

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

**Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Marzo 2018.**



## Coordinadores

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

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

**José Antonio Iribarren.** Especialista en Medicina Interna. Servicio Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Donostia. Instituto BioDonostia. San Sebastián.

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

## Redactores (Por orden alfabético)

**Ignacio De los Santos.** Especialista en Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

**Gabriela Fagúndez Machain.** Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. MSSSI. Madrid.

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

**Marta Montero.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.

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

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

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

**Pablo Ryan.** Especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid

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

**M<sup>a</sup> Jesús Téllez.** Especialista en Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

**M<sup>a</sup> Carmen Viñuela Beneitez.** Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

## Revisores (Por orden alfabético)

**Fernando Lozano.** Especialista en Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

**Jose Tomás Ramos.** Especialista en Pediatría. Hospital Universitario Clínico San Carlos

**Agradecimientos:**

La Junta Directiva de GeSIDA y el Plan Nacional sobre el Sida agradecen las aportaciones y opiniones de Pablo Rojo, Santiago Cenoz Gomis, Inmaculada Clotet, Oscar Rincón, Nuria Sánchez, Pedro Ferrer, Manuel Cotarelo y Federico Pulido.

## Abreviaturas

<b>3TC</b>	Lamivudina	<b>IO</b>	Infecciones oportunistas
<b>AAD</b>	Antivirales de acción directa	<b>IP</b>	Inhibidores de la proteasa
<b>AB</b>	Antibióticos	<b>ITIAN</b>	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
<b>ABC</b>	Abacavir	<b>ITS</b>	Infecciones de transmisión sexual
<b>APP</b>	Amenaza de parto prematuro	<b>IV</b>	Intravenoso
<b>ARV</b>	Antirretroviral	<b>LPV</b>	Lopinavir
<b>ATV</b>	Atazanavir	<b>NFV</b>	Nelfinavir
<b>AZT</b>	Zidovudina	<b>OR</b>	Odds ratio
<b>CMV</b>	Citomegalovirus	<b>PA</b>	Presión arterial
<b>CVP</b>	Carga viral plasmática	<b>PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>d4T</b>	Estavudina	<b>R</b>	Rifampicina
<b>ddl</b>	Didanosina	<b>RAL</b>	Raltegravir
<b>DM</b>	Diabetes mellitus	<b>RN</b>	Recién nacido
<b>DMG</b>	Diabetes mellitus gestacional	<b>RPM</b>	Ruptura prematura de membranas
<b>DL</b>	Dislipemia	<b>RR</b>	Razón de riesgo
<b>DTG</b>	Dolutegravir	<b>SPBF</b>	Sospecha de pérdida de bienestar fetal
<b>DRV</b>	Darunavir	<b>SDRI</b>	Síndrome de reconstitución inmune
<b>EFV</b>	Efavirenz	<b>TAF</b>	Tenofovir alafenamida
<b>EGB</b>	Estreptococo del grupo B	<b>TAR</b>	Tratamiento antirretroviral
<b>EVG</b>	Elvitegravir	<b>TDF</b>	Tenofovir disproxil fumarato
<b>FTC</b>	Emtricitabina	<b>TV</b>	Transmisión vertical
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial	<b>VVZ</b>	Virus varicela zoster
<b>IC</b>	Intervalo de confianza	<b>WB</b>	Western blot
<b>ICSI</b>	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides		
<b>IIU</b>	Inseminación intrauterina		
<b>IM</b>	Intramuscular		

## NOTA

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

## INDICE

<b>1.Introducción</b> .....	<b>11</b>
1.1. Justificación, objetivos y alcance .....	11
1.2. Metodología .....	11
<b>2.Recomendaciones previas al embarazo. Consejo preconcepcional. Planificación familiar y reproducción</b> .....	<b>13</b>
2.1.Consejo preconcepcional .....	13
2.2.Opciones reproductivas en parejas con infección por el VIH.....	14
2.2.1.Hombre infectado por el VIH .....	15
2.2.1.1. Lavado seminal con técnica de reproducción asistida asociada .....	15
2.2.1.2. Concepción natural.....	17
2.2.1.3. Profilaxis preexposición periconcepcional (PrEP-C) .....	18
2.2.2. Mujer infectada por el VIH .....	19
2.2.3. Ambos miembros de la pareja infectados por el VIH.....	21
2.3. Planificación familiar .....	21
2.3.1. Métodos de barrera .....	21
2.3.2. Espermicidas. Nonoxynol-9.....	21
2.3.3. Anticoncepción hormonal .....	22
2.3.3.1. Anticoncepción de emergencia .....	22
2.3.4. DIU.....	23
2.3.5. Esterilización masculina o femenina .....	23
2.4. Interrupción de la gestación.....	24
Recomendaciones .....	24
<b>3. Manejo de la mujer gestante</b> .....	<b>28</b>
3.1. Información y diagnóstico de la infección por VIH en la gestación.....	28
3.1.1. Gestante con diagnóstico de VIH Previo al embarazo .....	29
3.1.2. Gestante infectada por el VIH diagnosticada durante el embarazo .....	30
3.1.3. Gestante infectada por el VIH diagnosticada en fases avanzadas de la gestación o durante el parto .....	31
Recomendaciones .....	31
3.2.Valoración clínica, analítica y seguimiento durante el embarazo .....	31
3.2.1. Valoración inicial .....	31
3.2.2 Seguimiento durante el embarazo.....	32
Recomendaciones .....	36
3.3.Complicaciones médicas de la gestación en la paciente con infección por el VIH (HTA, Diabetes, Infecciones) .....	37
3.3.1. Hipertensión arterial: complicaciones asociadas.....	37
3.3.2 Diabetes gestacional .....	38
3.3.3. Infecciones .....	39
Recomendaciones .....	41
3.4.Diagnóstico prenatal y técnicas invasivas .....	41
3.4.1. Diagnóstico de cromosomopatías.....	41

