

Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 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).

José A. Iribarren^{a,c}, José T. Ramos^b, Luis Guerra^c, Oriol Coll^d, María Isabel de José^{b,c}, Pere Domingo^a, Claudia Fortuny^b, Pilar Miralles^a, Francisco Parras^c, José María Peña^a, Carlos Rodrigo^b y Ricard Vidal^d

^aGESIDA-SEIMC. ^bAsociación Española de Pediatría. ^cConsejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el Sida. ^dSociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Estado actual del tema

Introducción

Desde el inicio de la epidemia del sida se reconoció la transmisión vertical como una vía relevante de adquisición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De hecho, la tasa de transmisión vertical ha variado en diferentes estudios entre 13%-48%, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos¹. Ésta es la vía de adquisición de la infección por VIH para más del 90% de los niños infectados del mundo, y para prácticamente el 100% de los niños infectados del mundo desarrollado.

Este problema es extremadamente importante si tenemos en cuenta que más del 50% de las personas infectadas en el mundo son mujeres, la mayoría de ellas en edad de procrear. Se ha estimado que 2,4 millones de mujeres infectadas paren cada año, ocasionando unas 600.000 nuevas infecciones en niños (1.600 cada día)², localizándose este problema sanitario y social de forma muy preferente en los países subdesarrollados.

Además, en el mundo desarrollado, el éxito del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) y las noticias difundidas por los medios de comunicación de diferentes métodos (tratamiento antirretrovírico, cesárea,...) para disminuir la transmisión vertical ha reavivado el interés por la procreación entre los propios infectados por el VIH, tanto en parejas en que ambos miembros están infectados como en parejas discordantes.

Dentro del mundo desarrollado, España es el país de Europa Occidental con el mayor número de casos de sida

pediátricos³. El importante número de niños con infección por el VIH-1 se explica por la alta prevalencia de esta infección en mujeres en edad fértil^{4,5}. Este documento de consenso entre el Grupo de Estudio de Sida Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GESIDA-SEIMC), la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y el Plan Nacional sobre Sida (PNS) pretende actualizar la información disponible y aunar esfuerzos para conseguir la tasa más baja posible de transmisión vertical en un país como el nuestro, con dispensación gratuita de antirretrovíricos y un alto nivel técnico de los distintos profesionales implicados en la atención a estos pacientes. Aunque el documento se dedica casi exclusivamente al empleo de los fármacos frente al VIH, la prevención de la transmisión vertical se debe de situar en un contexto más amplio, ya que debe estimularse la planificación responsable de cualquier mujer respecto a quedarse embarazada (esté o no infectada por el VIH), promoverse la educación sanitaria y la prevención de la transmisión sexual del VIH y de otros patógenos, el diagnóstico precoz de la infección por el VIH en la mujer, y finalmente, considerar, si fuese necesario, la opción legal de la interrupción voluntaria del embarazo en una mujer infectada por el VIH.

Epidemiología de la infección por el VIH de transmisión vertical en España

Según el registro nacional de casos de sida, el primer niño diagnosticado de sida por transmisión vertical fue comunicado en 1984. Ésta ha sido la vía de transmisión identificada en un total de 837 niños, según la última actualización disponible (30-06-2000), siendo Madrid, Cataluña y Andalucía las Comunidades Autónomas (CC.AA.) con un mayor número de casos. El número de casos ascendió muy rápidamente, alcanzando un pico de 90 niños en 1988, manteniéndose entre 80 y 90 desde entonces hasta 1995. El descenso de la incidencia de casos de sida por transmisión madre-hijo ha sido muy marcado (de un 80%) desde 1995; así en 1999 (datos no corregidos por retraso) se han comunicado sólo 13 casos con dicho diagnóstico⁶.

En un estudio realizado en el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III y la Secretaría del PNS entre 1993 y 1999, sobre muestras

recibidas de 40 hospitales españoles de 13 CC.AA. para el diagnóstico de infección por el VIH en menores de un año, se detectó una reducción significativa en las tasas de transmisión vertical (del 20,2% al 5,7%) de 1993 a 1997, con un cambio de tendencia a partir de este último año⁷. Este estudio, dado su carácter poblacional, incluye recién nacidos y lactantes que eran hijos de mujeres con y sin tratamiento profiláctico con antirretrovíricos.

Los datos procedentes de la experiencia de algunos hospitales, por ejemplo la del 12 de Octubre de Madrid, recogidos durante la década 1987-97, informan de una notable disminución de la transmisión vertical del 17,5% [intervalo de confianza (IC) 95%: 12,8-23] al 2,9% (IC 95%: 0,15-13,0%) según se hubiese administrado o no zidovudina (ZDV) profiláctica⁴. Lo mismo se ha observado en el Hospital Aranzazu de San Sebastián, en el que se ha pasado de una cobertura con ZDV de un 50% en el período 1994-1997 a un 88% en el período 1998-1999 con una disminución de la transmisión de un 21% a un 3%, respectivamente⁸. La experiencia de los hospitales Gregorio Marañón y La Paz de Madrid, referida por componentes del grupo de trabajo, es también de un notable descenso de la transmisión vertical, sin ningún caso desde la generalización del empleo profiláctico de los antirretrovíricos de un total de 170 embarazadas diagnosticadas y tratadas con estos fármacos. Estas diferencias, entre los primeros datos arriba referidos para un conjunto de hospitales y los particulares de los diversos hospitales reseñados, pueden relacionarse con el hecho de que corresponden a estudios con diseños distintos.

La Secretaría del PNS en colaboración con 7 CC.AA. viene desarrollando desde 1996 un estudio anónimo y no relacionado sobre la prevalencia de anticuerpos anti-VIH en recién nacidos, como método de estimación de la prevalencia de la infección por el VIH en sus madres, es decir en una población femenina sexualmente activa, a modo de población centinela. Durante los cuatro años, desde 1996 hasta 1999, se han procesado más de 350.000 sueros de recién nacidos, y en conjunto la seroprevalencia global ha pasado de 1 por mil en 1996 a 1,54 por mil en 1999, un 54% de incremento, resultando una tendencia significativamente creciente. Teniendo en cuenta los resultados de otras tres CC.AA. (Madrid, Cataluña y la Comunidad Valenciana), que tienen algunos estudios similares realizados independientemente, se puede afirmar que la prevalencia de infección por el VIH en madres de recién nacidos en España debe estimarse superior al 1,31 por mil en el período 1996-1999⁵. El incremento aludido puede estar relacionado con un posible aumento de la incidencia de embarazos que llegan a término a consecuencia de la extensión de las terapias de alta eficacia y de la efectividad de la prevención de la transmisión vertical con ZDV y otros fármacos, pero podría reflejar también un aumento de la incidencia de la infección por el VIH en mujeres en edad reproductiva y/o un subdiagnóstico de la infección en las embarazadas.

Si se aplica una prevalencia entre 1,3 y 2 por 1.000 a los recién nacidos en España en 1999, según el dato del Instituto Nacional de Estadística, se obtiene una estimación entre 500 y 800 niños nacidos de madres infectadas por el VIH. Extrapolando la prevalencia de VIH encontrada para 1999 del estudio previo, puede estimarse que de dicho total entre 13.000 y 20.000 mujeres en edad

reproductiva (15-49 años) están infectadas por el VIH en España. Una proporción indeterminada de las mismas desconoce su infección por el VIH, y ante un embarazo tiene un riesgo notable de transmitir la infección a sus hijos, si no son diagnosticadas antes o durante la gestación. Estas cifras hay que considerarlas en el contexto de que, según los cálculos de la Secretaría del PNS, existen unas 120.000 personas vivas infectadas por el VIH en España.

Transmisión vertical: cuándo ocurre y factores que influyen

El VIH puede transmitirse durante el embarazo (transmisión prenatal), en el momento del parto (transmisión intraparto) o posteriormente a través de la lactancia materna (transmisión postnatal).

La tasa de transmisión vertical, en aquellas poblaciones donde la lactancia materna está contraindicada, oscila entre el 15% y el 25%, según las series, entre un 35%-45% de los niños que se infectan lo hacen antes de nacer (infección prenatal o intrauterina), mientras que el 65%-55% aproximadamente se infectan durante el parto (infección intraparto). En las zonas donde las mujeres infectadas amamantan a sus hijos, las tasas de transmisión del VIH son más elevadas (35%-45%). En estas zonas la infección prenatal y la infección intraparto o postnatal inmediata suponen respectivamente el 30% y 50% de las infecciones; la lactancia materna justificaría el 20% restante⁹. Varios autores proponen una definición basada en pruebas de laboratorio para diferenciar la infección intrauterina de la infección intraparto:

Infección intraútero: cultivo (cocultivo) de VIH o reacción en cadena de la polimerasa (PCR)-VIH positivos antes de las 48 horas de vida (no es válida la sangre de cordón por su fácil contaminación).

Infección intraparto: cultivo (cocultivo) de VIH y PCR-VIH negativos, o Ag p24 negativo, dentro de la primera semana de vida y cultivo VIH, PCR-VIH o Ag p24 positivos, entre los 7 y los 90 días de vida (en niños no amamantados).

Entre los factores implicados en la transmisión encontramos los siguientes (tabla 1):

Factores diferentes a la carga vírica materna

1. *Factores maternos.* Estado clínico e inmunológico de la madre: las gestantes en fases avanzadas de enferme-

TABLA 1. Factores implicados en la transmisión materno-infantil

Víricos
Fenotipo
Diversidad vírica
Maternos
Enfermedad avanzada
Mutación CCR5
Carga vírica elevada
Obstétricos
Ruptura prematura de membranas
Tipo de parto
Lactancia
Fetoplacentarios
Prematuridad
Corioamnionitis

dad o con criterios de sida y aquéllas con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 500/mm³ tienen un mayor riesgo de infectar a su descendencia¹⁰⁻¹³.

2. *Factores víricos.* Fenotipo vírico (*slow-low/rapid-high*) y genotipo vírico: las gestantes que presentan cepas formadoras de sincitios y de crecimiento y replicación altas presentan un mayor riesgo de infectar a sus hijos.

3. *Factores placentarios.* No están establecidos los mecanismos por los cuales el virus puede atravesar la barrera uteroplacentaria. A medida que avanza la gestación, la capa más interna del citotrofoblasto placentario se va haciendo más fina, aumentando la susceptibilidad a la infección intraútero. Existe un riesgo aumentado de infección en situaciones en las que se produce una alteración en la integridad placentaria como cuando existe corioamnionitis secundaria a infecciones, o con factores que se conoce pueden alterar la histología placentaria como el tabaco o las drogas. Así, las madres con recuentos bajos de linfocitos CD4 y fumadoras tienen un riesgo 3 veces superior de transmitir la infección¹⁴.

4. *Factores fetales y neonatales.* La edad gestacional en el momento de la exposición es un factor íntimamente relacionado con la transmisión. Aunque en un principio se consideró que los niños infectados intraútero eran con más frecuencia prematuros como consecuencia de la infección por el VIH, posteriormente se ha demostrado que es la prematuridad la que determina un mayor riesgo de transmisión y no viceversa¹⁵. Se ha postulado que algunos factores propios del feto podrían estar asociados a una menor susceptibilidad de las células del feto a la infección, como son las deleciones en el gen que codifica el correceptor de quimocinas CCR-5, determinados HLA, o la discordancia HLA entre la madre y el niño. En el recién nacido también es importante la respuesta inmune, sobre todo la respuesta T citotóxica específica frente al virus. Asimismo, la integridad de la piel, que está ligada a la madurez gestacional y el peso del recién nacido están relacionados con la transmisión vertical. Los recién nacidos de bajo peso para edad gestacional tienen un mayor riesgo de infección por el VIH¹⁴.

5. *Factores obstétricos.* Los procedimientos invasores durante el embarazo (funiculocentesis, amniocentesis, etc.) representan un mayor riesgo de infección para el feto, por lo que están contraindicados, al igual que la monitorización fetal invasora durante el parto. La ruptura prematura de membranas, por facilitar el contacto del feto con la sangre y las secreciones cervicovaginales, está asociada en varios estudios a un mayor riesgo de infección, independientemente del tipo del parto. Así, como se describe más adelante, en el estudio WITS (*The Women and Infants Transmission Study*) la tasa de transmisión en estas condiciones fue del 25% frente al 14% cuando el tiempo transcurrido fue inferior a 4 horas. Un reciente metaanálisis muestra que en mujeres en las que no se especifica carga vírica, y en las que una minoría ha recibido tratamiento antirretrovírico, cada hora de bolsa rota determina un incremento de un 2% de la tasa de transmisión¹⁶.

6. *Factores asociados a la lactancia materna.* Nivel y duración de la viremia en la leche, ausencia de mecanismos protectores de la infección vírica, inmunidad específica local frente al VIH y tiempo de amamantamiento (la prolongación de la lactancia más allá de los 3 meses y en

especial durante más de 6 meses supone un riesgo elevado de infección postnatal). La lactancia materna determina un riesgo adicional de infección para el neonato del 14%, en aquellas madres con infección por el VIH crónica y de hasta el 29% cuando la infección de la madre ocurre cerca del parto⁹. El riesgo de infección por esta vía se incrementa con el tiempo de duración del amamantamiento (3,2% por año de lactancia después de los 2 primeros meses¹⁷; el riesgo acumulado de transmisión se estima en 3,5% a los 6 meses, 7,0% a los 12 meses y 10,3% a los 24 meses). La lactancia mixta no reduce el riesgo de infección, siendo éste inclusive mayor que en las madres que mantienen lactancia materna exclusiva¹⁸. La presencia de mastitis y déficit de vitamina A incrementa asimismo este riesgo. Los resultados de un reciente ensayo clínico determinan que, en las poblaciones en las que la lactancia materna no está contraindicada, un 40% de las infecciones se adquieren por este mecanismo, siendo el riesgo mucho más elevado durante los primeros meses de lactancia¹⁹.

Diversos estudios prospectivos han mostrado que, en aquellas madres que no realizaron profilaxis de la transmisión vertical ni tratamiento antirretrovírico, la enfermedad sintomática, el recuento de linfocitos CD4 < 200/mm³, la presencia de Ag p24 circulante o cargas víricas elevadas, la prematuridad (< 37 semanas), la corioamnionitis, las infecciones cervicovaginales, los procedimientos invasores, la hemorragia intraparto, la ruptura prematura de membranas (> 4 horas) y el bajo peso al nacer se asocian a un mayor riesgo de transmisión⁹.

En las madres que realizaron profilaxis con ZDV o tratamiento antirretrovírico, la carga vírica basal y en el momento del parto ha demostrado ser el mejor marcador predictivo del riesgo de transmisión. No obstante, la transmisión vertical es posible aún con carga vírica indetectable, lo que muestra que existen múltiples factores implicados en ella: la prematuridad, el recuento de linfocitos CD4 < 200/mcl, la ruptura de membranas > 4 horas y la corioamnionitis^{9,10,20}.

Carga vírica materna

Aunque a mediados de la década de los 90 se publicaron los primeros trabajos que mostraban una clara correlación entre carga vírica plasmática materna y riesgo de transmisión²¹⁻²³ ha sido en los dos últimos años cuando se ha establecido como uno de los principales factores determinantes del riesgo de transmisión. Así, Mofenson et al han publicado recientemente²⁴ datos del estudio PACTG 185, un ensayo clínico de inmunoprofilaxis pasiva que incluyó mujeres embarazadas con enfermedad relativamente avanzada (mediana de CD4 de 310, 40% de ellas con exposición a ZDV previa al embarazo), en la que todas las mujeres recibieron ZDV. Analizaron variables maternas (inmunológicas y virológicas), obstétricas y del recién nacido en 480 mujeres y sus niños. Aunque hubo varios factores (CD4 bajos de la madre, carga vírica plasmática materna basal y en el momento del parto, corioamnionitis en el momento del parto) asociados a la transmisión en el análisis univariante; en el multivariante el único factor de riesgo independiente asociado a la transmisión fue la carga vírica plasmática materna basal (*odds ratio* [OR] 2,4 por cada log; IC95: 1,2-4,7) y en el momento del parto (OR 3,4; IC95: 1,7-6,8). De hecho, no

se observó transmisión perinatal en 84 mujeres con carga vírica basal menor de 500 copias/ml ni en 107 mujeres con carga vírica en el momento del parto menor de 500 copias/ml (IC 95: 0-2,8).

