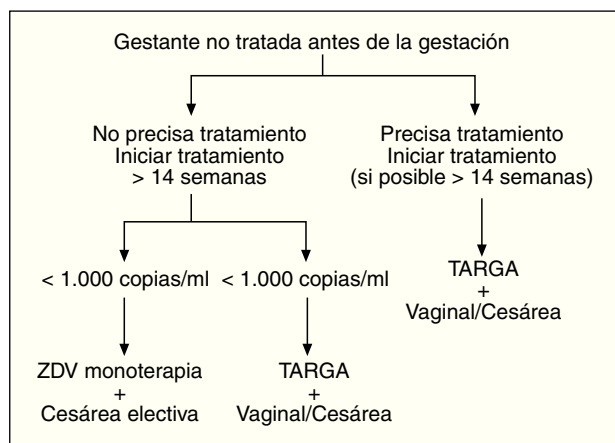


Figura 1. Protocolo de actuación en la gestante infectada por VIH, tratamiento antirretroviral y finalización de la gestación. Gestante no tratada antes de la gestación. ZDV: zidovudina. TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.

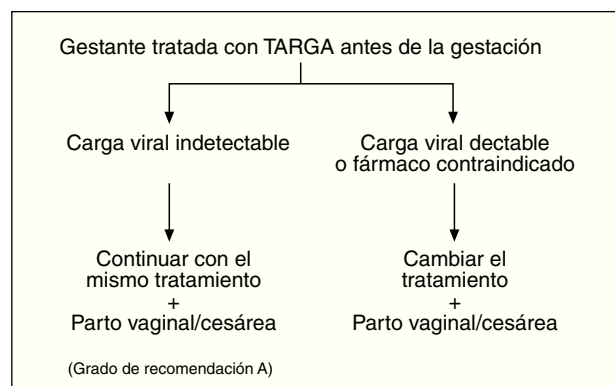


Figura 2. Protocolo de actuación en la gestante infectada por VIH, tratamiento antirretroviral y finalización de la gestación. Gestante tratada con TARGA antes de la gestación.

vertical del VIH y este factor es independiente de la carga viral⁴³. Se recomienda el estudio de resistencias en mujeres embarazadas no tratadas previamente con antirretrovirales en la infección aguda por VIH y en todos los casos de fracaso de tratamiento¹⁵.

CONSEJO PRECONCEPCIONAL

El objetivo del consejo preconcepcional en la mujer infectada por el VIH será obtener un óptimo

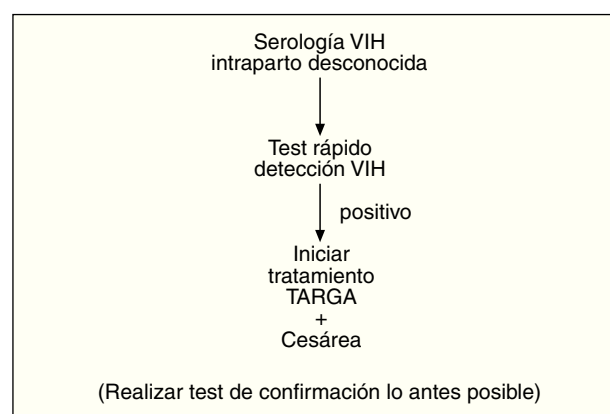


Figura 3. Protocolo de actuación en la gestante infectada por VIH, tratamiento antirretroviral y finalización de la gestación. Serología VIH intraparto desconocida.

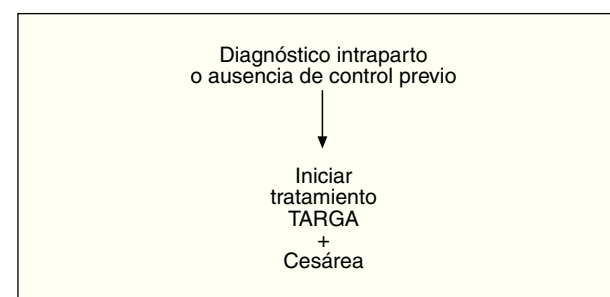


Figura 4. Protocolo de actuación en la gestante infectada por VIH, tratamiento antirretroviral y finalización de la gestación. Diagnóstico intraparto o ausencia de control previo.

estado de salud previo a la gestación. Un buen consejo preconcepcional se basará en los siguientes puntos:

1. Contracepción efectiva mientras se obtiene un estado óptimo para la gestación.
2. Informar del riesgo de transmisión vertical, estrategias de prevención, potenciales efectos adversos de la medicación durante el embarazo y al recién nacido.
3. Cribado de enfermedades infecciosas y de transmisión sexual.
4. Seguir las recomendaciones de tratamiento antirretroviral del adulto no gestante:

- No tratar de forma específica sólo por el deseo gestacional.

516

- En caso de estar usándose fármacos con potencial teratogénico, modificar el tratamiento.
- Usar en lo posible antirretrovirales de eficacia demostrada en la reducción de la transmisión vertical.

5. Evaluación y profilaxis de las infecciones oportunistas.

6. Realizar las inmunizaciones que sean necesarias.

7. Identificar factores de riesgo que puedan tener resultados adversos para la madre o el feto.

8. Cribado de abusos de sustancias tóxicas.

En las figuras 1-4 se puede apreciar de forma resumida el protocolo de actuación en la gestante infectada por el VIH (tratamiento antirretroviral y finalización de la gestación).