3.4.1.1. Cribado combinado bioquímico-ecográfico .....	41
3.4.1.2. Determinación del cariotipo fetal mediante biopsia corial/amniocentesis.....	42
3.4.2. Cordocentesis/amniocentesis tardía/cirugía fetal .....	43
Recomendaciones .....	43
<b>4. Tratamiento antirretroviral durante el embarazo .....</b>	<b>46</b>
4.1. Fármacos antirretrovirales. Seguridad y efectos secundarios del TAR durante el embarazo.....	46
4.1.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos .....	46
4.1.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos .....	47
4.1.3. Inhibidores de proteasa .....	48
4.1.4. Inhibidores de integrasa.....	49
4.1.5. Inhibidores de entrada .....	50
4.2. Recomendaciones de manejo del TAR en la gestación y el post-parto. ....	51
4.2.1. Eficacia del TAR en el embarazo.....	51
4.2.2. Tratamiento antirretroviral en la mujer embarazada. Cuando comenzar.....	51
Recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en mujeres gestantes .....	52
Recomendaciones. Pautas de tratamiento para la mujer gestante.....	55
<b>5. Patología obstétrica y manejo intraparto .....</b>	<b>62</b>
5.1. Patología obstétrica.....	62
5.1.1. Amenaza de parto prematuro.....	62
Recomendaciones .....	63
5.1.2. Rotura prematura de membranas .....	63
5.1.3. Metrorragia el tercer trimestre.....	66
Recomendaciones .....	66
5.2. Manejo intraparto .....	67
5.2.1.Recomendaciones sobre la elección de la vía del parto .....	67
5.2.2.Recomendaciones respecto a cesárea electiva.....	68
5.2.3.Recomendaciones respecto al parto por vía vaginal .....	68
5.2.4.Recomendaciones del TAR intraparto.....	69
5.2.5.Manejo de las distintas situaciones clínicas.....	70
5.2.5.1. Gestante en la que se desconoce serología de VIH y que se presenta con rotura de membranas o en trabajo de parto en la semana 36 o más .....	70
5.2.5.2.Gestante con infección por el VIH conocida o no, que inicia control gestacional en el tercer trimestre (36 o más semanas) o cerca del parto, que no ha recibido tratamiento antirretroviral y en la que se desconoce su carga viral y recuento de linfocitos CD4 .....	70
5.2.5.3.Gestante con infección por el VIH en TAR combinado pero con carga viral igual o mayor a 1.000 copias, en la semana 36 .....	70
5.2.5.4.Gestante con infección por el VIH en TAR combinado con carga viral indetectable (<50 copias) en la semana 36. ....	70
5.2.5.5.Gestante con infección por el VIH en la que se ha decidido previamente cesárea electiva que se presenta con rotura de membranas en la semana 37 o más en trabajo de parto.....	71
<b>6. Control del puerperio. Depresión puerperal. Continuidad del control de la infección por el VIH.....</b>	<b>72</b>

6.1. Control del puerperio .....	72
6.1.1. Medidas generales .....	72
6.1.2. Control de la infección por el VIH .....	73
6.1.3. Otras medidas. Control ginecológico, servicios sociales y depresión puerperal .....	74
6.1.3.1. Control ginecológico.....	74
6.1.3.2. Atención social .....	74
6.1.3.3. Depresión puerperal.....	74
6.2. Continuidad del control de la infección por el VIH .....	75
Recomendaciones .....	75
<b>7. Control y diagnóstico del niño expuesto al VIH .....</b>	<b>77</b>
7.1. Esquema diagnóstico.....	77
Recomendaciones .....	79
7.2. Profilaxis antirretroviral en el período neonatal .....	79
7.2.1. Tipos de regímenes en función del riesgo de TV .....	80
7.2.1.1. Datos de seguridad y eficacia de los ARV en el período neonatal .....	81
7.2.1.2. Situaciones especiales .....	83
Recomendaciones .....	84
7.3. Comorbilidades en el recién nacido hijo de madre VIH positiva.....	87
Recomendaciones .....	88
7.4. Toxicidad asociada a la exposición a TAR y seguimiento a medio-largo plazo del recién nacido hijo de madre VIH positiva .....	88
7.4.1. Toxicidad asociada a la exposición a TAR.....	88
7.4.2. Actuaciones preventivas .....	89
7.4.3. Apoyo social y psicológico.....	90
7.4.4. Seguimiento a medio y largo plazo .....	90
Recomendaciones .....	90
7.5. Alimentación del recién nacido hijo de madre VIH positiva en nuestro medio .....	91
Recomendaciones .....	91
<b>8. Situaciones especiales.....</b>	<b>94</b>
8.1. Coinfección por virus hepatotropos .....	94
8.1.1. Coinfección VIH/VHC.....	94
Recomendaciones .....	95
8.1.2. Coinfección VIH/VHB.....	96
Recomendaciones .....	97
8.2. Coinfección por <i>M. Tuberculosis</i> .....	98
Recomendaciones .....	99
8.3. Resistencias a ARV en la gestación .....	99
8.3.1. Indicaciones para el estudio de resistencias en mujeres gestantes .....	99
8.3.2. Consideraciones especiales en gestantes .....	100
8.3.3. Resistencia a ARV después del uso de regímenes profilácticos para prevenir la TV .....	100
8.3.4. Riesgo de TV del VIH.....	100
8.3.5. Tratamiento de la infección por VIH resistente a ARV en la gestación.....	100

Recomendaciones .....	101
<b>9. Algoritmos de manejo .....</b>	<b>104</b>
9.1. Gestante con Infección por el VIH conocida y sin TAR .....	104
9.2. Gestante con Infección por el VIH conocida y con TAR .....	104
9.3. Gestante que conoce su infección por el VIH muy cerca del parto .....	105
9.4. Mujer gestante con serología desconocida para el VIH en el momento del parto .....	105
9.5. Gestante con infección por el VIH desconocida en el parto del parto .....	106
9.6. Manejo del neonato nacido de madre con infección por VIH desconocida en el parto .....	106
<b>10. Anexo 1 .....</b>	<b>107</b>

## RESUMEN

**Introducción.** La prevención de la transmisión vertical debe ser el objetivo prioritario ante una mujer con infección por el VIH con deseo de embarazo o embarazada. Por ello, deben tener un correcto asesoramiento por parte de los profesionales y realizar un tratamiento antirretroviral óptimo para llegar al momento del parto con una carga viral indetectable. Estas recomendaciones actualizan las publicadas en 2013 por las mismas entidades y van dirigidas a todos los profesionales que atienden a las mujeres embarazadas o con deseo de embarazo y a sus recién nacidos.

**Objetivo.** El objetivo principal es que ninguna mujer afronte su embarazo sin conocer su condición de infectada por el VIH y prioritariamente, que no llegue al parto sin que se haya determinado su estado serológico frente al VIH. Una vez conocida su serología, mantener durante todo el embarazo un TAR óptimo para llegar al parto con carga viral indetectable.

**Material y Métodos.** Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de expertos/as designados por la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), la Junta Directiva de GeSIDA, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) siendo el papel de las cuatro instituciones de coordinación. Las recomendaciones de estas guías se basan en la evidencia científica y en la opinión de expertos.

**Resultados.** Se han revisado y elaborado una serie de recomendaciones en relación con el consejo preconcepcional, planificación familiar y reproducción asistida; manejo clínico de la gestante con el VIH y TAR; patología obstétrica, control intraparto y puerperio; control, diagnóstico y profilaxis del niño expuesto y manejo de situaciones especiales, como coinfección por virus hepatotropos o tuberculosis.

**Conclusiones.** Este documento establece la necesidad de una aproximación multidisciplinar a la mujer que debe incluir, al menos especialistas en ginecología, infectología, pediatría y a la matrona y, con relativa frecuencia, se ha de incorporar, además, a profesionales de atención primaria, psicólogos, psiquiatras y recursos sociales. Por otro lado, con el objetivo ideal de alcanzar la transmisión “cero” del VIH a los niños, es fundamental que los cuidadores principales (al menos infectólogos, ginecólogos y pediatras) tengan experiencia demostrada en el manejo de estas situaciones.