En este mismo sentido, García et al publican los datos de carga vírica plasmática²⁵ en el estudio WITS, un estudio prospectivo multicéntrico de transmisión perinatal e historia natural de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y sus hijos. En el período 1989-1996, incluyeron 552 mujeres con infección por el VIH (un 41% de las cuales recibieron ZDV durante el embarazo) que parieron un único niño vivo. La tasa de transmisión global fue de 20,6%. Al analizar la carga vírica (media geométrica de tres determinaciones [0-18 semanas; 19-31; 32-parto y en el momento del parto]) y la transmisión, observaron una asociación entre carga vírica plasmática elevada y transmisión: 0% en mujeres con <1.000 copias/ml; 16,6% entre 1.000 y 10.000 copias/ml; 21,3% entre 10.001 y 50.000 copias/ml; 30,9% entre 50.001 y 100.000 y 40,6% en mujeres con más de 100.000 copias/ml. El límite superior del IC 95% para la transmisión en mujeres con <1.000 copias es de 5,1%. Las conclusiones que se pueden extraer de este estudio son las siguientes: a) hay una clara correlación entre nivel de carga vírica materna y riesgo de transmisión; b) no existe un nivel de carga vírica por encima del cual la transmisión sea del 100%, y c) aunque no observan ningún caso de transmisión en hijos de madres con carga vírica por debajo de 1.000 copias, el límite superior del IC 95% es de 5,1% (no se puede asegurar un «umbral» de carga vírica por debajo del cual no hay transmisión). Una actualización de estos datos presentada en la reciente Conferencia Internacional de Sida de Durban incluye 1.482 mujeres entre el 1/90 y el 9/99 y observa las siguientes tasas de transmisión: 0,9% para mujeres con carga vírica inferior a 400 copias; 6,4% entre 400 y 3.000; 11,3% entre 3.000 y 40.000; 21,1% entre 40.000 y 100.000 y 30,1% para pacientes con más de 100.000 copias²⁶. Lo más destacable es que observan 2 casos de transmisión en mujeres con menos de 400 copias. Otros estudios realizados en Tailandia corroboran también que el riesgo de transmisión aumenta con el nivel de carga vírica materna y no han observado transmisión en niños nacidos de madres con carga vírica indetectable^{27,28}. Han permitido además confirmar que, en aquellos niños que finalmente resultan infectados, en un 75% de los casos, la infección ocurre en el momento del parto, y sólo en un 25% en el útero. En ambos casos hay una clara correlación con el nivel de carga vírica de la madre²⁷.

Un estudio europeo de un diseño similar al WITS, *The European Collaborative Study*²⁰ incluyó datos de las madres de 373 niños, reclutadas entre 1987 y 1998. La tasa de transmisión global fue de un 15%. Aunque también se observó una correlación entre carga vírica materna y riesgo de transmisión (41,7% para >100.000 copias; 17,5% entre 10.000-100.000; 14,4% entre 1.000-10.000), es destacable que se observó un 6% de transmisión en madres con <1.000 copias. De hecho, en 7 de los niños infectados, sus madres tenían carga vírica indetectable. Algunos problemas metodológicos de este estudio hacen dudar de algunos de los resultados: uso de distintas técnicas para la carga vírica, utilización de muestras congeladas desde varios meses antes, etc.

Previamente a estos estudios, en 1998 se publicó un metaanálisis que incluía 10 estudios americanos y europeos²⁹, que encontró la misma asociación entre nivel de carga vírica y riesgo de transmisión. En este metaanálisis, observaron una tasa de transmisión de 3,9% para niños nacidos de madres con <1.000 copias. Es importante insistir en el hecho de que no hay un dintel de carga vírica por debajo del cual se garantice ausencia de transmisión. Así en un reciente metaanálisis³⁰ de 7 estudios prospectivos diferentes de Europa y EE.UU. en mujeres con <1.000 copias, observan transmisión en 8/834 (0,96%; IC 95%: 0,4-1,9) pacientes tratadas con antirretrovíricos, y en 36/368 no tratadas (9,8%; IC 95%: 7-13,4%), lo cual demuestra la importancia del tratamiento antirretrovírico incluso en madres con carga vírica plasmática baja.

Uno de los mecanismos que podrían explicar la asociación tan importante que existe entre el nivel de carga vírica plasmática y la tasa de transmisión vertical sería la correlación existente entre la carga vírica en plasma y en secreciones vaginales. El canal del parto, cérvix y vagina, representa uno de los compartimentos donde se puede encontrar el VIH. Trabajos recientes establecen una correlación entre la carga vírica plasmática y la presente en secreciones cérvico-vaginales de mujeres no gestantes. Se ha observado que la carga vírica se mantiene incluso un año en niveles indetectables en secreciones vaginales en la inmensa mayoría de las madres que alcanzan carga vírica plasmática indetectable con terapia antirretrovírica combinada³¹. No obstante, otros estudios no han establecido una asociación tan clara entre la carga vírica en secreciones vaginales y la carga provírica en células cervicovaginales³², lo que determina la necesidad de realizar profilaxis antirretrovírica durante el parto y al recién nacido independientemente de la carga vírica plasmática en la madre^{33,34}.

Podemos pues decir, en síntesis, que la transmisión maternofetal del VIH sucede por algunos de estos tres caminos: transmisión intraparto, intrauterina o postparto a través de la lactancia. Cada vía de transmisión tiene sus propios mecanismos, factores de riesgo e intervenciones preventivas potenciales. Para cada forma de transmisión, las características del huésped (la madre), el receptor (el niño) y el virus pueden contribuir a la posibilidad de transmisión³⁵. Sin embargo, y especialmente para madres embarazadas que reciben ZDV y que posteriormente no amamantan a sus niños, el nivel de carga vírica plasmática materna se ha convertido en el mejor predictor de transmisión, aunque con dos limitaciones importantes: no existe un umbral de carga vírica materna por debajo del cual podamos decir con seguridad que no va a haber transmisión; tampoco existe un umbral por encima del cual la transmisión sea del 100%.

Intervenciones en el embarazo para la prevención de la transmisión vertical

Conceptos generales

Para una correcta prevención de la transmisión vertical de la infección por el VIH es imprescindible el conocimiento de la situación de infectada por parte de la mujer embarazada. Por ello, *desde un punto de vista clínico, es obligado* ofrecer a toda mujer embarazada, con la información adecuada, independientemente de sus anteceden-

tes epidemiológicos, la realización de la serología frente al VIH. Este primer paso es básico para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical.

Las estrategias que se han utilizado para intentar reducir el riesgo de transmisión vertical están relacionadas con los factores que influyen en la transmisión e incluyen, en el mundo occidental, las siguientes solas o en combinación:

1. Reducir la carga vírica materna mediante tratamiento antirretrovírico.
2. Evitar la manipulación invasora del feto durante el embarazo (por ejemplo amniocentesis) y el parto.
3. Reducir la exposición del niño a la sangre o secreciones maternas (por ejemplo a través de la cesárea o el parto rápido).
4. Administración de tratamiento antirretrovírico profiláctico al niño.
5. Evitar la lactancia materna.

De todas estas estrategias, las que se han perfilado como más importantes en los últimos años, además de evitar la lactancia, han sido el tratamiento antirretrovírico y la cesárea programada, que van a ser las piedras angulares para intentar disminuir la transmisión vertical^{35,36}. Ni los suplementos de vitamina A³⁷, ni la inmunoglobulina hiperinmune³⁸ se han mostrado efectivos en la disminución de la transmisión vertical del VIH. Tampoco un método barato como la limpieza del canal del parto con clorhexidina³⁹ se ha mostrado efectivo en la reducción de la transmisión vertical, si bien puede tener algún efecto protector en aquellos casos con más de 4 horas de bolsa rota. Recientemente se ha ensayado la desinfección vaginal con cloruro de benzalconio, que es bien tolerada, estando por demostrar su potencial efectividad⁴⁰.

Ensayos clínicos con antirretrovíricos

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que se han publicado en el campo de la transmisión materno-fetal han permitido⁴¹⁻⁴⁶ extraer una serie de conclusiones claramente aplicables a la práctica clínica diaria. La tabla 2 condensa los datos fundamentales de estos ensayos.

El primer ECA que mostró la eficacia de un antirretrovírico en la disminución de la transmisión vertical del VIH se publicó en 1994⁴¹. Este ensayo, denominado PPACTG 076, fue llevado a cabo en EE.UU. y Francia en mujeres embarazadas con infección por el VIH sin exposición previa a antirretrovíricos, en ausencia de lactancia materna posterior. Comparaba una pauta de ZDV (500 mg/día vía oral comenzando entre las semanas 14 y 34 de la gestación, ZDV intravenosa en el parto y ZDV oral al recién nacido, durante 6 semanas) frente a placebo. En la rama de ZDV, la transmisión (medida a los 18 meses de edad del niño) fue de 8,3%, frente a 25,5% en el grupo placebo, con una eficacia relativa (disminución de la transmisión) de la ZDV de un 68% (IC 95%: 40,7-82,1; p=0,00006). A raíz de este ECA, en el mundo occidental se inició la utilización de esta pauta, con lo que la incidencia de infección por el VIH pediátrica ha disminuido en EE.UU. en un 66%⁴⁷, reducción similar a la obtenida en España^{4,8} y otros países de Europa¹².

El problema fundamental para la generalización de la utilización de la ZDV en todo el mundo ha sido su precio,

imposible de sufragar por los países subdesarrollados. Además, la publicación en años posteriores de un subanálisis de los datos del PPACTG 076, mostró que sólo parte de la eficacia de la ZDV en disminuir la transmisión vertical se correlacionaba con una disminución en la carga vírica materna, estableciéndose la hipótesis de que la mayor parte del efecto podría ser atribuible a un efecto profiláctico⁴⁸, similar al que es capaz de disminuir la probabilidad de infección post-accidente ocupacional⁴⁹. Todo ello ha estimulado la realización de ECA con pautas más cortas de ZDV o, incluso, con otros fármacos. En este sentido, en marzo de 1999 se publicaron 3 ECA que exploraban las pautas cortas de la ZDV:

1. En Tailandia⁴² se comparó la utilidad de una pauta corta de ZDV (300 mg por vía oral dos veces al día, comenzando en la semana 36 de gestación, asociado a 300 mg por vía oral cada 3 horas durante el parto) frente a sus hijos *sin lactancia materna*. La tasa de infección pediátrica (medida a los seis meses de vida) fue de 9,4% en el grupo de ZDV frente a 18,9% (p=0,006) en el grupo placebo (reducción de la transmisión de un 50%; IC 95%: 15,4-70,6).

2. En Costa de Marfil⁴³ (estudio RETROCI) se utilizó la misma pauta, pero en mujeres que posteriormente *amamantaban* a sus hijos. La tasa de infección pediátrica medida a los tres meses de vida fue de 15,7% en el grupo que recibió ZDV frente a 24,9% en el grupo placebo (p=0,07); con una eficacia relativa de 37% (IC 95%: de -5 a 63).

3. Otro ECA realizado en Costa de Marfil y Burkina Faso⁴⁴ (estudio DITRAME) compara la utilización de otra pauta de ZDV (300 mg por vía oral dos veces al día desde la semana 36-38 de gestación combinado con 600 mg orales en dosis única al comienzo del parto y seguido de 300 mg oral dos veces al día durante 1 semana en la madre) frente a placebo en madres que también *amamantan* a sus hijos. La tasa de transmisión a los seis meses fue de 18% en el grupo ZDV frente a 27,3% en placebo, con una eficacia relativa de 38% (IC 95%: 0,05-60; p=0,027). Posteriormente se han publicado datos de este mismo estudio a los 15 meses de vida del niño, con una tasa de transmisión de 21,5% en ZDV y 30,6% en placebo, con una eficacia relativa de 30% (IC 95%: de -2 a 52)⁵⁰.

A finales de 1999 se publicó un ECA realizado en Uganda que comparaba nevirapina (NVP) en dosis única en el parto y a las 48-72 horas en el recién nacido frente a una pauta ultracorta de ZDV oral en el parto (300 mg/3 horas) y 4 mg/kg cada 12 horas durante 7 días al recién nacido, con tasas de transmisión de 13,1% para el grupo de NVP frente a 25,1% para el grupo de ZDV (p=0,0006); con una eficacia relativa de 47% (IC 95%: 20-64). Esta aproximación es la más barata de todas (4 dólares)⁴⁵. En el reciente Congreso Internacional de sida, se ha comunicado la aparición de la mutación en la posición K103N en 7 de 30 (23%) mujeres analizadas tratadas con NVP a las 6 semanas *postparto*⁵¹. En dos de ellas, se asociaban también otras mutaciones. Además, en dos de siete niños analizados que resultaron infectados, se detectaron también mutaciones de resistencia.