BIBLIOGRAFÍA

1. Situación de la epidemia de VIH/SIDA en mujeres. Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA. VIH y SIDA en España. Situación epidemiológica, Diciembre 2005. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
2. Coll O, Hernández M, Boucher C, 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.
3. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann AJ, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1,000 copies/ml. *J Infect Dis.* 2001;183:539-45.
4. The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS.* 1999;13:1377-85.
5. Hawkins D, Blott M, Clayden P, De Ruiter A, Foster G, Gilling-Smith C, et al. BHIVA Guidelines Writing Committee. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Med.* 2005;6 Suppl 2:107-48.
6. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiseley P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *New Engl J Med.* 1994;331:1173-80.
7. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-Zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA.* 2001;285:2083-93.
8. Cooper ER, Charurat M, Mofenson LM, Hanson IC, Pitt J, Díaz 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;29:484-94.
9. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet.* 1999;353:1035-9.
10. The International Perinatal HIV Group. The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 - A Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N Eng J Med.* 1999;340:977-87.
11. European Collaborative Study. Mother-to-child Transmission of HIV Infection in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40: 458-65.
12. Merhi Z, Minkoff H. Rapid HIV screening for women in labor. *Expert Rev Mol Diagn.* 2005;5:673-9.
13. Doyle NM, Levison JE, Gardner MO. Rapid HIV versus enzyme-linked immunosorbent assay screening in a low-risk Mexican American population presenting in labor: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1280-5.
14. Thorne C, Newell ML Treatment options for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Curr Opin Investig Drugs.* 2005;6:804-11.
15. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antiretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (Octubre 2004). Capítulo 4, p. 21-30.
16. Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A, Lafanchère A, Longuet P, Chosidow D, et al. Case Report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy [letter]. *AIDS.* 2003;17:272-3.
17. The European CS. Height, Weight, and Growth in Children Born to Mothers With HIV-1 Infection in Europe. *Pediatrics.* 2003;111:e52-e60.
18. 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;17:1769-85.
19. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to

- zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. *JAMA*. 1999;281:151-7.
20. Hitti J, Frenkel L, Huang S, Wei L, Stevens L, Watts H, et al. and PACTG 1022 Study Team. Toxicity with continuous Nevirapine in Pregnancy: Results from PACTG1022. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2004, San Francisco, CA, USA, 2004.
21. Money D, Khoo D, MacDonald G, Alimenti A, Forbes J, Milner R, et al. A comparison of toxicity in nevirapine vs protease inhibitor containing HAART regimens in pregnant women. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 22-25, 2005, Boston, USA.
22. Joy S, Poi M, Hughes L, Brady MT, Koletar SL, Para MF, et al. Third-trimester maternal toxicity with nevirapine use in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2005;106:1032-8.
23. Justman JE, Benning L, Danoff A, Minkoff H, Levine A, Greenblatt RM, et al. Protease inhibitor use and the incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *AIDS*. 2003;32:298-302.
24. 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.
25. Lewis JJ, Ronsmans C, Ezech A, Gregson S. The population impact of HIV on fertility in sub-Saharan Africa. *AIDS*. 2004;18 Suppl 2:S35-43.
26. Ross A, Van der Paal L, Lubega R, Mayanja BN, Shafer LA, Whitworth J. HIV-1 disease progression and fertility: the incidence of recognized pregnancy and pregnancy outcome in Uganda. *AIDS*. 2004;18:799-804.
27. 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;20:59-66.
28. European Collaborative Study, Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*. 2000;14:2913-30.
29. European Collaborative Study. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*. 2004;18:2337-9.
30. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral Therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Eng J Med*. 2002;346:1863-70.
31. Cotter AM, García AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis*. 2006;193:1195-201
32. European Collaborative Study. Does highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV infected women? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:116-8.
33. Wimalasundera RC, Smith JH, Thom S, Hughes ED, Larbalestier N, Poulter N. Is pre-eclampsia in HIV positive women treated with antiretroviral therapy a manifestation of immune reconstitution? *Lancet*. 2002;360:1152-4.
34. Holcomb K, Maiman M, Dimaio T, Gates J. Rapid progression to invasive cervix cancer in a woman infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 1998;91:848-50.
35. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham C. Estimates of the risk of HIV-1 transmission through breastfeeding. *Lancet*. 1992;340:585-8.
36. Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S, Smeaton LM, Thior I, Wester C, et al. Highly active antiretroviral therapy started during pregnancy or postpartum suppresses hiv-1 RNA, but not DNA, in breast milk. *J Infect Dis*. 2005;192:713-9.
37. Somigliana E, Bucci AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, et al. Italian collaborative study on HIV Infection in pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:437-42.
38. Coll O, Suy A, Hernández S, Pisa S, Lonca M, Thorne C, et al. Prenatal diagnosis in HIV-infected women. A new screening program for chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:192-8.
39. Thomas SL, 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;27:108-17.
40. 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;356:904-7.
41. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E, Dallacasa P, et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clin Inf Diseases*. 1997;25:1121-4.
42. 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;32:727-34.
43. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, McIntosh K, Chung PH, Colson A et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the women and infants transmission study. The women and infants transmission study group. *AIDS*. 2000;14:263-71.

518 Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

- Ia La evidencia científica procede a partir de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
- Ib La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
- IIa La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo, controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
- IIb La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
- III La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
- IV La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grados de recomendación

- A Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib)
- B Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III)
- C La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV)

Los Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia y los Protocolos de Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estos protocolos no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en Departamentos y Servicios Hospitalarios.