## ABSTRACT

**Background.** Prevention of vertical transmission should be the priority objective before pregnancy or reproductive desire in women with HIV infection. Consequently, these patients must have correct advice from professionals and perform an optimal antiretroviral treatment to achieve an undetectable plasma viral load at the delivery time. These recommendations update those published in 2013 by the same entities and are addressed to all professionals who care for women with reproductive desire or pregnant women and their newborns.

**Objective.** The leading objective is the awareness of the HIV related condition for every pregnant woman and, mainly, a determination of HIV serological status before the birth time. Once the serology is known, to preserve an optimal ART during the whole pregnancy to achieve undetectable viral load at delivery time is needed.

**Material and methods.** A group of experts from Aids Study Group (GeSIDA), Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO) and Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases (SEIP), was designed by the National AIDS Plan (PNS), who played the coordination role. The recommendations of these guidelines are based on scientific evidence and expert opinions.

**Results.** A serie of recommendations regarding preconceptional advice, family planning and assisted reproduction; clinical management of the pregnant woman with HIV and ART; obstetric pathology, intrapartum and puerperium control; control, diagnosis and prophylaxis of the exposed child and management of special situations, such as co-infection with hepatotropic viruses or tuberculosis, have been reviewed and elaborated.

**Conclusions.** A multidisciplinary approach to women is necessary; it should include gynecologist, infectologist, paediatricians and midwives at least; and frequently, primary care professionals, psychologists, psychiatrists and social resources must be also included. On the other hand and with the aim of achieving "zero" transmission of HIV to children, a proven experience of the main caregivers (at least infectologists, gynecologists and paediatricians) in handling these situations, is essential.

## INTRODUCCIÓN

### 1.1. Justificación, objetivos y alcance

El asesoramiento de las mujeres con infección por el VIH que deseen quedarse embarazadas debe formar parte de la práctica clínica para evitar que nazcan niños infectados por el VIH.

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

Estas recomendaciones actualizan las publicadas en 2013 por las mismas entidades y van dirigidas a todos los profesionales que atienden a las mujeres embarazadas o con deseo de embarazo y a sus recién nacidos, tienen el objetivo principal que ninguna mujer afronte su embarazo sin conocer su condición de infectada por el VIH y prioritariamente, que llegue al parto sin que se haya determinado su estado serológico frente al VIH. Para ello se revisarán y elaborarán una serie de recomendaciones en relación con el consejo preconcepcional, planificación familiar y reproducción asistida; manejo clínico de la gestante con el VIH y TAR; patología obstétrica, control intraparto y puerperio; control, diagnóstico y profilaxis del niño expuesto y manejo de situaciones especiales, como coinfección por virus hepatotropos o tuberculosis.

Este documento establece la necesidad de una aproximación multidisciplinar a la mujer que debe incluir, al menos especialistas en ginecología, infectología, pediatría y a la matrona y, con relativa frecuencia, se ha de incorporar, además, a profesionales de atención Primaria, psicólogos, psiquiatras y recursos sociales. Por otro lado, con el objetivo ideal de alcanzar la transmisión “cero” del VIH a los niños, es fundamental que los cuidadores principales (al menos infectólogos, ginecólogos y pediatras) tengan experiencia demostrada en el manejo de estas situaciones.

### 1.2. Metodología

Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de expertos/as designados por la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), la Junta Directiva de GeSIDA, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Sociedad

Española de Infectología Pediátrica (SEIP) siendo el papel de las cuatro instituciones de coordinación.

Estos expertos se distribuyen en grupos formados por redactores y revisores que se encargan de actualizar cada sección del documento. Cuatro miembros del panel actúan como coordinadores. Cada miembro del panel ha emitido un informe de conflicto de intereses depositado en la SPNS y todos ellos han aceptado participar de forma voluntaria y altruista.

Para la elaboración de los capítulos se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *Medline*, *Pubmed*, *UpToDate* y *MD Consult*, en español y en inglés, incluyendo artículos y comunicaciones a los congresos más recientes, hasta septiembre de 2017.

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

Una vez compilado el documento se remite a todos los miembros del Panel para su discusión. Posteriormente, se realiza una reunión de consenso de todo el panel y se somete a la revisión externa exponiéndose durante un periodo de 15 días en la web de las entidades promotoras para que los y las profesionales a los que va dirigido y cualquier persona interesada pueda sugerir matices o cambios decidiendo el Panel “a posteriori” su inclusión o no.

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

Está prevista la actualización del presente documento con carácter periódico en función de la evolución de los conocimientos en el tema. No obstante, se recuerda que, dado que éstos cambian muy rápidamente, es conveniente que los lectores consulten también otras fuentes de información.

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

### 2.1. Consejo preconcepcional

El objetivo del consejo preconcepcional en la mujer infectada por el VIH es intentar planificar la gestación en la mejor situación clínica posible, minimizando los riesgos para la mujer, la pareja y el feto. El consejo preconcepcional debe incluir los siguientes puntos (1):

- **Contracepción efectiva** mientras se obtiene un estado óptimo para la gestación (control virológico e inmunológico, buen seguimiento clínico y un buen cumplimiento del tratamiento). Debe evitarse la gestación no planificada, que puede llegar a representar un 50% de las gestaciones en el mundo desarrollado.

- **Consejo sobre hábitos saludables**, evitando el uso de tóxicos.

- **Actualización de vacunas** indicadas por la infección por VIH (hepatitis B, neumococo, etc.).

- **Uso de folatos preconcepcionales**: se recomienda el uso de ácido fólico preconcepcional para disminuir el riesgo de defectos del tubo neural fetal, como en la población general (2, 3).

- **Optimizar el control clínico**. Evaluación del estadio clínico, inmunológico, carga viral, tratamiento antirretroviral y adherencia al mismo. La paciente debe recibir el tratamiento antirretroviral según las recomendaciones para el tratamiento del adulto infectado, con pautas que tengan en cuenta la experiencia de su uso durante la gestación y su potencial teratogenicidad, así como el estado serológico frente al virus de la hepatitis B (VHB). Se realizará también la valoración y ajuste de tratamientos para profilaxis de infecciones oportunistas.

- **Informar del riesgo de transmisión perinatal**, estrategias de prevención, potenciales efectos adversos de la medicación durante el embarazo sobre la madre o el feto y sobre los riesgos de complicaciones obstétricas.

- **Prevenir la transmisión sexual**, mediante el uso del preservativo, si los miembros de la pareja son serodiscordantes para el VIH o tienen un patrón virológico diferente.

- **Información y consejo especializado** sobre las diferentes opciones reproductivas para conseguir una gestación con el mínimo riesgo de transmisión horizontal al miembro no infectado de la pareja.

- **Valoración básica de la fertilidad.** En caso de historia sugestiva o ausencia de antecedentes genésicos previos, puede ser aconsejable realizar un estudio básico de fertilidad. Varios estudios epidemiológicos sugieren que las pacientes infectadas por el VIH tendrían una fertilidad disminuida (4).