En 1999 se comunicaron datos preliminares de un ECA que combinaba ZDV y lamivudina (3TC). Se trata de un

TABLA 2. Ensayos clínicos con antirretrovíricos

Estudio/número de pacientes	Intervención	Régimen antirretrovírico						Lactancia	Medida de la transmisión	Transmisión (%)	Eficacia relativa	Coste
		Anteparto		Intraparto		Postparto						
		Madre	Niño	Madre	Niño	Madre	Niño					
PPACTG 076 (77)	ZDV	100 mg vía oral 5 veces al día, comenzando entre las semanas 14-34 de la gestación	Infusión continua de 1 dosis de ZDV de 2 mg/kg por vía intravenosa la primera hora, seguido de 1 mg/kg/hora hasta pinzamiento de cordón	No	No	2 mg/kg oral cada 6 horas durante 6 semanas	No	Infección a los 18 meses	8,3%	68% p<0,05; IC 95%: 40,7-82,1	EE.UU. 800-1.000 \$ Países en desarrollo 200-400 \$	
THAILANDIA (97)	Frente a placebo ZDV	300 mg vía oral 2 veces/día, comenzando en la semana 36 de gestación	300 mg vía oral cada 3 horas	No	No	No	No	Infección a los 6 meses	9,4%	50% p<0,05 IC 95%: 15,4-70,6	EE.UU. 200-400 \$ Países en desarrollo 50-100 \$	
Estudio Costa de Marfil, Estudio RETROCI (280)	Frente a placebo ZDV	300 mg vía oral 2 veces al día, comenzando en la semana 36 de gestación	300 mg cada 3 horas	No	No	No	No	Infección a los 3 meses	18,9% 15,7%	37% p=0,07 IC 95%: -5-63	200-400\$ 50-100\$	
Estudio Burkina Faso de Marfil (DITRAME) (431)	Frente a placebo ZDV	300 mg vía oral 2 veces al día, comenzando en la semana 36-38 de gestación	600 mg vía oral al comienzo del parto	300 mg vía oral 2 veces al día por 1 semana	No	No	No	Infección a los 6-18 meses	24,9% 18/21,5%	38%/30% p=0,027/ns IC 95%: 0,05-60/ -2-52	EE.UU. 210-360 \$ Países en desarrollo 70-210 \$	
Estudio HVL-NET 012 (Uganda) (626)	Frente a placebo NVP	No	NVP 200 mg al comienzo del parto en dosis única ZDV 600 mg al inicio del parto y 300 mg cada 3 horas hasta el final del parto	No	No	NVP dosis única de 2 mg/kg, dentro de los 3 días siguientes al nacimiento ZDV 4 mg/kg, 2 veces al día, durante 7 días en el niño, madre no	Sí	Infección a los 4 meses	27,5/30% 13,1%	47% p<0,05 IC 95% 20-64	4 \$	
Estudio PETRA Sudáfrica, Uganda y Tanzania (1754)	ZDV ZDV+3TC (brazo 1)	Desde la semana 36 hasta el comienzo del parto (ZDV, 300 mg/12 horas; 3TC, 150 mg/12 horas)	ZDV, 300 mg/3 horas y 3TC, 150 mg/12 horas	Mismas dosis, durante 1 semana	Mismas dosis, durante 1 semana	ZDV, 4 mg/kg oral dos veces al día y 3TC 2 mg/kg oral dos veces al día, ambos durante 1 semana	70% Sí	Infección+muerte a las 6 semanas y a los 18 meses	25,1% 9,2/20,7%	No diferencia significativa a los 18 meses	500-600 \$ (3 partes) 85 \$ (dos partes)	
	ZDV+3TC (brazo 2)	Nada	ZDV, 300 mg/3 horas y 3TC, 150 mg/12 horas	Mismas dosis, durante 1 semana	Mismas dosis, durante 1 semana	ZDV, 4 mg/kg oral dos veces al día y 3TC 2 mg/kg oral dos veces al día, ambos durante 1 semana			12,6/24,4%			
	ZDV+3TC (brazo 3)	Nada	ZDV, 300 mg/3 horas y 3TC, 150 mg/12 horas	Nada	Nada	Nada			18,4/25,7%			
	ZDV+3TC (brazo 4)	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo			20,7-26,6%			

ZDV: zidovudina; NVP: nevirapina; 3TC: lamivudina; \$: dólares; IC: intervalo de confianza.

estudio doble ciego, realizado en África, que compara 4 ramas diferentes: ZDV+3TC desde la semana 36, intraparto y postparto durante 1 semana tanto en la madre como en el niño; ZDV+3TC sólo en parto y postparto; ZDV+3TC sólo en el parto y placebo. Las tasas de transmisión a las seis semanas fueron: 8,6% (riesgo relativo [RR] 0,5; IC 95%: 0,33-0,77; p=0,001); 10,8% (RR 0,63; IC 95%: 0,42-0,94; p=0,02); 17,7% (RR 1,03; IC 95%: 0,73-1,45; p=ns) y 17,2% (RR=1)⁴⁶. Aunque en este estudio no existió una rama cuyo tratamiento fuera exclusivamente al recién nacido, se deduce que la pauta utilizada sólo durante el parto no es efectiva en reducir la transmisión, y que la administración precoz al recién nacido podría ser efectiva, como se ha demostrado en otros estudios con ZDV⁵²(o con la misma asociación ZDV-3TC)⁵³.

La duda fundamental que suscitaban estos estudios era su efectividad a largo plazo en mujeres que amamantan a sus hijos. En este sentido, en el reciente Congreso Internacional de sida de Durban, se han actualizado algunos datos. Así, en un análisis conjunto de los estudios DITRAME y RETROCI, a los 24 meses de vida, la tasa de transmisión fue de un 30,1% en el grupo placebo, frente a un 22,1% en el grupo tratado con ZDV (diferencia de riesgo: 8%; IC 95%: 2-15,4)⁵⁴. El riesgo de transmisión postnatal fue de alrededor del 9%. En el estudio PETRA sin embargo, que incluyen 1.754 mujeres, de las que el 70% amamantan a sus hijos, las tasas de transmisión más muerte a los 18 meses fueron: 20,7%; 24,4%; 25,7% y 26,6% para las ramas de tratamiento pre (desde la semana 36) más intra más postparto (1 semana); intra y postparto; intraparto sólo y placebo⁵⁵. Estos datos, asociados a que se ha descrito una mortalidad tres veces mayor en niños con serología VIH negativa huérfanos nacidos de madres seropositivas⁵⁶, cuestionan la efectividad real de las pautas cortas en la prevención de la transmisión cuando los niños son alimentados con lactancia materna. Además, en este mismo Congreso se han presentado dos estudios que exploran otros tratamientos cortos:

1. El estudio BMS 094, que incluye 204 pares de mujeres-niño (sin lactancia materna) sugiere en un análisis preliminar realizado a las seis semanas una reducción similar en la transmisión tanto si se utiliza ZDV (6,3%), estavudina (4,2%), didanosina (1,9%) o didanosina+estavudina (2%). La administración de los fármacos se hace preparto (desde la semana 34-36), intraparto y postparto a los niños durante seis semanas⁵⁷.

2. El estudio SAINT compara NVP (dosis única a madre y recién nacido; 652 madres-hijo, con lactancia materna) con ZDV+3TC (parto y postparto durante 1 semana, tanto madre como niño; 654 pacientes). A las 10 semanas se estimó una transmisión similar en ambas ramas (12,7% para NVP y 9,5% para ZDV+3TC; p>0,1)⁵⁸.

Por último, se acaban de comunicar los datos del estudio PPACTG 316⁵⁹. Este estudio es un ECA para evaluar la seguridad y la eficacia de NVP intraparto y postparto añadido al tratamiento antirretrovírico estándar, comparado con placebo. De más de 1.500 mujeres aleatorizadas, de las que el 49% tenían carga vírica inferior a 400 copias/ml en el momento del parto, y de las que el 34% acabaron la gestación mediante cesárea programada, la tasa global de transmisión fue de 1,5% (IC 95%: 1-2,7); ocurriendo en 9/594 de las madres que recibieron NVP

(1,5%; IC 95%: 0,7-2,8) y en 8/580 en el grupo placebo (1,4%; IC 95%: 0,6-2,7). Ello indica que, en el mundo occidental, en madres «controladas», la adición de NVP en el momento del parto no disminuye el riesgo de transmisión. Esto, asociado al riesgo de desarrollo de resistencia a NVP (ver más adelante), desaconseja el uso generalizado de NVP en el momento del parto en este grupo de mujeres.

Estudios observacionales con antirretrovíricos

Además de los ensayos clínicos previamente comentados, se ha comunicado o publicado alguna experiencia⁶⁰ y algunos estudios con combinaciones de antirretrovíricos que se detallan a continuación.

Un estudio no aleatorizado, controlado analiza la eficacia de la combinación ZDV (misma pauta de administración que en el PACTG 076) y 3TC a dosis estándar (150 mg dos veces al día) desde la semana 32 hasta el parto, y luego al neonato a dosis de 2 mg/kg dos veces al día durante 6 semanas⁵³. Integran el estudio en la cohorte prospectiva francesa y comparan los resultados con pacientes de la cohorte tratadas con monoterapia con ZDV. Comunican datos de los primeros 200 pares madre-hijo con más de seis meses de seguimiento del niño (incluyen en total 440 mujeres) y los comparan con 899 pares tratadas sólo con ZDV. La transmisión madre-hijo fue de 2,6% para el grupo de combinación frente a 6,5% para el grupo de ZDV (p<0,05).

Tres estudios observacionales⁶¹⁻⁶³ presentan datos de 255 pares madre-hijo en tratamientos combinados, de los que 148 incluyen inhibidores de proteasa. Se dispone de datos de transmisión en 193 casos, sin que se haya documentado ningún caso de transmisión vertical con un IC 95% entre 0 y 2.

Un subestudio retrospectivo americano⁶⁴ del PPACTG 367 analiza la transmisión vertical entre enero de 1998 y mayo de 1999 en 462 mujeres con tratamientos variados. Entre los 347 niños de los que hay datos valorables, la transmisión global fue de 3,5%. Son destacables las bajas tasas de transmisión en tratamientos de combinación (IC 95%): ZDV+LMV: 0% (0-3%); triple sin inhibidor de proteasa (IP): 0% (0-1%); triple con IP: 1,7% (0,2-6%). La tabla 3 recoge la actualización de estos datos presentada en el CROI 2000⁶⁵.

Una actualización del estudio WITS presentada en el Congreso de sida de Durban²⁶ aporta datos de transmisión de 1.482 mujeres reclutadas entre enero de 1990 y septiembre de 1999. Las tasas de transmisión fueron: 20,7% para 381 mujeres no tratadas; 19,4% para 206 mujeres tratadas con ZDV antes de 1994; 7,7% para 530 mujeres tratadas sólo con ZDV después de 1994; 3,9% para 179 mujeres en terapia de combinación sin inhibi-

TABLA 3. Estudio PPACTG 367 (462 mujeres)

Tratamiento	Nº (%)	Transmisión (% IC)
Ninguno	123 (13)	26 (18,8-34,8)
ZDV	179 (19)	7,8 (4,5-12,4)
ZDV + 3TC	189 (20)	1,1 (0,2-3,5)
Multi sin IP	76 (8)	3,4 (1-10,4)
Multi con IP	378 (40)	1,1 (0,3-2,5)

ZDV: zidovudina; 3TC: lamivudina; IP: inhibidores de proteasa; IC: intervalo de confianza 95%.

dores de proteasa; y 1,1% para 186 mujeres que recibieron TARGA.

Existen otros pequeños estudios que, por su diseño⁶⁶, o por el escaso número de pacientes⁶⁷, aportan información que aún es insuficiente. Existen pocos datos de la utilización de regímenes que incluyan NVP durante la gestación. Un estudio abierto inglés ha comunicado recientemente su experiencia sobre 45 gestantes tratadas con triple terapia con NVP a partir de la semana 14 con buena tolerancia y alta efectividad⁶⁸.

Podemos pues decir, en síntesis, que aunque no existe excesiva información respecto a tratamientos de combinación, la adición de 3TC a ZDV disminuye la transmisión vertical a cifras en torno al 3%, y que la utilización de TARGA puede situar la tasa de transmisión vertical en cifras en torno al 0%-2%²⁶.

Datos de seguridad de los antirretrovíricos

Seguridad en el niño. Los datos de seguridad de los antirretrovíricos, tanto para teratogenicidad como para el desarrollo del feto son, en general, limitados. En la tabla 4 se puede observar la clasificación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de la seguridad de los antirretrovíricos. De los datos disponibles, se puede destacar:

La ZDV es segura al menos a corto y medio plazo: Sperling et al⁶⁹ publican el seguimiento hasta los 18 meses de vida de los niños nacidos de madres incluidas en el protocolo PACTG 076. El único efecto adverso observado fue anemia en las seis primeras semanas de vida sin ninguna repercusión posterior. Datos de niños no infectados del mismo protocolo, seguidos desde el nacimiento hasta una mediana de edad de 4,2 años (3,2-5,6), no muestran diferencias entre aquellos en quienes sus madres recibieron ZDV o placebo⁷⁰. Tampoco se ha observado aparición de tumores en más de 700 niños expuestos en el útero a ZDV seguidos durante una mediana de 6 años tras el nacimiento⁷¹.

La publicación por un grupo francés⁷² de un cuadro de disfunción mitocondrial en 8 niños no infectados nacidos de madres tratadas con ZDV (4 niños) o ZDV+3TC (4 niños), de los que dos murieron, generó una inquietud considerable respecto a la seguridad de la utilización de antirretrovíricos en el embarazo, no confirmada por otros

estudios^{73,74} y, que no ha sido confirmada en la excelente revisión efectuada en EE.UU. de cinco grandes bases de datos incluyendo más de 20.000 niños nacidos de madres infectadas por VIH, que no ha confirmado esta asociación⁷⁵. Sin embargo, la reciente comunicación de casos aislados de muerte fetal en relación con cuadros de acidosis láctica materna (ver más adelante), sigue generando cierta inquietud, a pesar de su baja incidencia.

Existe menos información respecto a la seguridad de otros fármacos.

En un pequeño estudio observacional⁶⁰ de 30 niños nacidos de madres tratadas con combinaciones de antirretrovírico (17 con IP; de ellos, 9 con indinavir), observan prematuridad en un 33%, un caso de hemorragia cerebral y otro de atresia de vías biliares.

En los estudios observacionales que incluyen IP se ha observado prematuridad en un 13%-29%^{62,63,76} y bajo peso al nacer en aquellos niños nacidos de madres tratadas con IP (2,6 frente a 3,1 kg; p=0,002)⁶¹. Esta diferencia en prematuridad y peso al nacer no ha sido tan clara en otros estudios⁶⁴. En cualquier caso, se desconoce si esta tasa de prematuridad se relaciona con la utilización de antirretrovíricos, o, con la propia infección por el VIH como parece sugerir un gran estudio de cohorte americano⁷⁷. De hecho, en el estudio PACTG 185, la tasa de prematuridad fue del 17%, proporción similar a la de mujeres no infectadas pertenecientes a poblaciones minoritarias, en quienes influyen numerosos factores en la mayor incidencia de partos pretérmino⁷⁸. Un reciente estudio colaborativo europeo (que incluye también la cohorte suiza antes citada) observa una tasa de prematuridad del 29% en 101 madres tratadas con IP⁷⁶.

Un registro establecido en 1989, en el que se recogen de forma prospectiva datos de exposición a antirretrovíricos y evolución de los niños, ha evaluado, hasta julio de 1999, 916 casos. La prevalencia de defectos al nacimiento entre los expuestos en el primer trimestre de embarazo ha sido de 2% nacidos vivos, cifra que no difiere significativamente de nacidos no expuestos (2,2%)⁷⁹.

La seguridad de otros fármacos es aún peor conocida, y aunque la mayoría se catalogan como «C», por los resultados de los estudios teratogénicos en animales, o por la muy escasa información disponible, se tiende a no utili-

TABLA 4. Seguridad de los antirretrovíricos en el embarazo

Fármaco	FDA	Paso ratio RN/madre	Carcinogenicidad en animales	Teratogenicidad en ratas
ZDV	C	0,9	Tumores en ratas	Sí
Zalcitabina	C	0,3-0,5	Tumores en ratas	Sí
Didanosina	B	0,5	No	No
Estavudina	C	0,8	No completado	No
3TC	C	1,0	No	No
Abacavir	C	Sí (ratas)	No completado	Sí
Saquinavir	B	Mínimo paso en ratas	No completado	No
Indinavir	C	Sí (ratas)	No completado	No
Ritonavir	B	0,2-0,6	No completado	No
Nelfinavir	B	¿?	No completado	No
Amprenavir	C	¿?	No completado	Sí
Lopinavir	C	¿?	No completado	Sí
NVP	C	1	No completado	No
Efavirenz	C	Sí (ratas)	No completada	Sí

ZDU: zidovudina; 3TC: lamivudina; NVP: nevirapina; FDA: *Food and Drug Administration*; RN: recién nacido; B: estudios en animales fallan en demostrar un riesgo para el feto y no se han realizado estudios bien controlados en mujeres embarazadas; C: la seguridad en la mujer embarazada no ha sido determinada, los estudios en animales o son positivos para riesgo fetal o no se han llevado a cabo, y el fármaco no debiera ser usado salvo que el beneficio potencial sea mayor que el riesgo potencial para el feto.

zar los siguientes antirretrovíricos: zalcitabina, efavirenz, abacavir, amprenavir, hidroxiurea. Si existen otras alternativas se desaconseja también el uso de indinavir por el riesgo de ictericia neonatal. La información disponible respecto a lopinavir es también muy limitada⁸⁰.

Riesgo de toxicidad en la mujer embarazada. Además de los efectos secundarios específicos de cada uno de los antirretrovíricos, en el último año han ido apareciendo datos de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica para los que las mujeres embarazadas pueden estar más predispuestas. Varias entidades han sido ligadas a toxicidad mitocondrial: neuropatía, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, esteatosis hepática y acidosis láctica. De ellos, la acidosis láctica sintomática y la esteatosis hepática pueden tener una preponderancia femenina⁸¹. Algunos investigadores han relacionado estos síndromes con un trastorno mitocondrial heredado de forma recesiva que impediría al feto/niño la oxidación de los ácidos grasos. Dado que la madre podría ser una portadora heterocigota del gen anormal, puede haber un aumento del riesgo de toxicidad hepática por la incapacidad de una oxidación adecuada de los ácidos grasos tanto del feto como de la madre⁸².

La acidosis láctica con esteatosis hepática microvacuolar se ha descrito, aunque raramente, en relación con pacientes con infección por el VIH tratados durante períodos largos. Aunque se asoció inicialmente a la utilización de ZDV, posteriormente se ha descrito la implicación de otros análogos, especialmente estavudina. En una publicación de 106 casos de adultos con infección por el VIH (sin que hubiera mujeres embarazadas) con este síndrome, los síntomas iniciales típicos fueron: náuseas, vómitos, dolor abdominal, disnea/taquipnea y debilidad⁸¹, siendo habitual la acidosis metabólica con cifras elevadas de lactato sérico y de enzimas hepáticas⁸³. En dicha serie, los pacientes fueron más frecuentemente mujeres con cierto sobrepeso. Aunque rara, la incidencia de este síndrome no es despreciable: 0,13%-1,2%/paciente/año^{84,85}.

La incidencia de este síndrome en mujeres embarazadas infectadas por VIH en tratamiento antirretrovírico se desconoce. Un grupo italiano publicó en 1999 el caso de una mujer embarazada en tratamiento con estavudina y 3TC que presentó síntomas y muerte fetal en la semana 38⁸⁶. La reciente comunicación⁸⁷ por parte de BMS (Bristol Myers-Squibb) de tres muertes maternas (y dos de los fetos) en el postparto inmediato por acidosis láctica, dos de ellas con pancreatitis, de mujeres tratadas con estavudina y didanosina, en combinación con otros antirretrovíricos (NVP o IP) durante todo el embarazo, y que iniciaron el cuadro clínico tardíamente en la gestación debe alertar a los clínicos para sospechar este cuadro al menor síntoma. Este riesgo probablemente puede ampliarse a otros análogos de nucleósidos, en tratamientos prolongados, pues han sido comunicados recientemente casos aislados de acidosis láctica grave, no letales, en embarazadas con otros fármacos del grupo⁸⁸.

En este sentido, las mujeres embarazadas en tratamiento con análogos debieran monitorizarse clínica y analíticamente, con más frecuencia en el tercer trimestre. En la actualidad no está establecida la necesidad de determinar ácido láctico en plasma, no existiendo en la actualidad protocolos de diagnóstico precoz⁸³.

Riesgo de desarrollo de resistencias. Cualquier tratamiento antirretrovírico que no sea radicalmente supresivo tiene riesgo potencial de desarrollo de resistencias⁸⁹. Es éste un aspecto preocupante puesto que el desarrollo de resistencias podría condicionar las posibilidades de un ulterior tratamiento antirretrovírico exitoso, tanto en el niño como en la madre. En este sentido, ya a mediados de los 90 se describió la transmisión de cepas resistentes de madre a hijo⁹⁰⁻⁹². Aunque datos iniciales sugerían que el hecho de que la madre presentara mutaciones a ZDV no aumentaba el riesgo de transmisión⁹³, un estudio reciente, en el que el 25% de 142 madres presentaban alguna mutación a ZDV, encuentra una clara asociación entre resistencia y mayor riesgo de transmisión (OR 5,16; IC 95%: 1,4-19,0)⁹⁴. Asimismo, recientemente⁹⁵ se ha comunicado una tendencia a mayor transmisión (OR 5,8; IC 95%: 1,0-34,3) entre resistencia fenotípica a ZDV y transmisión vertical independientemente de la carga vírica en un grupo de mujeres con enfermedad moderadamente avanzada (media=289 CD4/ml). Aunque aún se conoce poco de cuáles son las poblaciones víricas que se transmiten y cómo se seleccionan⁹⁶, es un hecho demostrado que estas poblaciones se transmiten (hasta un 20% de los niños infectados en la cohorte francesa⁹⁷). Aunque se ha sugerido que estos niños infectados con cepas resistentes tienen un mayor riesgo de progresión de la enfermedad⁹⁸, esta hipótesis puede que no sea real puesto que son precisamente las madres que reciben ZDV aquellas que tienen una forma más avanzada de la enfermedad, lo cual sí se asocia a una mayor rapidez de progresión en el niño cuando existe transmisión vertical. En cuanto a la madre, los datos son escasos, y en el único estudio disponible, en una media de seguimiento de 4,2 años, no hubo diferencias entre las mujeres que tomaron ZDV y las que tomaron placebo en el estudio PACTG 076⁹⁹.

La información disponible respecto a lo que ocurre con otros fármacos, aunque limitada, es también preocupante. Así, en el estudio de la cohorte francesa antes comentado⁵³ el 39,4% de las 152 mujeres examinadas a las seis semanas postparto que recibieron 3TC, presentaban la mutación en la posición 184 (aunque ninguna de las 11 que la tomaron durante menos de 4 semanas lo hicieron). En el estudio que muestra la superioridad de la dosis única de NVP respecto a ZDV⁴⁵, es preocupante que se haya observado la aparición de la mutación en la posición K103N en 7 de 30 (23%) mujeres analizadas tratadas con NVP a las 6 semanas postparto^{51,100}. En dos de ellas se asociaban también otras mutaciones. Además, en dos de siete niños analizados que resultaron infectados, se detectaron también mutaciones de resistencia. Estos datos han sido corroborados en el estudio PPACTG 316 (estudio ciego en el que mujeres embarazadas recibiendo tratamiento antirretrovírico, excluidos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleósido [ITINN], se aleatorizan a recibir NVP o placebo, además del tratamiento que ya recibían), en el que 4/32 mujeres (13%; IC95%: 4-25), con carga vírica superior a 3.000 copias/ml en el momento del parto que recibieron NVP, presentaron mutaciones de resistencia, comparadas con 0/38 en el grupo placebo¹⁰¹. Este mismo grupo, y en este mismo ensayo, comunica que sucede lo mismo en mujeres por encima de 400 copias/ml¹⁰² (5/46; 11%; IC 95%: 3,6-23,6). Aunque el significado futuro de esta mutación en estas

quasiespecies víricas es incierto^{36,100}, es preocupante la rápida selección de resistencias inducida por NVP en ausencia de supresión vírica completa.

Cesárea programada

La cesárea programada, definida como la realizada antes del inicio del parto, se ha asociado a un efecto protector frente a la transmisión vertical en algunos estudios observacionales^{13,103-106} pero no en otros^{10,107-110}. Por ello, su papel como instrumento potencial para reducir la transmisión vertical del VIH ha sido muy debatido. Dos trabajos publicados el último año (un metaanálisis de estudios de cohorte y un ensayo clínico aleatorizado) han aportado datos que permiten ubicar el papel de la cesárea programada en la prevención de la transmisión vertical.

El metaanálisis analizó los datos de 15 estudios de cohorte prospectivos. Incluyó datos de 8.533 parejas madre-hijo, y después de ajustar frente a otros factores que también influían en el riesgo de transmisión (tratamiento antirretrovírico, estadio materno de la enfermedad y peso al nacer), la probabilidad de transmisión en aquellos casos en que la cesárea se efectuó antes de la ruptura de membranas disminuyó en alrededor del 50% (OR 0,4; IC 95%: 0,3-0,6). La probabilidad de transmisión disminuyó en un 87% para aquellos casos de cesárea programada y tratamiento antirretrovírico con ZDV (ante-parto, intraparto y postparto) comparado con otras formas de parto y no uso de antirretrovíricos (OR 0,1; IC 95%: 0,1-0,2). De hecho, entre parejas madre-hijo recibiendo ZDV anteparto, intraparto y postparto, la tasa de transmisión vertical fue del 2% entre 196 madres sometidas a cesárea electiva y 7,3% entre 1.255 madres con otras formas de parto¹¹¹. Por tanto, este metaanálisis concluye que la cesárea programada es efectiva en reducir la transmisión vertical del VIH en alrededor de un 50%, incluso en mujeres que reciben ZDV. Las limitaciones fundamentales de este metaanálisis son dos: a) no incluye pacientes en tratamiento antirretrovírico combinado que presentan tasas de transmisión vertical ya muy reducidas (ver más adelante), y b) se ha cuestionado que de un metaanálisis de estudios de cohorte (no de ECA) pueda obtenerse evidencia de la suficiente calidad como para sustentar recomendaciones clínicas extensas y definitivas¹¹².

Un estudio más riguroso para investigar el efecto protector de la cesárea es un ensayo multicéntrico y aleatorizado, realizado en Europa, del que se tienen datos de los primeros 370 niños¹¹³ (se incluyeron en total 436 mujeres): las mujeres aleatorizadas a cesárea programada tenían una tasa de transmisión vertical significativamente más baja que las aleatorizadas a parto vaginal (1,8% frente a 10,5%, $p < 0,001$). Sin embargo, en las pacientes que recibían ZDV, la reducción en la transmisión era menor y no significativa (4,3% en parto vaginal frente a 0,8% en cesárea; OR: 0,2; IC 95%: 0-1,7). Por tanto, el único ensayo aleatorizado disponible aporta evidencia insuficiente de que la cesárea reduzca sustancialmente la transmisión perinatal en mujeres tratadas con ZDV y no analiza el papel de la cesárea en mujeres con terapias combinadas (o TARGA) durante el embarazo.

Otro aspecto a considerar es la morbilidad operatoria de la cesárea, campo en el que los datos, aunque limitados, existen. En este sentido, un grupo italiano publicó en 1995 un estudio caso-control¹¹⁴ comparando la morbilidad

de la cesárea en 156 pacientes con infección por el VIH respecto a otras 156 no infectadas. Observaron complicaciones mayores en el 3,8% de las pacientes infectadas por el VIH frente a 0,6% de las no infectadas (OR, 6; IC 95%: 0,9-38,5); siendo las complicaciones menores (especialmente la fiebre postoperatoria) tres veces más frecuentes en las pacientes infectadas por el VIH (OR: 3,1; IC 95%: 1,3-7,6). En el análisis multivariante, el único factor asociado a la morbilidad fue la inmunodepresión avanzada (< 200 CD4/mm³). En este mismo sentido, en 1999 se comunicaron dos series^{115,116} en las que un total de 91 mujeres infectadas por el VIH fueron sometidas a cesárea electiva, frente a 1.518 que se sometieron a parto vaginal o cesárea no electiva. En ambos estudios se describen complicaciones dos veces más frecuentes en las pacientes sometidas a cesárea electiva. También en 1999 un grupo alemán publicó un estudio caso-control comparando las complicaciones en 62 mujeres infectadas por el VIH respecto a 62 no infectadas sometidas a cesárea¹¹⁷. La tasa de complicaciones mayores (definidas por: fiebre de más de 48 horas requiriendo antibiótico; necesidad de cirugía posterior o de transfusión sanguínea) fue de 32,3% en pacientes infectadas por el VIH frente a 11,3% en no infectadas (OR: 3,1; IC 95%: 1,4-7,2).

En síntesis, podemos decir pues que la cesárea disminuye el riesgo de transmisión vertical en niños nacidos de madres que no reciben antirretrovíricos. Hay datos que sugieren (aunque no lo demuestran de una forma definitiva) la utilidad potencial de la cesárea en mujeres tratadas con ZDV. Se desconoce si la cesárea puede aportar algo en la reducción de la transmisión vertical en mujeres en tratamiento antirretrovírico combinado con carga vírica indetectable (con un riesgo ya bajo de entrada). Además, es preciso recordar que la cesárea se acompaña de un aumento del riesgo de morbilidad postoperatoria.

Recomendaciones

Principios generales

Consejo preconcepcional

Cualquier profesional de salud que atienda a una mujer que planifique quedarse embarazada debe explicar a la misma la trascendencia del conocimiento de su situación respecto a la infección por el VIH, y ofrecer la realización de la prueba *antes de la concepción*. En esta situación debe considerarse también la realización de la prueba a la pareja.

Identificación de la gestante infectada por el VIH

Para una correcta prevención de la transmisión vertical de la infección por el VIH es imprescindible el conocimiento de la situación de infectada por parte de la mujer embarazada. Por ello, desde un punto de vista clínico (tabla 5):

1. Es *obligado* ofrecer a toda mujer embarazada, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos, la realización de la serología frente al VIH, junto con el consejo adecuado. Este primer paso es básico para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical.

2. Se debe indicar en la *primera visita*, para realizarse previa información, lo antes posible. Si se desconoce la

TABLA 5. Identificación de la infección por el VIH en la mujer embarazada

Se realizará serología de VIH:

En el primer control de embarazo a todas las mujeres

Si existen factores de riesgo: pareja infectada por el VIH o consumo de drogas por vía parenteral, se controlará trimestralmente

En el parto, en caso de embarazo no controlado o si no se ha realizado serología de VIH previamente

Al recién nacido, sólo se hará en el caso excepcional de que no haya sido posible hacer serología a la madre. En esta situación, se debe solicitar la serología urgente. Toda realización de serología en el postparto supone un fracaso en la identificación precoz y limita el beneficio posible en la prevención de la transmisión vertical

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

situación serológica en el momento del parto, o postparto inmediato se debe indicar con *carácter urgente*, mediante pruebas serológicas rápidas, y conocer el resultado de la prueba de manera inmediata.

3. En caso de que la mujer se niegue a hacerse la prueba, dada la potencial trascendencia de esta decisión, es obligado reflejarlo por escrito en la historia clínica.

4. En mujeres con prácticas de riesgo de transmisión durante la gestación, especialmente si su pareja está infectada o tiene riesgo de estarlo, es importante educar a la paciente en medidas preventivas que disminuyan el riesgo de transmisión y, además, se debe repetir la prueba, al menos una vez al trimestre.

Necesidad de tratamiento adecuado de la madre

Aunque raramente se van a plantear conflictos de interés entre la madre y el niño, el principio general deberá ser tratar adecuadamente a la madre. *De hecho, un adecuado control de la replicación vírica en la madre es probablemente la mejor medida para disminuir el riesgo de transmisión vertical*¹¹⁸. El adecuado tratamiento de la madre incluye otros factores, además de la terapia antirretrovírica, en relación con las necesidades concretas que puedan existir: acceso ágil a programas de metadona, profilaxis de infecciones oportunistas, etc. En este sentido, la evaluación inicial de la mujer embarazada infectada por el VIH ha de incluir al menos:

1. Situación inmunológica mediante la determinación de linfocitos CD4.

2. Riesgo de progresión mediante la determinación de la carga vírica.

3. Serología de virus de hepatitis B y C.

4. Historia previa y actual de antirretrovíricos.

5. Edad gestacional.

6. Necesidades de soporte (social, psiquiátrico, metadona,...).

7. Prueba de resistencias a antirretrovíricos. En caso de diagnosticarse la infección por el VIH en el embarazo puede ser muy útil para optimizar la terapia, especialmente en la paciente con fracaso virológico. En la paciente estable con carga vírica indetectable, aparte de las dificultades técnicas en su determinación en esta situación, no está indicado.