Un menor número de linfocitos CD4 o un mayor tiempo de evolución de la infección por el VIH se ha relacionado con una menor incidencia de gestación espontánea (4, 5). La infección por el VIH se ha asociado con disfunción ovárica (6), mayor prevalencia de infecciones del tracto genital superior y de obstrucción tubárica (7, 8). Parece existir también un factor ovocitario secundario a toxicidad del TAR (9) y que puede justificar las menores tasas de gestación descritas cuando se realiza una fecundación “*in vitro*” (FIV) (10,11). También se ha descrito una reducción significativa de ADN mitocondrial en ovocitos de mujeres infértiles en TAR (12). Parece existir una peor reserva ovárica entre las mujeres infectadas por el VIH con niveles significativamente más bajos de hormona antimülleriana.  
(13)

La infección por el VIH y/o el TAR se asocian también a alteraciones seminales en el hombre infectado (4, 14-17). Se recomienda la realización de un seminograma sobre todo en casos sin antecedentes genésicos previos.

Un estudio de cohortes recientemente publicado muestra un mayor tiempo de infertilidad en parejas con algún miembro infectado por el VIH que acceden a técnicas de reproducción asistida (18). El proyecto reproductivo no debería ser innecesariamente retrasado en las personas con infección estable por el VIH, por lo que la valoración de la fertilidad debería ser un parámetro a tener en cuenta.

## **2.2. Opciones reproductivas en parejas con infección por el VIH**

La tasa de transmisión sexual del VIH cuando sólo un miembro de la pareja está infectado se estima en 1 de cada 500 a 1000 relaciones sexuales desprotegidas (19). Esta tasa aumenta exponencialmente cuando la carga viral de la persona infectada es elevada, o bien cuando existen úlceras, inflamaciones o abrasiones genitales en el miembro de la pareja no infectada. El riesgo de transmisión sexual es mucho menor en pacientes en TAR con carga viral indetectable y en parejas en las que el miembro infectado recibe tratamiento

antirretroviral, como demostró el estudio HTPN 052 (20). Los datos combinados de este estudio randomizado con otros estudios observacionales confirman también la eficacia del tratamiento antirretroviral precoz en el miembro infectado en la prevención de la transmisión horizontal del VIH (21, 22).

En cuanto a las opciones reproductivas, debemos diferenciar las parejas con infección por el VIH según si el miembro infectado es el hombre, si es la mujer o si son ambos.

### **2.2.1 Hombre infectado por el VIH**

El VIH no se ha detectado directamente en los espermatozoides, pero sí en el plasma seminal y en los linfocitos y macrófagos del semen. Por tanto, el propio semen contiene el virus del VIH, hecho que dificulta la obtención de embarazo en este caso. Las parejas con el hombre infectado suponen hoy en día el escenario más complejo, en el que las opciones reproductivas son complejas y requieren de un asesoramiento muy especializado.

#### **2.2.1.1. Lavado seminal con técnica de reproducción asistida asociada.**

En 1992, Semprini describió una técnica de lavado seminal basada en gradientes de densidad seguidos de un proceso de *swim-up* (23). De esta forma, se consiguen aislar los espermatozoides del resto de componentes seminales que son los que contienen el VIH. En esta muestra purificada se realizan técnicas de PCR para comprobar la negatividad al VIH (tanto DNA como RNA). Si las muestras ya purificadas resultan positivas para el VIH (1-2%) son rechazadas (24). Posteriormente se realiza con la muestra lavada una inseminación intrauterina (IIU) o bien una fecundación in vitro con o sin microinyección espermática (FIV-ICSI). Aunque se basan en estudios observacionales, las técnicas de lavado espermático parecen seguras y efectivas, con más de 11500 ciclos publicados en la literatura sin que se haya descrito ningún caso de seroconversión materna ni neonatal (25). Las tasas de embarazo conseguidas en parejas serodiscordantes mediante IIU o FIV-ICSI (15-30% y 32-60% por ciclo respectivamente) son superponibles a las que se obtienen en parejas estériles que se someten a las mismas técnicas (24-26).

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

- Infección por el VIH estable, **con TAR**. No existen niveles de carga viral o linfocitos CD4 limitantes, pero debe considerarse como objetivo que la infección esté estabilizada. Se recomienda que el hombre esté en TAR para minimizar el riesgo de infección y por su mejor pronóstico global de la infección. Se solicitará un informe infectológico completo que incluya: Estado inmunoviroológico del paciente, estabilidad clínica y pronóstico de la infección, TAR actual, antecedentes de infecciones oportunistas u otras complicaciones asociadas al VIH, otros tratamientos concomitantes (metadona, tratamientos frente al VHC).
- No contraindicación para el tratamiento reproductivo por otras causas (por ejemplo por uso de ribavirina en los últimos 6 meses)
- Realizar un estudio básico de fertilidad a ambos miembros de la pareja a fin detectar la existencia de otros problemas e indicar la técnica más adecuada (Tabla 1).
- Consentimiento informado específico firmado por ambos miembros de la pareja, detallándose los riesgos de la técnica a realizar y el concepto de reducción (no de eliminación) del riesgo de infección por el VIH.

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

Aunque probablemente no existe el riesgo cero de transmisión sexual, las técnicas de reproducción asistida con lavado seminal se consideran la forma de concepción más segura cuando es el hombre el miembro infectado (1, 26,27). Por tanto, se consideran como el método de elección en nuestro medio.

Por otro lado, como ya se ha mencionado previamente, la infección por VIH y/o el tratamiento antirretroviral puede alterar la calidad seminal y puede ser necesaria una técnica de reproducción asistida para conseguir una gestación por un factor masculino de

esterilidad. En este caso, el proceso de lavado seminal puede influir negativamente en la muestra espermática final y ser necesarias técnicas de reproducción más complejas (28).

En cualquier caso, la aplicación de técnicas de reproducción asistida en miembros infectados por el VIH ya sea por infertilidad o para evitar la transmisión horizontal, debe realizarse en un laboratorio de reproducción asistida que disponga de las instalaciones adecuadas para trabajar con muestras contaminadas, con procesos adaptados para evitar la contaminación de otras muestras biológicas y personal sanitario específicamente entrenado (29).