8. Necesidades obstétricas. Como ya hemos comentado, estas gestantes presentan con frecuencia otros problemas (tabaquismo, enolismo, escaso incremento ponderal...), otras patologías médicas (coinfección por el virus de la hepatitis C, enfermedades de transmisión sexual, displasia cervical y cáncer de cuello uterino, tuberculosis...), necesidad de otros tratamientos (psicofármacos, etc.) así como factores psicosociales (falta de apoyo familiar o

social) 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 tienen un mayor riesgo de presentar patologías obstétricas como son la rotura prematura de membranas, el parto prematuro (especialmente en las pacientes tratadas con tratamiento antirretrovírico) y el retraso de crecimiento intrauterino. Teniendo en cuenta estos aspectos, los controles periódicos deben ser algo más frecuentes, debe realizarse un estudio completo de enfermedades de transmisión sexual, citología cervicovaginal, descartar una seroconversión a infecciones con riesgo perinatal (toxoplasma, citomegalovirus...), realizar las vacunaciones necesarias (tétanos, virus de la hepatitis B).

Los fármacos antirretrovíricos no producen malformaciones, pero es necesario realizar ecografías obstétricas para descartar una insuficiencia uteroplacentaria. En el período periparto se debe efectuar estudio del bienestar fetal mediante monitorizaciones antenatales.

En caso de anemias severas secundarias a los antirretrovíricos, deberán realizarse transfusiones de concentrados de hematíes para disminuir el riesgo de shock hipovolémico intraparto (el sangrado medio de un parto vaginal son 500 cc y de una cesárea 1.000 cc).

En la Obstetricia actual se realizan estudios analíticos y ecográficos frecuentes para detectar a las pacientes que presenten alteraciones genéticas (síndrome de Down...). En caso de antecedentes familiares o personales, edad materna avanzada o de la presencia de alguno de estos marcadores ecográficos o bioquímicos, puede ser necesario el diagnóstico del cariotipo fetal. La infección por el VIH no debe ser una contraindicación formal en caso de sospecha o riesgo considerable. En estos casos sólo se consideraría aceptable la realización de una amniocentesis (la biopsia corial y la cordocentesis tendrían un riesgo excesivo) tras informar de forma adecuada a la madre sobre los riesgos y beneficios de dicha técnica. Se intentará realizar esta técnica bajo un tratamiento antirretrovírico efectivo, evitando el paso transplacentario.

Coordinación con otros servicios y profesionales

Una atención de calidad a la mujer embarazada infectada por el VIH exige una adecuada coordinación y comunicación al menos entre el infectólogo, el obstetra y el pediatra. Además, en casos seleccionados, es imprescindible disponer de psiquiatra y/o soporte social para facilitar el tratamiento.

Información de aspectos relacionados con la transmisión vertical y su prevención. Se debe informar a la

ANEXO 1

Consentimiento informado para el tratamiento antirretroviral para la prevención de la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana

Yo.....
 He sido informada por el Dr..... del Hospital.....

Sobre la utilidad y eficacia del tratamiento antirretroviral, con los fármacos ya comercializados, en la disminución de la transmisión vertical (de la madre al hijo/a) del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). También se me ha informado de que si acepto deberé realizar los controles periódicos necesarios con visitas médicas y análisis de sangre. Se me ha informado de los posibles riesgos que este tratamiento puede suponer tanto para mí como para mi hijo/a

Por ello:
 Acepto el tratamiento antirretroviral ()
 No acepto el tratamiento antirretroviral ()

Paciente:
Nombre Fecha Firma

Doctor:
Nombre Fecha Firma

Este documento deberá incluirse en la Historia Clínica de la paciente

paciente de las posibilidades de tratamiento (tal y como se detalla más adelante), de su utilidad en la disminución de la transmisión vertical y de nuestro desconocimiento de su completa seguridad a largo plazo. Es importante también informar a la paciente, a lo largo del embarazo, de la utilidad de la cesárea programada en algunos casos seleccionados. Asimismo, el médico debe informar a la paciente de que la legislación actual permite la interrupción voluntaria del embarazo. Es obligación del médico respetar la decisión que finalmente adopte la madre respecto al tratamiento. Están indicados controles periódicos incluyendo hemograma, bioquímica, determinación de carga vírica y de linfocitos CD4. Es fundamental planificar un control de carga vírica próximo al parto, hacia la semana 32-34 para decidir si se va a relizar cesárea electiva o no (ver más adelante).

En la práctica clínica diaria va a ser imprescindible disponer de un modelo de consentimiento informado para el tratamiento antirretrovírico (ver anexo 1). En el caso de decidirse la realización de cesárea, se utilizará obviamente el consentimiento informado escrito convencional del centro. Además, deben constar en la historia clínica las decisiones tomadas por la paciente, tanto si acepta como si rechaza realizarse serología de VIH o recibir, en su caso, tratamiento antirretrovírico.

Situaciones concretas en la madre

Mujeres embarazadas sin tratamiento antirretrovírico previo

Con indicación de tratamiento por la situación de la madre. En casos de mujeres en las que esté indicado tratamiento antirretrovírico de alta eficacia por su situación clínica, inmunológica o por su elevado riesgo de progresión, éste debe iniciarse idealmente a partir de la semana 14, procurando no utilizar fármacos con riesgo teratógeno elevado (como efavirenz, zalcitabina e hidroxiurea) o con riesgo elevado de toxicidad sobre el feto (como indinavir) o de riesgo aún poco delimitado (amprenavir, abacavir, lopinavir). En esta situación, es fundamental

que uno de los componentes de la combinación sea ZDV que ha de ser utilizada en sus tres partes.

Sin indicación de tratamiento por la situación de la madre. Para aquellos casos en los que no esté indicado un tratamiento inmediato a la madre, y la razón fundamental del tratamiento sea disminuir el riesgo de transmisión vertical, es conveniente transmitir los siguientes conceptos a la madre:

1. La utilización de ZDV en sus tres componentes (gestación, intraparto y postparto) disminuye el riesgo de transmisión vertical a cifras de 5%-8%^{38,41} y es razonablemente seguro a corto y medio plazo.

Control y tratamiento de la infección por el VIH en la gestante y prevención de la transmisión vertical

Situación A. Mujer gestante con infección por el VIH conocida y sin tratamiento antirretrovírico previo

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
Si CVP indetectable: ZDV profiláctico desde la semana 14 de gestación	Siempre ZDV por vía intravenosa 2 mg/kg en bolo al inicio del parto y luego 1 mg/kg/hora hasta pinzar el cordón	Siempre ZDV en las primeras 8 horas postparto, a 2 mg/kg/6 horas, durante 6 semanas (1 cc:10 mg)*	Si no está indicado TARV inmediato a la madre, iniciarlo pasado el primer trimestre. Se explicará a la mujer sus ventajas e inconvenientes. Sólo se utilizarán pautas de dos fármacos por deseo de la madre. Se evitarán: ABV, ddC, EFV, IND, hidroxiurea, amprenavir y, en general, lopinavir
Si CVP detectable: ZDV+3TC o triple terapia (ZDV+1 ITIN+NVP o ZDV+1 ITIN+1 IP). Inicio preferentemente a partir del 2º trimestre	Si CVP materna cercana al parto < 1.000 copias/ml. Parto vaginal Si CVP materna cercana al parto >1 000 copias/ml. Cesárea electiva a las 37-38 semanas. Se iniciará perfusión de ZDV por vía intravenosa un mínimo de 4 horas antes de la cesárea		

CVP: carga vírica plasmática; ZDV: zidovudina; NVP: nevirapina; 3TC: lamivudina; ITIN: inhibidor de transcriptasa inversa nucleosídico; IP: inhibidor de proteasa; TARV: tratamiento antirretrovírico; ddC: zalcitabina; ABV: abacavir; EFV: efavirenz; IND: indinavir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*Recién nacido: en caso de no poder utilizar la vía oral, la dosis por vía intravenosa es de 1,5 mg/kg/6 horas. En prematuros de ≤ 34 semanas de edad gestacional, dosis 1,5 mg/kg/12 horas desde el nacimiento hasta 2 semanas, con incremento posterior a 2 mg/kg/8 horas entre la semana 2 y 6 por vía oral. Dosis por vía intravenosa: 2/3 de la dosis oral.

2. La asociación de 3TC a ZDV puede disminuir el riesgo a alrededor de un 3% sin que se haya descrito toxicidad a corto plazo⁵³.

3. La utilización de pautas de tratamiento triple conteniendo NVP o IP puede conseguir rebajar la transmisión a cifras entre 0% y 2%, aunque se desconoce la seguridad a medio y largo plazo.

4. A la hora de decidirse por el tipo de terapia debe sopesarse, por un lado, la falta de datos de seguridad a largo plazo, pero por otro, el mayor riesgo de transmisión si no se consigue carga vírica indetectable y el riesgo de desarrollo de resistencias tanto en la madre como en el hijo con las dificultades que ello puede conllevar para un ulterior tratamiento antirretrovírico óptimo.

5. En caso de que no se consiga una carga vírica suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1.000 copias/ml) o en aquellos casos en que la mujer decida no iniciar ningún tratamiento antirretrovírico o hacerlo sólo con ZDV, está indicada la cesárea programada en la semana 37-38. Se desconoce la utilidad de la cesárea programada en el contexto de tratamientos dobles y triples, por lo que, y teniendo en cuenta además el mayor riesgo de morbilidad respecto a mujeres no infectadas, no puede ser aconsejada sistemáticamente en este contexto. Probablemente esté indicada en aquellos casos en que, a pesar del tratamiento antirretrovírico, no se consigue carga vírica suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1.000 copias/ml).

Mujeres embarazadas con tratamiento antirretrovírico previo

Aspectos generales. Como ya se ha comentado previamente, la información de la que se dispone respecto a la seguridad de los antirretrovíricos durante el primer trimestre del embarazo es muy limitada. Por ello, cuando una mujer que está recibiendo tratamiento antirretrovírico se queda embarazada, las opciones son: continuar

con el mismo tratamiento o suspenderlo durante las primeras semanas. Para tomar una u otra decisión hemos de considerar: la respuesta a la actual combinación, la indicación original de tratamiento, la historia de tratamiento previo, la tolerancia durante el embarazo y los posibles efectos adversos sobre el feto. Durante el primer trimestre, cabe la opción tanto de suspender todo el tratamiento y reiniciarlo a partir del segundo trimestre, o mantenerlo de continuo. Si se decide suspender el tratamiento, se deben retirar todos los fármacos simultáneamente y reintroducirllos, también simultáneamente, a partir de la semana 14 de embarazo. En cualquier caso, en la práctica clínica suele ser poco frecuente que la paciente refiera estar embarazada antes de las 6-8 semanas del mismo, por lo que lo habitual es mantener el tratamiento.

Hay pocas circunstancias en las que un fármaco debe ser retirado del régimen anterior, y eso incluye probablemente sólo a zalcitabina, efavirenz, abacavir y, quizá, indinavir, por las razones anteriormente citadas. Por otro lado, un tratamiento antirretrovírico que mantiene a la enferma estable y con carga vírica indetectable no debe ser sustituido por un tratamiento subóptimo, salvo por razones muy claras de potencial toxicidad.

Situaciones concretas. Tratamiento antirretrovírico incluyendo ZDV y con carga vírica indetectable. Es el escenario menos complejo. No hay que hacer ningún cambio de tratamiento salvo que el régimen terapéutico contenga algunos de los fármacos no recomendables (indinavir, efavirenz, abacavir), que habrán de ser sustituidos por ritonavir, nelfinavir, saquinavir o NVP, si bien existen aún pocos datos de la potencial toxicidad de estos últimos en el embarazo, sobre todo en el primer trimestre.

Como ya hemos comentado, durante el primer trimestre, cabe la opción tanto de suspender todo el tratamiento y reiniciarlo a partir del segundo trimestre, o mante-

Situación B. Mujer embarazada con tratamiento antirretrovírico previo

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
Con CVP indetectable 1. TARV incluyendo ZDV Mantener tratamiento 2. TARV no incluye ZDV (nunca utilizado): ZDV se puede incluir en la nueva pauta suspendiendo estavudina, o bien mantener pauta inicial 3. TARV no incluye ZDV (usado previamente) mantener la misma estavudina por ZDV y un cuarto fármaco	Siempre ZDV por vía intravenosa 2 mg/kg en bolo al inicio del parto y luego 1 mg/kg hora hasta pinzar el cordón Si CVP materna cercana al parto < 1.000 copias/ml. Parto vaginal Si CVP cercana al parto >1.000 copias/ml. Cesárea electiva a las 37-38 semanas. Se iniciará perfusión de ZDV por vía intravenosa un mínimo de 4 horas antes de la cesárea	Siempre ZDV en las primeras 8 horas postparto, a 2 mg/kg/6 horas, durante 6 semanas (1 cc:10 mg)*	Los datos de seguridad de antirretrovíricos son limitados en el primer trimestre de la gestación. Se evitarán: ABV, ddC, EFV, IND
Con CVP detectable Con o sin ZDV. Utilizar nuevo régimen con tres o cuatro fármacos, al menos en el último trimestre			Indicado estudio de resistencias genotípicas

*Recién nacido: en caso de no poder utilizar la vía oral, la dosis intravenosa es de 1,5 mg/kg/6 horas. En prematuros de ≤ 34 semanas de edad gestacional: dosis 1,5 mg/kg/12 horas desde el nacimiento hasta 2 semanas, con incremento posterior a 2 mg/kg/8 horas entre la semana 2 y 6 por vía oral. Dosis por vía intravenosa: 2/3 de la dosis oral.
 TARV: tratamiento antirretrovírico; CVP: carga vírica plasmática; ZDV: zidovudina; EFV: efavirenz; ABV: abacavir; ddC: zalcitabina; IND: indinavir.

nerlo de continuo. Si se decide suspender el tratamiento, se deben retirar todos los fármacos simultáneamente y reintroducirlos, también simultáneamente, a partir de la semana 14 de embarazo. En cualquier caso, en la práctica clínica suele ser poco frecuente que la paciente refiera estar embarazada antes de las 6-8 semanas del mismo, por lo que lo habitual es mantener el tratamiento.

Tratamiento antirretrovírico sin ZDV y con carga vírica indetectable. Pueden darse dos circunstancias:

1. Que se trate de una primera pauta terapéutica, en la que se ha preferido estavudina. En este caso, se podría cambiar ésta por ZDV, dado que hay más información del efecto protector de ZDV. En cualquier caso, algunos clínicos, atendiendo a datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de estavudina y a un reciente estudio⁵⁷, prefieren mantener la pauta inicial, suspendiendo estavudina al empezar el trabajo del parto, momento en que es sustituida por ZDV intravenosa.

2. Que se trate de una segunda pauta terapéutica por fracaso previo de una pauta conteniendo ZDV. En este caso, existen dos alternativas. La primera es mantener el mismo tratamiento mientras continúe la carga vírica indetectable. Aunque no existe una evidencia extensa de la efectividad de pautas de tratamiento durante el embarazo sin ZDV, los datos recientes de eficacia de ritonavir en Tailandia⁶⁶, o de triples terapias con tasas de transmisión vertical inferiores al 2% con pautas combinadas, algunas sin ZDV⁶⁴, apoyan el hecho de que el descenso de carga vírica a niveles indetectables próximo al parto se asocia a una disminución de la transmisión vertical.

La segunda es cambiar estavudina por ZDV. Esto, en una madre previamente tratada con ZDV, que sustituyó el régimen terapéutico por fracaso virológico conlleva riesgo de almacenar cepas resistentes a ZDV, y por consiguiente la sustitución de estavudina por ZDV entraña un teórico riesgo de introducir un antirretrovírico menos efectivo, y dejar a la enferma con sólo dos fármacos activos y posible rebrote virológico. Por ello, debe discutirse con la paciente la utilidad de añadir un cuarto fármaco que potencie la pauta (podría ser NVP para pacientes no tratadas con inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN); o saquinavir asociado a ritonavir o nelfinavir). El hecho de mantener ZDV en la pauta estaría basado en dos tipos de datos. Incluso en madres previamente tratadas y con cepas resistentes, ZDV ha demostrado su eficacia⁹³, y además, se ha demostrado que una parte del beneficio conferido por ZDV es independiente de la reducción de la carga vírica (tipo profilaxis post-exposición)⁴⁸. Por consiguiente, la decisión debe ser individualizada. Por ello, incluso en aquellas madres en las que se opta por mantener la pauta sin ZDV, estaría indicado, con la información actualmente disponible, la administración de ZDV por vía intravenosa durante el parto y ZDV oral al recién nacido en las primeras seis semanas.

Paciente con fracaso virológico con o sin ZDV previa. Son estas pacientes, con carga vírica detectable, las que tienen un mayor riesgo de transmisión. En esta situación, debe utilizarse también ZDV (al menos en el momento del parto, sabiendo que es incompatible con estavudina), e indicar cesárea programada en torno a la semana 37-38 de gestación. El momento de realizar el

cambio no está establecido. En esta situación, estaría indicado un estudio de resistencias para guiar el tratamiento antirretrovírico. Pueden darse dos situaciones:

1. *Curso del embarazo y parto sin incidencias.* Ante la situación de fracaso virológico, se habrá intentado un cambio de tratamiento, guiado a ser posible por una prueba de resistencias genotípicas, pautando un nuevo régimen intenso con tres o cuatro fármacos. Si a pesar del nuevo tratamiento no se consigue una carga vírica suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1.000 copias/ml), está indicada la cesárea programada en torno a la semana 37-38. En esta situación, aunque algunos clínicos abogaban por la asociación de NVP en dosis única inmediatamente antes de la cesárea, otros consideran que en ausencia de supresión completa de la replicación vírica, la adición de NVP podría seleccionar cepas resistentes a no análogos, y limitar tratamientos futuros. Probablemente, los datos presentados recientemente, en que se observa desarrollo de resistencia en una de cada cuatro mujeres en las que se utiliza, descarta la utilización generalizada de NVP en este contexto. En cualquier caso, estaría indicado, incluso en aquellas madres en las que se opta por mantener la pauta sin ZDV, con la información actualmente disponible, la administración de ZDV intravenosa durante el parto y ZDV oral al recién nacido en las primeras seis semanas.

2. *Curso del embarazo y parto complicados con factores de riesgo de transmisión* como son la prematuridad, rotura prolongada de bolsa, fiebre materna intraparto y sangrado. En esta situación, el recién nacido es de alto riesgo, y en el sí está justificado intensificar la profilaxis con antirretrovíricos (ver más adelante).

Otras situaciones:

1. *Paciente embarazada que conoce su condición de infectada por el VIH muy cerca del parto.* Esta situación constituye un fracaso en la prevención que hemos de esforzarnos en evitar recomendando la realización de la serología frente a VIH a toda mujer embarazada o que planifique estarlo. En cualquier caso, si se da, es fundamental ofrecer tratamiento antirretrovírico combinado, al menos triple, incluyendo ZDV y NVP, además de recomendar cesárea programada dadas las escasas posibilidades de conseguir carga vírica suficientemente baja (por ejemplo por debajo de 1.000 copias/ml) en un corto espacio de tiempo. Es imprescindible el seguimiento posterior por el médico que haya diseñado la pauta inicial.

2. *Paciente infectada por el VIH que desea quedar embarazada.* El tipo de recomendaciones son similares a las de los apartados anteriores con dos matizaciones: se debe desaconsejar el embarazo en mujeres en fracaso virológico; si no están en tratamiento antirretrovírico, probablemente merece la pena demorar su inicio hasta el segundo trimestre y si están en tratamiento antirretrovírico y con carga vírica indetectable, debe discutirse con la paciente la posibilidad de mantener o suspender la medicación durante el primer trimestre.

3. *Se desconoce el estado de infección materno en el momento del parto.* Se debe hacer un diagnóstico urgente (en este sentido, se han comunicado dos estudios piloto demostrando la utilidad y factibilidad de una prueba rápida en este contexto^{119,120}) para resolver la duda de si

Situación C. Mujer embarazada que conoce su situación VIH muy cerca del momento del parto, esta situación supone el fracaso de la profilaxis

Gestación	Parto	Recién nacido	Comentarios
Final de la gestación: TARGA incluyendo ZDV y NVP	Siempre ZDV por vía intravenosa 2 mg/kg en bolo al inicio del parto y luego 1 mg/kg hora hasta pinzar el cordón Si CVP materna >1.000 copias/ml o desconocida. Cesárea electiva a las 37-38 semanas. Se iniciará perfusión de ZDV por vía intravenosa un mínimo de 4 horas antes de la cesárea	Siempre ZDV en las primeras 8 horas postparto, a 2 mg/kg/6 horas, durante 6 semanas (1 cc:10 mg)* Siempre 3TC en las primeras 12 horas; 2 mg/kg/12 horas durante 6 semanas (1 cc:10 mg) En caso de factores de riesgo de transmisión (prematuridad, bolsa rota de más de 4 horas, infecciones del tracto genital o sangrado): valorar añadir NVP en las primeras 12 horas y a las 48-72 horas. Se valorará continuar NVP a dosis de 4 mg/kg una vez al día desde el 7º día hasta completar 6 semanas**	No se suele conseguir CVP indetectable. Puede no disponerse de ninguna determinación
En el momento del parto: no hay tiempo para TARGA	Siempre ZDV por vía intravenosa 2 mg/kg en bolo al inicio del parto y luego 1 mg/kg/ hora hasta pinzar el cordón Cesárea		Una vez finalizado el parto ofrecer TARV a la mujer en función de su situación inmuno-virológica

*Recién nacido: en caso de no poder utilizar la vía oral, la dosis por vía intravenosa es de 1,5 mg/kg/6 horas. En prematuros de ≤ 34 semanas de edad gestacional: dosis 1,5 mg/kg/12 horas desde el nacimiento hasta 2 semanas, con incremento posterior a 2 mg/kg/8 horas entre la semana 2 y 6 por vía oral. Dosis por vía intravenosa: 2/3 de la dosis oral.** Se valorará la retirada de 3TC y NVP a partir de los 15 días si las pruebas diagnósticas de 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.

TARGA: tratamiento antirretrovírico de gran actividad; ZDV: zidovudina; NVP: nevirapina; CVP: carga vírica plasmática; 3TC: lamivudina.

Situación D. Mujer embarazada no identificada durante la gestación ni el parto.

Esta situación supone el mayor fracaso de la profilaxis para la transmisión vertical. Recordar que 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
No TARV	No tratamiento	Siempre ZDV en las primeras 8 horas postparto, a 2 mg/kg/6 horas, durante 6 semanas (1 cc:10 mg)* Siempre 3TC en las primeras 12 horas postparto a 2 mg/kg cada 12 horas durante 6 semanas (1 cc:10 mg) <i>Identificación del recién nacido antes de las 48 horas</i> Valorar añadir NVP a 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 6 semanas** (1 cc:10 mg) <i>Identificación del recién nacido después de las 48 horas</i> 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 6 semanas** (1 cc:10 mg)	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

*Recién nacido: en caso de no poder utilizar la vía oral, la dosis por vía intravenosa es de 1,5 mg/kg/6 horas. En prematuros de ≤ 34 semanas de edad gestacional: dosis 1,5 mg/kg/12 horas desde el nacimiento hasta 2 semanas, con incremento posterior a 2 mg/kg/8 horas entre la semana 2 y 6 por vía oral. Dosis por vía intravenosa: 2/3 de la dosis oral.

**Se valorará la retirada de 3TC y NVP a partir de los 15 días si las pruebas diagnósticas de 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.

TARV: tratamiento antirretrovírico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ZDV: zidovudina; 3TC: lamivudina; NVP: nevirapina.

la embarazada estuviese o no infectada por el VIH. Si la prueba resultara positiva, se debe instaurar tratamiento con ZDV por vía intravenosa asociado probablemente a NVP y 3TC (fármacos de vida media larga). Al recién nacido se le indicará tratamiento inmediato como se des-

cribe en el apartado del niño. En caso de rotura de bolsa amniótica, sobre todo si es superior a 4 horas, se intentará acortar el parto y valorar cesárea. Aunque no se ha demostrado el beneficio de la cesárea urgente, el objetivo es reducir el tiempo de exposición del niño en el parto

pues el riesgo de transmisión es directamente proporcional al tiempo de rotura de bolsa, aumentando en torno a un 2% por hora de exposición tanto para parto vaginal, como cesárea. No obstante, el riesgo es mucho mayor en madres con enfermedad avanzada, en probable relación con la mayor carga vírica en plasma y en secreciones vaginales¹²¹.

En cualquiera de las situaciones anteriores es obligada la administración de ZDV por vía intravenosa durante el parto a 2 mg/kg la primera hora y posteriormente a 1mg/kg/hora hasta la ligadura del cordón al recién nacido. Además, lo antes posible, habitualmente en las primeras 6-8 horas después del parto, se continuará con la administración al recién nacido de ZDV oral a 2 mg/kg/cada 6 horas en las 6 primeras semanas.

Actitud terapéutica en el recién nacido

Consideraciones generales

En el niño es de capital importancia una intervención precoz, pues se ha demostrado la efectividad del tratamiento antirretrovírico en la prevención cuando se inicia precozmente. Pueden darse tres situaciones.

Situaciones concretas

Hijo de madre infectada y tratada durante el embarazo. Ésta es la situación más común. La pauta recomendada es la profilaxis con ZDV oral a 2 mg/kg/cada 6 horas al recién nacido en las 6 primeras semanas. Se iniciará lo antes posible, idealmente en las primeras 8 horas después del parto. En caso de no poder utilizarse la vía oral, se administrará por vía intravenosa con dos terceras partes de la dosis oral. En el niño menor de 34 semanas la dosis recomendada es de 1,5 mg/kg/cada 12 horas por vía oral durante las dos primeras semanas, seguida de 2 mg/kg/8 horas hasta completar las 6 semanas de tratamiento. La duración de 6 semanas es arbitraria, y está basada en la duración empleada en el PPACTG 076.

Hijo nacido de madre con condición de infección desconocida. Constituye una situación más infrecuente, aunque se presenta ocasionalmente. Como ya se ha comentado previamente, debe hacerse un diagnóstico rápido urgente de VIH y si resulta positivo iniciar tratamiento inmediato a la madre, si aún es posible, y al recién nacido. Se pueden plantear dos situaciones:

1. *Identificación de la embarazada en el momento del parto con tiempo para TARGA en la madre.* Debe instaurarse ZDV por vía intravenosa lo antes posible. La asociación de 3TC podría aumentar el efecto protector de la ZDV, como sugiere el estudio PETRA⁴⁶ y la experiencia francesa⁵³, en comparación a pautas sólo con ZDV, aunque no existen estudios comparativos directos. Por tanto, esta evidencia indirecta sugiere que esta combinación debe formar parte siempre de la profilaxis en esta situación. La administración de NVP en el parto y al recién nacido también ha mostrado su eficacia en monoterapia en el estudio de Uganda⁴⁵, si bien su efecto adicional en combinación con otros antirretrovíricos se desconoce. En caso de identificación de la infección en la madre próxima al parto es posible que la asociación de NVP aumente el

efecto protector, aunque no está definitivamente establecido. *La NVP debería utilizarse siempre como tercer fármaco.* Si en la madre se inicia triple terapia con ZDV por vía intravenosa asociado a 3TC y NVP, en el niño se debe instaurar terapia con ZDV y 3TC, y al menos una dosis única de NVP a las 48-72 horas. En situaciones de riesgo aumentado de transmisión, se valorará continuar la profilaxis en el niño con NVP hasta 4-6 semanas, al igual que con ZDV y 3TC. Las dosis recomendadas de ZDV son de 2 mg/kg/cada 6 horas, y de 3TC de 2 mg/kg/cada 12 horas. La primera dosis de NVP debe administrarse a las 48-72 horas del parto, a 2 mg/kg seguido de dosis diaria continua de 4 mg/kg una vez al día desde el quinto día hasta completar las 4-6 semanas¹²².

Es recomendable la monitorización periódica de transaminasas antes del inicio de la NVP y mientras dure la profilaxis. Se puede valorar la retirada de 3TC y NVP a las 2 semanas si las pruebas de diagnóstico de infección (PCR-ADN) han resultado negativas en las primeras 48 horas y a los 15 días. No obstante, es necesario ser cautos, pues aunque la sensibilidad de la prueba es alta a partir de los 15 días, no se conoce la sensibilidad de la misma en niños que reciben terapia combinada precoz, por lo cual es preferible continuar la profilaxis 4-6 semanas hasta obtener un segundo resultado negativo postparto de PCR-ADN.

2. *Identificación de la embarazada en el momento del parto sin tiempo para TARGA en la madre.* El tratamiento con ZDV y 3TC debe comenzarse en el niño antes de las primeras 48 horas, ya que no existe evidencia de protección pasado este intervalo. Un estudio observacional muy amplio muestra que la ZDV sola reduce el riesgo de transmisión a un 9% en comparación al 26% en madres de similares características no tratadas⁵². Esta protección es similar a la que ocurre tras pinchazo accidental por exposición a sangre contaminada, aunque con un riesgo mucho mayor en el caso del niño. Por ello, parece evidente la necesidad de asociar otros antirretrovíricos a ZDV en las primeras semanas.

Uno de los mayores problemas en el desarrollo de fármacos antirretrovíricos en Pediatría es la necesidad de realizar estudios de farmacocinética y tolerancia en las diferentes edades, y de manera especial en el período neonatal. Sólo se conoce bien la farmacocinética y la tolerancia de la ZDV y parcialmente de 3TC y NVP en el período neonatal. Por todo ello, y por analogía a lo recomendado en adultos tras pinchazo accidental con sangre contaminada, en el recién nacido se debería utilizar una combinación de fármacos. Estas combinaciones podrían ser ZDV y 3TC, o bien ZDV, 3TC y NVP. *La NVP debería utilizarse siempre como tercer fármaco.* Por su teórica mayor eficacia en la prevención, y su mayor efecto antivírico en caso de que el niño resultase infectado, la combinación de triple terapia parece más apropiada, si bien no está establecido, y existe preocupación del posible aumento de toxicidad en el niño. En situaciones de mayor riesgo como cuando existe una rotura prolongada de membranas, prematuridad, sangrado intenso de la madre o existe una infección del tracto genital de la madre, se recomienda, no obstante, la combinación triple al recién nacido con ZDV, 3TC, cada 12 horas, y NVP. Las dosis recomendadas de ZDV son de 2 mg/kg/cada 6 horas, y de 3TC de 2 mg/kg/cada 12 horas. La primera dosis de

NVP debe administrarse a ser posible en las primeras 12 horas a 2 mg/kg seguido de una dosis igual a las 72 horas desde el parto, con ello se alcanzan niveles terapéuticos del fármaco durante la primera semana, y posteriormente en dosis diaria continua de 4 mg/kg/una vez al día desde el séptimo día hasta completar las 4-6 semanas. Se puede valorar la retirada de 3TC y NVP o NVP a las 2 semanas si las pruebas de diagnóstico de infección (PCR-ADN) han resultado negativas en las primeras 48 horas y a los 15 días. No obstante, es necesario ser cautos, pues aunque la sensibilidad de la prueba es alta a partir de los 15 días, no es del 100% y se desconoce la sensibilidad de la misma en niños que reciben terapia combinada precoz, por lo cual es preferible continuar la profilaxis 4-6 semanas hasta obtener un segundo resultado negativo de PCR-ADN.