### **2.2.1.2. Concepción natural**

El riesgo de transmisión heterosexual es muy bajo cuando el hombre está en TAR combinado y mantiene cargas virales plasmáticas indetectables de forma sostenida (20, 30-32). El estudio PARTNER, que incluye 548 parejas heterosexuales, muestra un riesgo cero (Intervalo de confianza 95%: 0 – 1.50/100 parejas-año) en parejas heterosexuales en que el hombre infectado realiza tratamiento y con carga viral inferior a 200 cop/ml (33). En este contexto de TAR combinado y carga viral indetectable sostenida, algunos autores proponen permitir relaciones sexuales desprotegidas durante los días fértiles (2-3 días al mes) en las parejas, siempre que se cumplan al menos los siguientes criterios: Miembro infectado en TAR con buen cumplimiento, carga viral indetectable durante más de 6 meses, buen estado inmunológico, ausencia de otras enfermedades de transmisión sexual y con estudio previo de fertilidad normal en ambos miembros de la pareja (34-36). En estas condiciones, un estudio prospectivo reporta un total de 118 gestaciones en 133 parejas en que el hombre está infectado, sin ningún caso de transmisión del VIH. El tiempo medio para conseguir un embarazo fue de 6.4 meses (37). En este estudio se recomendó el uso de preservativo en los casos con carga viral en semen positiva, y sólo se inició el protocolo de concepción natural cuando se confirmó la negatividad del ARN y del ADN proviral en semen (que fue positivo en el 6% de pacientes). Existe, además, una revisión sistemática en la que se observa que, cuando se ha confirmado la supresión viral completa, la tasa de transmisión es del 0% por 100 personas/año (IC95% 0-0.05) pero que, si esta supresión no se ha confirmado (carga viral en descenso pero todavía detectable, cuando el embarazo se produce cerca del inicio del tratamiento antirretroviral, etc...) sí existe un riesgo, aunque marginal, de transmisión (0.14% por 100 personas/año, IC95% 0.04-0.31 (38).

Es bien conocida la discordancia entre la carga viral en plasma y en semen (39). Hasta un 10% de hombres con carga viral plasmática indetectable pueden tener virus en semen (40-41), por lo que debe considerarse el riesgo residual de transmisión sexual aún con carga viral indetectable. En la práctica habitual no se hacen determinaciones de carga viral en semen y no se conocen las consecuencias de estos hallazgos. Asimismo, los fracasos terapéuticos, los *blips* de carga viral y la presencia de infecciones intercurrentes deberían tenerse en consideración (37), además de lo anteriormente comentado en los casos en los que no se ha podido comprobar la negativización de la carga viral en plasma (CVP).

Por todo ello, en el consejo reproductivo de las parejas serodiscordantes con hombre VIH positivo es complejo y debe ser ampliamente expuesto a la pareja. Las técnicas de reproducción asistida con lavado seminal están disponibles en nuestro medio y son seguras, por lo que serían la primera elección. Algunas parejas optarán por la concepción natural dadas las dificultades en el acceso a las mismas, o bien por propia elección una vez informados de los riesgos. Aunque no se puede garantizar la ausencia de transmisión, se deberán seguir las siguientes **recomendaciones para poder garantizar la máxima reducción de riesgo:**

- Hombre infectado, en TAR combinado, con buen cumplimiento y carga viral indetectable durante más de 6 meses.
- Realizar cultivos uretrales en el hombre y endocervicales en la mujer para descartar infecciones de transmisión sexual asociadas.
- Realizar estudio básico previo de fertilidad en ambos miembros de la pareja (Tabla 1).
- Tener en cuenta la edad de la mujer en el consejo reproductivo ya que es un importante factor de subfertilidad.
- Restringir las relaciones sexuales no protegidas a los períodos potencialmente más fértiles, que se puede establecer mediante un test de ovulación.
- No prolongar las relaciones no protegidas durante más de 12 meses.

### ***2.2.1.3. Profilaxis preexposición periconcepcional (PrEP-C)***

El uso de profilaxis preexposición puede ser una opción eficaz para disminuir la transmisión horizontal. El uso periconcepcional de tenofovir o tenofovir + emtricitabina en

personas no infectadas para prevenir la transmisión sexual está actualmente en estudio. Vernazza publicó el uso de tenofovir vía oral 36 y 12 horas antes de relaciones sexuales dirigidas en 53 parejas, sin documentar ningún caso de seroconversión (42). Otros estudios proponen una dosis oral diaria hasta 28 días después la última exposición de riesgo (1, 43,44). El uso de gel vaginal de tenofovir parece disminuir también la transmisión sexual. La FDA y el CDC contemplan el uso de PrEP con tenofovir-emtricitabina como método adicional de reducción de riesgo de transmisión sexual si la carga viral es detectable (1). De todas formas, debe tenerse en cuenta que para minimizar el riesgo periconcepcional debemos exigir una carga viral indetectable, tal como se contempla en el punto 2.2.1.2. **En el marco de una pareja heterosexual en que el hombre recibe TAR y se encuentra con carga viral indetectable, que practica relaciones sexuales desprotegidas asociadas a tests de ovulación, el beneficio añadido de la PrEP en la prevención de la transmisión horizontal a la mujer está por determinar (45). En el Reino Unido se describe un protocolo de PrEP-c que administra el tratamiento 24-36 horas antes de relaciones sexuales desprotegidas periovulatorias y hasta 3 días después, en 13 parejas en que el hombre infectado toma TARc y tiene carga viral indetectable (46). También se ha descrito el uso de la PrEP asociado a técnicas de lavado seminal, aunque su beneficio añadido tampoco está determinado (47).**

### **2.2.2 Mujer infectada por el VIH.**

Las mujeres infectadas por el VIH que desean quedarse embarazadas no deben realizar de forma sistemática técnicas de reproducción asistida. La transmisión al hombre no infectado cuando la pareja busca embarazo puede evitarse de forma sencilla con autoinseminaciones vaginales (1,27). Consisten en inyectar en la vagina (por parte de la propia mujer o su pareja) el semen que se obtiene del preservativo (sin espermicida) con una jeringa (sin aguja), después de tener relaciones sexuales protegidas durante la fase fértil del ciclo. Pueden asociarse tests de ovulación.

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

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

Anteriormente, la infección por el VIH se consideraba una contraindicación formal y éticamente inaceptable para acceder a éstas técnicas. Actualmente ya no hay discusión ética y la mayor parte de sociedades médicas reconocen el derecho de acceso de las personas infectadas por el VIH a técnicas de reproducción asistida (26,27).

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

- Revaloración de todos los aspectos mencionados en el consejo preconcepcional en cuanto a estabilidad de la infección por el VIH e información sobre riesgos de la gestación y de transmisión perinatal.
- Se indicará la técnica de reproducción asistida más adecuada, con las pautas de estimulación que se consideren oportunas independientemente de la infección por el VIH (inseminación intrauterina, fecundación in vitro, donación de ovocitos).
- Informar sobre la posibilidad de que los resultados obtenidos sean inferiores a lo esperado. Los protocolos de estimulación deben considerar la posible resistencia ovárica (9,10). Idealmente, debería transferirse un solo embrión para minimizar el riesgo de gestación múltiple. Sin embargo, en estas pacientes son esperables unos resultados reproductivos inferiores por lo que se aconseja una política menos restrictiva. **En caso de no obtener una gestación se valorará esperar a que la situación inmunológica sea óptima y/o la posibilidad de una donación de ovocitos.**
- El laboratorio de reproducción asistida debe disponer de las instalaciones adecuadas para trabajar con muestras contaminadas, con procesos adaptados para evitar la contaminación de otras muestras biológicas. El personal sanitario debe estar específicamente entrenado para el manejo de este tipo de muestras (ovocitos, espermatozoides o embriones), que deben ser tratadas como potencialmente infectadas. Se debe disponer de tanques de congelación independientes para los embriones supernumerarios y la técnica de sellado debe ser lo más cuidadosa posible. Es importante el conocimiento de la patología infecciosa por parte de los equipos implicados en el manejo clínico y trabajar conjuntamente con los infectólogos (29).
- Consentimiento informado específico firmado por ambos miembros de la pareja, detallándose los riesgos de la técnica a realizar.