Si la identificación del niño se hace pasadas las primeras 48 horas, no hay evidencia del efecto protector de la profilaxis. No obstante se recomienda también triple terapia como en el apartado anterior.

Con todas estas medidas el riesgo de transmisión es presumiblemente muy bajo, pero en ocasiones el recién nacido estará infectado. No debemos olvidar que, incluso ante un fracaso en la prevención, el objetivo debe ser la preservación de una función inmune normal a largo plazo. Para ello se requiere un diagnóstico precoz que, en la actualidad, con las técnicas disponibles, se puede llevar a cabo en las primeras 4-6 semanas en la práctica totalidad de los niños infectados. En las primeras semanas tras la infección, existe una explosión de la replicación vírica con diseminación a todo el organismo, incluido el sistema nervioso central. En el neonato la capacidad de contención de la replicación vírica está muy disminuida, y como consecuencia la carga vírica es más alta, y el estado de equilibrio tarda más en alcanzarse. El tratamiento precoz proporciona incuestionables beneficios en el niño, como son el evitar la diseminación del virus, disminuir el nivel de carga vírica en el punto de equilibrio, y preservar la función inmune, objetivo que se ha demostrado que es posible, al menos a corto plazo^{123,124}.

Reproducción y VIH en parejas serodiscordantes

Los espectaculares cambios observados en los últimos años en el pronóstico de la infección por el VIH han conllevado una serie de nuevos problemas. Entre ellos, uno de los más importantes es el frecuente deseo de procreación, en general en parejas serodiscordantes, aunque a veces también en parejas en las que ambos miembros están infectados. En el primer caso, pueden darse dos situaciones: mujer infectada-hombre no infectado, y más frecuentemente, hombre infectado-mujer no infectada.

Mujer infectada-hombre no infectado

En estos casos se recomiendan, en general, métodos caseros de autoinseminación (recogida de esperma e introducción del mismo en la vagina de la mujer, por ejemplo mediante una jeringa). Si tras varios intentos no fuera efectivo, podrían plantearse otras alternativas. En este sentido, si éstas no resultasen efectivas después de un año, el caso sería asimilable a un caso habitual de

esterilidad y por tanto sería criterio de inicio de estudio y eventual tratamiento. La existencia de infección por el VIH en la mujer no debe representar una situación discriminatoria en el acceso a estos programas.

Hombre infectado-mujer no infectada

A pesar de que la mayoría de los datos publicados sobre el VIH y reproducción son referentes a la transmisión vertical en mujeres infectadas, no hay que olvidar que en nuestro medio la mayoría de los infectados son hombres (80%) y además en edad reproductiva (edad media en el momento del diagnóstico: 37,1 años)¹²⁵. Por lo tanto, la consulta más frecuente es la de parejas serodiscordantes en las que el infectado es el hombre y que acuden con el deseo de ser padres, lo que supone un riesgo de infección para su pareja a través del contacto a través del semen, dado que está plenamente establecido que el semen es un vehículo de la infección por el VIH^{126,127}.

Es difícil definir con precisión el riesgo de transmisión por coito. Quinn et al¹²⁸ publican datos de transmisión heterosexual de 415 parejas serodiscordantes en Uganda, observando, en un seguimiento prospectivo de 30 meses, una incidencia de seroconversión de 11,8%/personas año, cifra que, lógicamente, resulta inaceptablemente elevada. Sin embargo, en el mismo trabajo, estos autores no observan ningún caso de transmisión entre 51 pacientes con carga vírica inferior a 1.500 copias/ml. Aunque parece lógico que el riesgo de transmisión disminuya también de forma importante en parejas serodiscordantes en que el hombre infectado esté correctamente tratado y con carga vírica indetectable, no existen estudios que confirmen o refuten esta presunción. Además, aunque varios estudios han mostrado una buena correlación entre disminución de carga vírica plasmática y en secreciones genitales^{33,34,129,130}, otros han sido capaces de recuperar virus *in vitro* en pacientes tratados con TARGA¹³¹⁻¹³³. En un estudio recientemente publicado¹³⁴ de 67 hombres con carga vírica plasmática inferior a 400 copias/ml comparados con 55 pacientes infectados no tratados, se observó:

Semen	Tratados	No tratados	OR	IC 95%
Plasma ARN-VIH +	1,8%	67,0%	0,01	0-0,03
Celular ADN-VIH +	16,0%	38,0%	0,32	0,12-0,80

Antes de disponer de estos estudios, y sabiendo que a pesar de que el semen esté infectado, los espermatozoides están indemnes desde un punto de vista teórico, dado que el espermatozoide no posee receptores para el VIH¹³⁵, Semprini publicó en 1992 la obtención de 12 gestaciones en parejas serodiscordantes mediante inseminaciones artificiales tras separación de los espermatozoides móviles del resto del eyaculado (lavado seminal) sin que se detectara ninguna infección materna ni de los recién nacidos¹³⁶. Desde entonces la misma metodología ha sido utilizada por éste y otros grupos.

Semprini publicó una serie mayor de pacientes comunicando más de 1.000 inseminaciones artificiales en 350 parejas serodiscordantes con 200 gestaciones sin ningún caso de infección ni en las mujeres ni en los recién nacidos¹³⁷.

Marina et al han publicado 101 inseminaciones artificiales en 63 parejas serodiscordantes con 37 gestaciones con el mismo resultado¹³⁸.

Veiga, Coll et al han realizado 155 inseminaciones en 64 parejas serodiscordantes con 32 gestaciones, sin infecciones¹³⁹.

Por ello, a la hora de plantearse la procreación en este tipo de parejas caben las siguientes posibilidades:

1. Informar a los pacientes de los resultados del estudio de Quinn, con la incertidumbre derivada de desconocer si estos resultados son aplicables a pacientes en los que la carga vírica baja o indetectable se obtiene mediante tratamiento. Si la pareja decidiera utilizar este método natural es fundamental: a) estar seguros de que la carga vírica del hombre es muy baja (preferiblemente indetectable) y b) descartar esterilidad, para evitar correr riesgo inútilmente mediante seminograma con estudio de las características del semen o estudio ginecológico a la mujer, sobre todo si no tiene gestaciones previas.

2. Informar de la existencia de grupos de reproducción que llevan a cabo la técnica de lavado seminal e inseminación artificial, que requiere un estudio completo a la pareja, similar al que se indica en parejas estériles, con el fin de descartar patología asociada que pudiera imposibilitar su aplicación. Desde el punto de vista infectológico el criterio más importante para que el hombre infectado pueda ser incluido en este estudio es que su infección esté estabilizada. Además, con la finalidad de incrementar la tasa de embarazo y minimizar el número de inseminaciones a efectuar, se aconseja estimular la ovulación de sus parejas mediante el empleo de fármacos estimuladores de la ovulación (gonadotrofinas) al igual que parejas que también practican inseminaciones por otras indicaciones. Estos fármacos entrañan un mayor riesgo de gestación múltiple, que es incluso más elevado en parejas serodiscordantes ya que, a diferencia de otras parejas estériles que practican idéntico tratamiento, no tienen minusvalías en su fertilidad, hay que ser cauto con los protocolos de estimulación y adecuarlos a esta situación especial, siendo aconsejables protocolos de estimulación ovárica poco agresivos. En caso de que no se consiga gestación tras 4 intentos de inseminación o de que en el estudio practicado previamente a la pareja se detecte patología grave que contraindique la inseminación, algunos de estos grupos ofrecen técnicas más complejas como FIV-ICSI, con resultados perfectamente extrapolables a los obtenidos tras aplicación de idénticas técnicas en parejas no serodiscordantes^{140,141} o incluso superiores.

Como conclusión podemos afirmar que los resultados obtenidos hasta ahora por los diferentes equipos que han utilizado esta técnica sugieren que el lavado seminal y posterior inseminación en parejas serodiscordantes es una técnica segura y reproducible, pudiendo decirse lo mismo cuando en lugar de una inseminación deba practicarse FIV-ICSI; y aunque no pueda descartarse completamente el riesgo de infección para la mujer tras la inseminación, el riesgo parece ser mínimo como demuestra la experiencia acumulada hasta la actualidad.

Por otra parte, la misión fundamental tanto de esta técnica como de la puesta en práctica de los datos de Quinn, no es la desaparición total del riesgo con el que ya conviven estas parejas, sino la de reducción de riesgo cuando el deseo gestacional es importante.

En la actualidad, y por encargo de la Secretaría del PNS, la Dirección General de Planificación Sanitaria

(Secretaría General de Programas Sanitarios y Socio-sanitarios, Acreditación de Calidad y Prestaciones) y el Instituto de Salud Carlos III (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), están evaluando la inclusión del lavado de semen seguido de inseminación artificial como una prestación del Sistema Nacional de Salud.

Bibliografía

1. The Working Group of Mother-to-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV in Africa, America and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Def Syndr* 1995; 8:506-510.
2. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STD Surveillance. Report on the Global HIV/AIDS Epidemic. Estimación en Diciembre 1999 Ginebra: World Health Organization;1999. Disponible en <http://www.unaids.org/unaids/document/epidemiology/report99.html>.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del SIDA en España. Informe trimestral Nº 3, 1999.
4. Ramos JT, Ruiz-Contreras J, Bastero R, Barrio C, Moreno P, Delgado R, et al. Estimación de la prevalencia de infección VIH en la embarazada, efectividad de la ZDV en la prevención de la transmisión vertical. *Med Clin (Barc)* 2000;114: 245-252.
5. Informe de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida y las CC.AA. de Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla y León, Galicia, Melilla y Murcia. Estudio anónimo y no relacionado sobre la prevalencia de anticuerpos anti-VIH 1-2 en recién nacidos de 7 Comunidades Autónomas. Años 1996-1999.
6. Secretaría del Plan Nacional sobre el sida, Registros autonómicos de casos de sida, Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Registro Nacional. Informe Semestral nº1, año 2000. Disponible en <http://www.msc.es/sida/epidemiologia/actualizada/2000-01.pdf>.
7. Muñoz L, Bernal A, Noguera I, García Sainz A. Evolución de la infección del VIH-1 por transmisión vertical en España (1993-1999). IX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Santiago de Compostela, 21-24 de mayo de 2000. Abstract 407.
8. Echeverría Lecuona J, Landa Maya JJ, Iribarren Loyarte JA. Evolution of the strategies in the attention to gestant woman HIV (+) and its influence in vertical transmission. En: Final Programm XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000; 107.
9. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission. *AIDS* 1998; 12: 831-837.
10. Landesman SH, Kalish 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: 1.617-1.623.
11. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cottalorda J, Krivine A, Simon F, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. *JAMA* 1996; 275: 606-610.
12. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekaewicz C, Mandelbrot L, Vigneron NC, et al. Maternal virus load during pregnancy and mother to child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. *J Infect Dis* 1997; 175: 172-175.
13. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Del-fraissy JF, et al. Perinatal HIV transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280:55-60.
14. Mofenson, LM, Wilfert CM. Pathogenesis and interruption of vertical transmission. En: Pizzo PA, Wilfert CM, eds. *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 487-513.
15. Kuhn L, Thea DM, Steketee RW, for the perinatal AIDS collaborative group. Preterm delivery and risks of intrauterine and intrapartum HIV transmission. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Chicago, February 1-5, 1998, Abstract 243.
16. 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: 357-368.
17. Leroy V, Newell ML, Dabis F, Peckham C, Van de Perre P, Bulterys M, et al. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 352:597-600.

18. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1999; 354: 471-476.
19. Nduati RW, John GC, Mbori-Ngacha D, Richardson B, Overbaugh J, Mwachira A, et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1.167-1.174.
20. The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999; 13: 1.377-1.385.
21. Borkowsky W, Krasinski K, Cao Y, Ho D, Pollack H, Moore T, et al. Correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. *J Pediatr* 1994; 125: 345-351.
22. Fang G, Burger H, Grimson R, Tropper P, Nachman S, Mayers D, et al. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 12.100-12.104.
23. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ, et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission: effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA* 1996; 275:599-605.
24. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer III WA, 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: 385-393.
25. 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.
26. Blattner W, Cooper E, Charurat M, Thompson B, Hanson C, Mofenson L, et al. Effectiveness of potent anti-retroviral therapies on reducing perinatal transmission of HIV-1. En: Programme Supplement. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000. LbOr4.
27. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chotpitayasonndh T, Chearskul S, et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child transmission, Bangkok, Thailand. *AIDS* 1999; 13: 407-414.
28. Shaffer N, Roongpisuthipong A, Siriwasin W, Chotpitayasonndh T, Chearskul S, Young NL, et al. Maternal virus load and perinatal human immunodeficiency virus type 1 subtype E transmission, Thailand. *J Infect Dis* 1999; 179: 590-599.
29. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 126-135.
30. Ioannidis 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: 539-545.
31. Cu-Uvin AM, Caliendo AM, Reinert S, Chang A, Juliano-Remollino C, Flanigan TP, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-RNA. *AIDS* 2000; 14: 415-422.
32. Shaheen F, Sison AV, McIntosh L, Mukhtar M, Pomerantz RJ. Analysis of HIV-1 in the cervicovaginal secretions and blood in pregnant and non-pregnant women. *J Hum Virol* 1999; 2: 154-166.
33. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T, et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis* 1999; 179: 871-882.
34. Iversen AK, Larsen AR, Jensen T, Fugger L, Balslev U, Wahl S, et al. Distinct determinants of human immunodeficiency virus type 1 RNA and DNA loads in vaginal and cervical secretions. *J Infect Dis* 1998; 177: 1.214-1.220.
35. Rogers MF, Shaffer N. Reducing the risk of maternal transmission of HIV by attacking the virus. *N Engl J Med* 1999; 341: 441-442.
36. Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000; 355: 2.237-2.244.
37. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Randomized trial testing the effect of vitamin A supplementation on pregnancy outcomes and early mother-to-child HIV-1 transmission in Durban, South Africa. *AIDS* 1999; 13: 1.517-1.524.
38. Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R, et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 185. *J Infect Dis* 1999; 179: 567-575.
39. Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, Mtshali L, Broadhead R, Justesen A, et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of a birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996; 347: 1.647-1.650.
40. Msellati P, Meda N, Leroy V, Likikouet R, van de Perre P, Cartoux M, et al. Safety and acceptability of vaginal disinfection with benzalkonium chloride in HIV infected pregnant women in west Africa: ANRS 049b phase II randomized, double blinded placebo controlled trial. DITRAME Study Group. *Sex Transm Infect* 1999; 75: 420-425.
41. 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: 1.173-1.180.
42. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999; 353: 773-780.
43. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 781-785.
44. Dabis F, Msellati P, Meda N, Wellfens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo controlled multicentre trial. DITRAME (Diminution de la Transmission Mere-Enfant) Study Group. *Lancet* 1999; 353: 786-792.
45. 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.
46. Saba J on behalf of PETRA Trial Study Team. Interim Analysis of early efficacy of three short ZDV/LMV combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1: the PETRA Trial. 6th Conference on Retroviral and Opportunistic Infections, Chicago, January 31- February 4, 1999. Abstract S7.
47. Lindgren ML, Byers B, Roger M, Wortley P, Gleaming P. On the verge of elimination of perinatal acquired HIV/AIDS? Updated trends in HIV/AIDS in US. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, January 31-February 4, 1999; Abstract 228.
48. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996; 335: 1.621-1.629.
49. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood- France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 929-933.
50. DITRAME ANRS049 Study Group. 15-month efficacy of maternal oral zidovudine to decrease vertical transmission of HIV-1 in breastfed African children. *Lancet* 1999; 354: 11.
51. Jackson JB, Mracna M, Guay L, Dileanis JA, Musoke P, Mmiro F, et al. Selection of nevirapine (NVP) resistance mutations in Ugandan women and infants receiving NVP prophylaxis to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). En: Programme Supplement. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July, 2000. LbOr13.
52. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.409-1.414.
53. Blanche S, Rouzioux C, Mandelbrot L, Delfraissy JF, Mayaux MJ. Zidovudine-lamivudine for prevention of mother to child transmission. 6th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, Chicago, January 31- February 4, 1999. Abstract 267.
54. Wiktor SZ, Leroy V, Ekpini ER, Alioum A, Karon J, Msellati P, et al. 24-month efficacy of short-course maternal zidovudine for the prevention of mother-to-child transmission in a breast feeding population: A pooled analysis of two randomized clinical trials in West Africa. En: Programme and Abstracts. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000. TuOrB354.
55. Gray G, Bertsahm PO. The Petra Study: early and late efficacy of three short ZDV/LMV combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. En: Programme Supplement. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000. LbOr5.

56. Nduati R, Richardson B, John G, Mbori-Ngacha D, Overbaugh J, Mwachha T, et al. Impact of breastfeeding on maternal mortality among HIV-infected women: results of a randomized clinical trial. Programme and Abstracts. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000. WeOrC495.
57. Gray G, McIntyre J, Jivkov B, Schorn M, Lala S, Reynolds L, et al. Preliminary efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of short course regimens of nucleoside analogues for the prevention of mother-to-child transmission (MCTC) of HIV. Programme and Abstracts. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000. TuOrB355.
58. Moodley D. The SAINT Trial: Nevirapine (NVP) versus zidovudine (ZDV)+lamivudine (LMV) in prevention of peripartum HIV transmission. En: Programme Supplement. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000. LbOr2.
59. Dorenbaum A for The PPACTG 316 Study Team. Report of results of PPACTG 316: An International phase III trial of standars antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine (NVP) for prevention of perinatal HIV transmission. Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: February 4-8, 2001; Chicago. Abstract LB7.
60. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. AIDS 1998; 12: F241-F247.
61. O'Sullivan MJ, Scott G, Yasin S, Mitchell C, Scott W, Duthely M. Protease inhibitors: Is preterm delivery a risk? Am J Obstet Gynecol 1999; 180(1S-II):105S.
62. Morris A, Zorrilla C, Vajaranant M, Dobles A, Cu-uvín S, Jones T, et al. A review of protease inhibitors use in 89 pregnancies. Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, January 31-February 4, 1999; Abstract 686.
63. Stek A, Khoury M, Kramer F, Homans J, Rother C, Kovacs A. Maternal and Infant Outcomes with Highly Active Antiretroviral Therapy During Pregnancy. Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, January 31-February 4, 1999. Abstract 687.
64. Shapiro D, Tuomala R, Samelson R, Burchett S, Ciupak G, McNamara J, et al. Antepartum antiretroviral Therapy ans Pregnancy. Outcomes in 462 HIV-Infected Women in 1998-1999 (PPACTG 367). Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, January 30-February 2, 2000. Abstract 664.
65. Frenkel LM. Pediatric Potpourri. 7th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections, San Francisco, Summary 4-February 2000. Disponible en <http://www.medscape.com>.
66. Limpongsanurak S, Van Leeuwen R, Macleod C for the Ritonavir Vertical Transmission Study Group. Safety, tolerability and efficacy of ritonavir in the prevention of vertical transmission. Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, January 31-February 4, 1999. Abstract 241.
67. Bryson Y, Stek A, Mirichnick M, Connor J, Huang S, Hughes M, et al. PPACTG 353. A Phase I Study of Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Combination Nelfinavir (NFV), ZDV and LMV in HIV-Infected Pregnant Women and Their Infants. Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, January 30-February 2, 2000. Abstract 715.
68. Edwards S, Larbalestier N, Hay P, de Ruiter A, Welch J, Tatlor G, Easterbrook P. Experience of nevirapine use in a London cohort of HIV-infected pregnant women. 7th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV-infection, Lisboa, 1999 Abstract 757.
69. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. AIDS 1998; 12: 1.805-1.813.
70. Culnane M, Fowler MG, 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. JAMA 1999; 281: 151-157.
71. Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, Oleske JM, Cooper E, Culnane M, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. J Acquir Immune Def Syndr 1999; 20: 463-467.
72. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barrte B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antitroviral nucleoside analogues. Lancet 1999; 354: 1.084-1.089.
73. Hanson C, Frederick M, McIntosh K. Evaluation of Living Uninfected Children for Mitochondrial Defects: Women and Infants Transmission Study. Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, January 30-February 2, 2000. Abstract 665.
74. Birkhead G, Wadw N, Storfer-Isser A, Gallagher B, Singh T, Bornschlegel K. Review of Deaths among a Cohort of New York State (NYS) Infants Exposed in the Perinatal Period to HIV and Antiretroviral Drugs.. Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, January 30-February 2, 2000; Abstract 692.
75. McIntosh K. Mitochondrial Toxicity of Perinatally Administered Zidovudine. Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, January 30-February 2, 2000; S14.
76. The European Collaborative Study and the Swiss Mother+Child HIV Cohort. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. AIDS 2000; 14: 2.913-2.920.
77. Martin R, Boyer P, Hammill H, Peavy H, Platzker A, Settlege R, et al. Incidence of premature birth and neonatal respiratory disease in infants of HIV-positive mothers. J Pediatr 1997; 131: 851-856.
78. Lambert JS, Watts DH, Mofenson L, Stiem RER, Harris R, 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. AIDS 2000; 14: 1.389-1.399.
79. García PM, Watts DH, Fox HE, Samelson R, Rodríguez E, Schwamlein C, et al. Assessing the Teratogenic Potential of Antiretroviral Drugs: Data from the Antiretroviral Pregnancy Registry. Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, January 30-February 2, 2000; Abstract 68.
80. 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 May, 4. 2001. Disponible en el apartado «Recomendaciones» en la dirección: www.gesidaseimc.com.
81. Boxwell DE, Styrt BA. Lactic acidosis in patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors. 39 th ICAAC, San Francisco, September, 26-29, 1999; Abstract 1284.
82. Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Minireview: Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. Molecular Genetics and Metabolism 2000; 71: 182-189.
83. Carr A. State-of-the-Art Summary and Discussion: Issues in metabolic complications: Controversy or Consensus. 8 th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 4-8, 2001; Session 64.
84. Fortgang IS, Belitsos PC, Chaisson RE, Moore RD. Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analogue antiretroviral therapy. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1.433-1.436.
85. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De La Tribonniere X, Amiel C, Muraige CA, et al. Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14: 2.723-2.730.
86. Luzzati R, Del Bravo P, Di Perri G, Luzzani A, Concia E. Riboflavine and severe lactic acidosis. Lancet 1999; 353: 901-902.
87. Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Drug Warning Letter, January 5, 2001.
88. Foster CJ. Lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy as a result of antiretroviral medication. 7th Annual Conference of The British HIV Association. Abstract 023. April 2001.
89. Hirsch MS, Brun-Vézinet F, D'Aquila RT, Hammer SM, Johnson V, Kuritzkes DR, et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection. Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. JAMA 2000; 283: 2.417-2.426.
90. Siegrist CA, Yerly S, Kaiser L, Wyler CA, Perrin L. Mother to child transmission of zidovudine-resistant HIV-1. Lancet 1994; 344: 1.771-1.772.
91. Frenkel LM, Wagner LE, Demeter LM, Dewhurst S, Coombs RW, Murrante BL, Reichman RC. Effects of zidovudine use during pregnancy on resistance and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. Clin Infect Dis 1995; 20: 1.321-1.326.
92. Colgrove RC, Pitt J, Hua Chung P, Welles SL, Japour AJ. Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations. AIDS 1998; 12: 2.281-2.288.
93. Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, Frenkel LM, McSherry GD, Britto P, et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human

- immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis* 1998; 177: 557-564.
94. 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: 263-271.
 95. Bauer G, Pitt J, Colgrove R, and Welles S for the WITS Study Team. Phenotypic zidovudine resistance and perinatal HIV-1 transmission. Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Chicago, February 4-8, 2001; Abstract 711.
 96. Dickover R, Garratty E, Plaeger S, Briyson Y. Perinatal Transmission of Major, Minor and Multiple HIV-1 Strains in Utero and Intrapartum. Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; San Francisco, January 30-February 2, 2000; Abstract 181.
 97. Masquelier B, Burgard M, Doussin A, Simon F, Cottalorda J, Izopet J, et al. Zidovudine Genotypic resistance in HIV-1 Infected Newborn in the French HIV-1 Perinatal Cohort Study. Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, January 31-February 4, 1999; Abstract 238.
 98. Pitt J, Colgrove R, Thompson B, Japour A, Welles S. Association of Maternal ZDV Use during Pregnancy and Infant ZDV Genotypic Resistance with Rapid Disease Progression among Infants in the WITS. Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, January 30-February 2, 2000; Abstract 709.
 99. Bardeguez A, Mofenson LM, Fowler M, et al. Lack of clinical or immunological disease progression with transient use of zidovudine (ZDV) to reduce perinatal HIV transmission in PCATG 076. 12th World AIDS Conference. Geneva, Switzerland, June 28-July 3, 1998. Abs 12233.
 100. Jackson JB, Becker-Pergola G, Guay L, Musoke Ph, Mraacna M, Fowler MG, et al. Identification of the K103N resistance mutation in Ugandan women receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission. *AIDS* 2000; 12: F111-115.
 101. Sullivan J, Cunningham C, Dorenbaum A, Mofenson L, Culnane M, Gelber R, et al. Genotypic resistance analysis in women participating in PPACTG 316, with HIV-1 RNA \geq 10.000 copies/mL. En: Programme Supplement. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, 9-14 July 2000. LbOr14.
 102. Cunningham CK, Britto P, Gelber R, Dorenbaum A, Mofenson L, Culnane M, et al for the PPACTG 315 Team. Genotypic resistance analysis in women participating in PPACTG 316, with HIV-1 RNA $>$ 400 copies/ml. Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 4-8, 2001; Abstract 712.
 103. The European Collaborative Study. Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1994; 343: 1.464-1.467.
 104. Kind C for the Paediatric AIDS Group of Switzerland. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: influence of parity and mode of delivery. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 542-545.
 105. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Galli L, Cappello N, Ruga E, et al. Mode of delivery and gestational age influence perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Def Syndr Hum Retrovirol* 1996; 11:88-94.
 106. Maguire A, Sánchez E, Fortuny C, Casabona J. Potential risk factors for vertical HIV-1 transmission in Catalonia, Spain: the protective role of caesarean section. The Working Group on HIV-1 vertical transmission in Catalonia. *AIDS* 1997; 11: 1.851-1.857.
 107. Thomas PA, Weedon J, Krasinski K, Abrams E, Shaffer N, Matheron P, et al. Maternal predictors of perinatal human immunodeficiency virus transmission. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 489-495.
 108. Dunn DT, Newell ML, Mayaux MJ, Kind C, Hutto C, Goedert JJ, Andiman W. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a review of prospective studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1994; 7: 1.064-1.066.
 109. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Benifla JL, et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 661-667.
 110. Simonds RJ, Steketee R, Nesheim S, Matheson P, Palumbo P, Alger L, et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies. *AIDS* 1998; 12: 301-308.
 111. 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 Engl J Med* 1999; 340: 977-987.
 112. Stringer JSA, Rouse DJ, Goldenberg RL. Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission. The case for restraint. *JAMA* 1999; 284: 1.946-1.949.
 113. 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; 353:1.035-1.039 (published erratum appears in *Lancet* 1999; 353: 1.714).
 114. 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: 913-917.
 115. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, Zorrilla C, Landesman S, Brown G, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: The Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26: 236-245.
 116. Watts H, Mofenson L, Whitehouse J, Read J, Stiehm R, Lambert J, et al. Complications according to mode of delivery among HIV-positive women with CD4 counts $<$ 500. Program and Abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, January 31-February 4, 1999; Abstract 684.
 117. Gruber TA, Reindell D, Kästner R, Lutz-Friedrich R, Belohradsky BH, Dathe O. Complications after caesarean section in HIV-1 infected women not taking antiretroviral treatment. *Lancet* 1999; 354: 1.612-1.613.
 118. Peña JM. Transmisión vertical del VIH-1. ¿Hasta dónde se puede reducir? *Med Clin (Barc)* 2000;114: 297-298.
 119. Santos VV, Bastos FI, Nielsen K, Morgado M, Pilotto JH, Joao E, et al. A prospective study of the feasibility of rapid HIV testing in pregnant women during the peripartum period in Rio de Janeiro, Brazil. Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 4-8, 2001; Abstract 695.
 120. Nogueira SA, Lambert JS, Alburquerque AL, Bornia RR, Stanjzbock DM, Diaz M, Constantine N. Assessing rapid HIV testing in labor and delivery: A pilot study from Rio de Janeiro. Program and Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 4-8, 2001; Abstract 696.
 121. Read J. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from fifteen prospective studies. Program and Abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 659.
 122. American Academy of Pediatrics. HIV infection and AIDS. En: Peter G, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases (25th ed.). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2000:325-350.
 123. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1.343-1.349.
 124. Luzuriaga K, Mc Manus M, Catalina M, Mayack S, Sharkey M, Stevenson M, Sullivan JL. Early therapy of vertical HIV-1 infection: evidence for cessation of viral replication and absence of virus-specific immunity. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Abstract 126. San Francisco 2000.
 125. Vigilancia epidemiológica del sida en España: Informe trimestral nº 4, 1999. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad y Consumo.
 126. Araneta MR, Mascola I, Eller A, O'neil I, Ginsberg MM, Bursaw M, et al. HIV transmission through donor artificial insemination. *JAMA* 1995;273: 854-858.
 127. Baccetti B, Benedetto A, Burrini AG, Collodel G, Ceccarinil EC, Crisa N, et al. HIV particles in spermatozoa of patients with AIDS and their transfer into the oocytes. *J Cell Biol* 1994;127: 903-914.
 128. 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: 921-929.
 129. 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: 5.271-5.275.
 130. 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: 987-993.
 131. Haase AT, Schacker TW. Potential for the transmission of HIV-1 despite highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.846-1.848.

132. 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: 1.803-1.809.
133. 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: 320-330.
134. Eyre RC, Zheng G, Kiessling AA. Multiple drug resistance mutations in human immunodeficiency virus in semen but not blood of a man on antiretroviral therapy. *Urology (Online)* 2000; 55: 5.
135. Kim LU, 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: 645-651.
136. Semprini A, Levis-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Tagliorelli A, Sulpizio P, et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992; 340: 1.317-1.319.
137. Semprini A, Fiore S, Pardi G. Reproductive counselling of HIV-discordant couples. *Lancet* 1997; 349: 1.401-1.402.
138. Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Expósito R, Huguet J, et al. Human immunodeficiency virus type-1 serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1998; 70: 35-39.
139. Veiga A, Coll O, Tur R, et al. Assisted reproductive technologies and HIV-1 serodiscordant couples. *Prenat Neonat Med* 1999; 4: 357-361.
140. 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: 3.247-3.249.
141. Veiga A, Coll O, Tur R, Busquets A, Barri PN. Assisted reproductive technologies and HIV-1 serodiscordant couples. *Eur J Obst Gynecol* (en prensa).