### **2.2.3 Ambos miembros de la pareja infectados por el VIH.**

Cuando ambos miembros de la pareja están infectados por el VIH, en general se puede plantear la concepción natural con relaciones desprotegidas. En caso que el curso de la infección o el patrón de resistencias del VIH sean muy distintos entre ellos, podrían plantearse técnicas de lavado seminal o de autoinseminaciones para evitar la superinfección por el VIH del otro miembro de la pareja. La valoración de la fertilidad debe también tenerse en cuenta en estas parejas para no retrasar de forma innecesaria su proyecto reproductivo (17).

## **2.3. Planificación familiar**

La mayoría de métodos anticonceptivos pueden ser usados en caso de infección por el VIH, pero deben recomendarse medidas de planificación familiar que aseguren una protección dual, tanto para evitar gestaciones no deseadas como la transmisión del VIH u otras infecciones de transmisión sexual (48-50).

### **2.3.1 Métodos de barrera**

- **Preservativo masculino:** Su eficacia protectora frente al embarazo y las infecciones de transmisión sexual como el VIH está sobradamente demostrada cuando se usa de forma correcta y consistente (49,51). A pesar de ser el método más usado entre las personas infectadas por el VIH, su uso regular disminuye en relaciones estables, y más aún cuando se utiliza en combinación con otro método anticonceptivo.
- **Preservativo femenino:** Se considera un método tan seguro como el preservativo masculino en la prevención de embarazo y de infecciones de transmisión sexual (36). Se requiere información previa para su uso y por el momento su aceptación no es tan generalizada como el preservativo masculino.
- **Diafragma:** No se recomienda su uso por su menor eficacia respecto otros anticonceptivos y por su falta de protección frente a VIH y otras infecciones de transmisión sexual.

### **2.3.2 Espermicidas. Nonoxynol-9.**

No debe utilizarse ya que no ofrece protección contra la infección del VIH y su uso puede incrementar el riesgo de transmisión del virus debido a la disrupción epitelial de la mucosa vaginal que ocasionan (51).

### **2.3.3 Anticoncepción hormonal.**

Todos los sistemas de anticoncepción hormonal de estroprogestágenos o gestágenos (comprimidos orales, inyectables, implantes, parches o anillo vaginal) pueden ser usados en mujeres infectadas por el VIH (50, 52), pero no protegen frente a otras infecciones de transmisión sexual ni frente a la transmisión del VIH. Asimismo, deben tenerse en cuenta las interacciones con los fármacos ARV que pueden alterar la seguridad y la eficacia tanto de los anticonceptivos como de los ARV. Por todos estos motivos se recomienda la protección dual asociando un método barrera, y consultar información actualizada sobre interacciones con los fármacos antirretrovirales y necesidad de ajustes de dosis (1). Las siguientes webs pueden ofrecer información al respecto: [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org), [www.hivinsite](http://www.hivinsite.com), [www.ucsf.edu](http://www.ucsf.edu), <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>,

Globalmente, los fármacos análogos de nucleósidos/tidos presentan pocas interacciones con los anticonceptivos hormonales. Efavirenz, nevirapina, elvitegravir/c, o los inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir son los fármacos que pueden alterar en mayor medida la eficacia de los métodos de anticoncepción hormonal (53). Etravirina o rilpivirina, maraviroc, o los inhibidores de la integrasa raltegravir y dolutegravir no parecen requerir ajuste de dosis (1,54).

El uso de anticoncepción hormonal no se asocia a mayor riesgo de progresión del VIH en términos de mortalidad, disminución de linfocitos CD4, iniciación de TAR o aumento de la carga viral (55, 56-58).

#### **2.3.3.1 Anticoncepción de emergencia.**

Existen diferentes tipos de anticoncepción de emergencia (59,60):

- **Píldora postcoital de levonorgestrel** 1.5mg vía oral, dosis única. Administración lo antes posible y en un plazo máximo de 72 horas después de una relación no protegida. Puede adquirirse en las farmacias sin receta médica, o administrarse de forma gratuita en los servicios de urgencias.
- **Píldora postcoital de acetato de ulipristal** 30mg vía oral, dosis única. Es un modulador selectivo del receptor de progesterona. Su eficacia es mayor que el levonorgestrel, y puede administrarse hasta 5 días después de una relación no

protegida. De todas formas, el acetato de ulipristal se metaboliza a través del enzima CYP3A4. Fármacos como efavirenz, nevirapina o ritonavir pueden ejercer como inductores de CYP3A4 y por tanto disminuir la eficacia del acetato de ulipristal, por lo que no se recomienda en estos casos (61).

- **Inserción postcoital de DIU de cobre** como método de anticoncepción de emergencia.

La anticoncepción de emergencia no debe considerarse un método anticonceptivo en sí mismo, únicamente se ha de utilizar en caso de fallo de otro método como la rotura o deslizamiento del preservativo. Algunos autores recomiendan doblar la dosis de levonorgestrel en caso de usar TAR inductor enzimático o en pacientes que reciben efavirenz, o bien usar un DIU de cobre como método de anticoncepción de emergencia. Sin embargo, no hay estudios disponibles que avalen dichas recomendaciones (62-64).

#### **2.3.4 DIU.**

Los dispositivos intrauterinos de cobre u hormonales pueden ser usados en caso de infección por el VIH **excepto en mujeres con enfermedad severa o avanzada por el VIH en las que se restringe el uso del DIU de levonorgestrel, según las recomendaciones de la OMS (53), sin que haya una advertencia específica, en este sentido, para el DIU de cobre.** Las ventajas del DIU, en general, se derivan de su comodidad, efectividad (cuya tasa de fallos oscila entre el 0.1-0.6) (36), larga duración (5 años) y bajo coste. El DIU-levonorgestrel se asocia a menor volumen de menstruación o incluso a amenorrea. Estudios recientes no muestran un mayor riesgo de complicaciones infecciosas respecto a mujeres no infectadas y tampoco parece existir un mayor riesgo de transmisión del VIH, siempre que se use preservativo (65).

#### **2.3.5 Esterilización masculina o femenina.**

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

## **2.4 Interrupción de la gestación.**

Con las medidas de prevención de transmisión perinatal existentes, el riesgo de transmisión al recién nacido es muy bajo y la mera infección materna por el VIH no es un motivo que justifique la interrupción de la gestación. La gestación no empeora la progresión de la enfermedad. Por tanto, toda gestante infectada por el VIH debe ser informada cuidadosamente de los riesgos y medidas preventivas adecuadas para evitar la transmisión del virus a su hijo, de la eficacia de las mismas y del buen pronóstico, en general, del embarazo. Sin embargo, existen algunas situaciones excepcionales en las que podría considerarse la interrupción del embarazo según el supuesto de grave enfermedad materna por causas médicas relacionadas con el VIH (enfermedad materna avanzada) o con otras comorbilidades.

### **Recomendaciones**

- 1. El consejo preconcepcional debe formar parte del manejo de la mujer infectada por el VIH en edad reproductiva. (A-II). En este contexto, se debe facilitar el acceso a técnicas de reproducción asistida a las personas infectadas por el VIH. (A-II).*
- 2. El consejo reproductivo de las parejas serodiscordantes con hombre VIH positivo es complejo y debe ser ampliamente expuesto a la pareja. Las técnicas de reproducción asistida con lavado seminal están disponibles en nuestro medio y son seguras, por lo que serían la primera elección (A-II).*
- 3. La concepción natural bajo tratamiento antirretroviral combinado, carga viral indetectable de forma sostenida y bajo criterios de aplicación estrictos puede ser una alternativa, una vez informados de los riesgos. (B-II).*
- 4. Cuando la mujer es el único miembro de la pareja infectado por el VIH, las autoinseminaciones son un método sencillo y eficaz para obtener un embarazo. (B-III).*
- 5. Se recomienda tener en cuenta a la hora de valorar el deseo reproductivo, la disminución de la fertilidad que pueden tener las mujeres y los hombres infectados por el VIH. (B-II).*
- 6. La mayoría de métodos anticonceptivos pueden ser usados en caso de infección por el VIH aunque deben recomendarse medidas de planificación familiar que aseguren*

una protección dual, tanto para evitar gestaciones no deseadas como la transmisión del VIH u otras infecciones de transmisión sexual. (A-II).

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

**Tabla 1. Estudio básico de fertilidad**

Hombre
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analítica general con serologías (VHC, VHB y lúes).</li> <li>• Carga viral y poblaciones linfocitarias.</li> <li>• Seminograma basal y pruebas de funcionalismo espermático.</li> <li>• Cultivos uretrales (gonococo, chlamydia, herpes).</li> </ul>
Mujer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analítica general con serologías (VHC, VHB y lúes).</li> <li>• Perfil hormonal basal (FSH, LH, estradiol en el 3º día del ciclo). Valorar Hormona Antimülleriana.</li> <li>• Cultivos endocervicales (gonococo, clamidia, herpes).</li> <li>• Citología cervico-vaginal actualizada.</li> <li>• Ecografía transvaginal con conteo de folículos antrales.</li> </ul> <p>Otras pruebas especializadas como la histerosalpingografía no están indicadas salvo ante la sospecha de patología específica, como la tubárica.</p>

## Referencias

1. Group, P.H.G.W., *Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>. Accessed October 26, 2016.
2. Folic Acid Supplementation: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Viswanathan M1 Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Jan.
3. Documentos de consenso de la SEGO. Consulta preconcepcional. Nutrición y suplementos dietéticos. Folatos. p 260-4. Madrid 2011

4. Kushnir, V.A. and W. Lewis, *Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and infertility: emerging problems in the era of highly active antiretrovirals*. *Fertil Steril*, 2011. 96(3): p. 546-53.
5. Loko, M.A., et al., *Decreasing incidence of pregnancy by decreasing CD4 cell count in HIV-infected women in Cote d'Ivoire: a 7-year cohort study*. *AIDS*, 2005. 19(4): p. 443-5.
6. Marston M, Nakiyingi-Miiri J, Kusemererwa S, et al; ALPHA network. The effects of HIV on fertility by infection duration: evidence from African population cohorts before ART availability: Fertility by duration of HIV infection. *AIDS*. 2016 Oct 20. [Epub ahead of print]
7. Clark, R.A., et al., *Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies*. *J Infect Dis*, 2001. 184(10): p. 1325-7.
8. Coll, O., et al., *Fertility assessment in non-infertile HIV-infected women and their partners*. *Reprod Biomed Online*, 2007. 14(4): p. 488-94.
9. Frodsham, L.C., et al., *Human immunodeficiency virus infection and fertility care in the United Kingdom: demand and supply*. *Fertil Steril*, 2006. 85(2): p. 285-9.
10. Massad, L.S., et al., *Pregnancy rates and predictors of conception, miscarriage and abortion in US women with HIV*. *AIDS*, 2004. 18(2): p. 281-6.
11. Coll, O., et al., *Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART*. *AIDS*, 2006. 20(1): p. 121-3.
12. [Stora C](#), [Epelboin S](#), [Devouche E](#), et al. Women infected with human immunodeficiency virus type 1 have poorer assisted reproduction outcomes: a case-control study. *Fertil Steril*. 2016 May; 105(5):1193-201.
13. Lopez, S., et al., *Mitochondrial DNA depletion in oocytes of HIV-infected antiretroviral-treated infertile women*. *Antivir Ther*, 2008. 13(6): p. 833-8.
14. Santulli P, de Villardi D, Gayet V, et al. Decreased ovarian reserve in HIV-infected women. *AIDS*. 2016 Apr 24; 30 (7):1083-8.
15. Dulioust, E., et al., *Semen alterations in HIV-1 infected men*. *Hum Reprod*, 2002. 17(8): p. 2112-8.
16. Kehl, S., et al., *HIV-infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality*. *Arch Gynecol Obstet*, 2011. 284(1): p. 229-33.
17. Jerónimo A, Baza MB, Río I et al. Factors associated with seminal impairment in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *Hum Reprod*. 2017 Feb; 32(2):265-271.
18. Frapsauce C, Grabar S, Leruez-Ville M et al. Impaired sperm motility in HIV-infected men: an unexpected adverse effect of efavirenz? *Hum Reprod*. 2015 Aug;30(8):1797-806
19. Santulli, P., et al., *HIV-positive patients undertaking ART have longer infertility histories than age-matched control subjects*. *Fertil Steril*, 2011. 95(2): p. 507-12.
20. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011;365 (6): 493-50
21. Anglemyer A, Horvath T, Rutherford G. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *JAMA*. 2013; 310 (15):1619-20.
22. Anglemyer A, Rutherford GW, Horvath T et al. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 30 (4): CD009153
23. Semprini, A.E., et al., *Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners*. *Lancet*, 1992. 340(8831): p. 1317-9.
24. Zamora MJ, Obradors A, Woodward B et al. Semen residual viral load and reproductive outcomes in HIV-infected men undergoing ICSI after extended semen preparation. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jun; 32(6):584-90.
25. Zafer M, Horvath H, Mmeje O et al. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016 Mar;105 (3):645-55.e2.
26. Eke, A.C. and C. Oragwu, *Sperm washing to prevent HIV transmission from HIV-infected men but allowing conception in sero-discordant couples*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011(1): p. CD008498.
27. ASRM, *Human immunodeficiency virus and infertility treatment*. *Fertil Steril*, 2010. 94(1): p. 11-5.

28. Gout, C., et al., [*Assisted Reproductive Technologies in HIV patients: A comprehensive review of indications, techniques and results.*] *Gynecol Obstet Fertil*, 2011.
29. Leruez-Ville M, Thiounn N, Poirot C, et al. Intracytoplasmic sperm injection with micro surgically retrieved spermatozoa in azoospermic men infected with human immunodeficiency virus 1 or hepatitis C virus: the EP43 AZONECO ANRS study. *Fertil Steril*. 2013 Mar 1;99(3):713-7.
30. Jindal SK, Rawlins RG, Muller CH et al. Guidelines for risk reduction when handling gametes from infectious patients seeking assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online*. 2016 Aug;33 (2):121-30.
31. Del Romero, J., et al., *Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study*. *BMJ*, 2010. 340: p. c2205.
32. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual sero-discordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLOS One*. 2013; 8 (2):e55747.
33. Supervie V, Viard JP, Costagliola D et al. Heterosexual risk of HIV transmission per sexual act under combined antiretroviral therapy: systematic review and bayesian modeling. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 1;59(1):115-22.
34. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T et al; PARTNER Study Group. Sexual Activity without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016 Jul 12; 316(2):171-81.
35. Barreiro, P., et al., *Is natural conception a valid option for HIV-sero-discordant couples?* *Hum Reprod*, 2007. 22(9): p. 2353-8.
36. Fakoya, A., et al., *British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008*. *HIV Med*, 2008. 9(9): p. 681-720.
37. Mandelbrot L, Berrebi A, Rouzioux C et al. Reproductive options for people living with HIV: 2013 guidelines from the French expert working group. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014 Jul-Aug;42(7-8):543-50.
38. Loutfy, Mona R. et al. "Systematic Review of HIV Transmission between Heterosexual Serodiscordant Couples Where the HIV-Positive Partner Is Fully Suppressed on Antiretroviral Therapy." Ed. Sarah Pett. *PLoS ONE* 8.2 (2013): e55747. PMC. Web. 3 July 2011
39. Del Romero J, Baza MB, Río I et al. Natural conception in HIV-serodiscordant couples with the infected partner in suppressive antiretroviral therapy: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(30):e4398.
40. Kalichman, S.C., G. Di Berto, and L. Eaton, *Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen: review and implications of empirical findings*. *Sex Transm Dis*, 2008. 35(1): p. 55-60.
41. Nicopoulos, J.D., et al., *A decade of the sperm-washing programme: correlation between markers of HIV and seminal parameters*. *HIV Med*, 2010. 12(4): p. 195-201.
42. Marcelin, A.G., et al., *Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma*. *AIDS*, 2008. 22(13): p. 1677-9.
43. Vernazza, P.L., et al., *Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child*. *AIDS*, 2011.
44. Lampe, M.A., et al., *Achieving safe conception in HIV-discordant couples: the potential role of oral preexposure prophylaxis (PrEP) in the United States*. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 204(6): p. 488 e1-8.
45. Veronese, F., et al., *Implications of HIV PrEP trials results*. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2011. 27(1): p. 81-90.
46. Heffron R, Pintye J, Matthews LT et al. PrEP as Peri-conception HIV Prevention for Women and Men. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016 Jun;13(3):131-9.
47. Whetham J, Taylor S, Charlwood L et al. Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK. *AIDS Care*. 2014;26(3):332-6.
48. Safier LZ, Grossman LC, Sauer MV et al. Sperm washing with intrauterine insemination and preexposure prophylaxis: an innovative approach to treating HIV-serodiscordant couples. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar 2 [Epub ahead of print].

49. WHO, *HIV/AIDS Treatment and care. Clinical protocols for the WHO European Region. Chapter 9: Support for Sexual and Reproductive Health in People Living with HIV.*, ed. M.S. Eramova I, Munz M. 2007.
50. Minnis, A.M. and N.S. Padian, *Effectiveness of female controlled barrier methods in preventing sexually transmitted infections and HIV: current evidence and future research directions.* Sex Transm Infect, 2005. 81(3): p. 193-200.
51. Wilkinson, D., *Nonoxynol-9 fails to prevent STDs, but microbicide research continues.* Lancet, 2002. 360(9338): p. 962-3.
52. Altshuler AL1, Gaffield ME, Kiarie JN. The WHO's medical eligibility criteria for contraceptive use: 20 years of global guidance. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Dec;27(6):451-9. doi: 10.1097/GCO.0000000000000212.
53. WHO, *Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th Edition ed, ed. W.L.C.-i.-P. Data.* 2015.
54. Tittle V, Bull L, Boffito M, Nwokolo N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between antiretrovirals and oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Jan; 54(1):23-34.
55. Pyra M, Heffron R, Mugo NR et al; Partners in Prevention HSVHIV Transmission Study and Partners PrEP Study Teams. Effectiveness of hormonal contraception in HIV-infected women using antiretroviral therapy. *AIDS.* 2015 Nov; 29(17):2353-9.
56. Whiteman MK, Jeng G, Samarina A et al. Associations of hormonal contraceptive use with measures of HIV disease progression and antiretroviral therapy effectiveness. *Contraception.* 2016 Jan;93(1):17-24
57. Wall KM, Kilembe W, Haddad L et al. Hormonal Contraception, Pregnancy, Breastfeeding, and Risk of HIV Disease Progression Among Zambian Women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Mar 1;71(3):345-52.
58. Phillips SJ, Curtis KM, Polis CB. Effect of hormonal contraceptive methods on HIV disease progression: a systematic review. *AIDS.* 2013 Mar 13;27(5):787-94.
59. Black A, Guilbert E. Canadian Contraception Consensus (Part 1 of 4). *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(10):S1–S28
60. Fok WK, Blumenthal PD. Update on emergency contraception *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016, 28:522 – 529
61. Ficha técnica de Ellaone Comp. 30 mg(Ulipristal acetato) de HRA PHARMA S.L., [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/001027/WC500023670.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf)
62. Coutin AS, Lopes P. [About the recommendations on emergency contraception in Yeni's 2010 report on medical management of people exposed to HIV. Is there nothing new to propose?]. *J Gyn Obs Biol Reprod* 2011; 40: 273-275
63. Carten ML, Kiser JJ, Kwara A, et al. Pharmacokinetic interactions between the hormonal emergency contraception, levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012; 2012:137192.
64. Kancheva Landolt, N.T., S. Lakhonphon, and J. Ananworanich, *Contraception in HIV-positive female adolescents.* *AIDS Res Ther*, 2011. 8(1): p. 19.
65. Quinn, S.M. and C.M. Schreiber, *IUD use in HIV-positive women.* *Contraception.* 2011; 83(2): p. 99-101.

### 3. MANEJO DE LA MUJER GESTANTE

#### 3.1. Información y diagnóstico de la infección por VIH en la gestación.

***Es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH.*** Este primer paso es básico para poder disminuir la TV (1, 2,3). Así:

- La serología frente al VIH se debe indicar en la primera visita, tras ofrecerle una información adecuada al respecto, y ha de realizarse lo antes posible.
  - Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se debe indicar, con carácter urgente, la realización de pruebas serológicas rápidas. (Sensibilidad del 100%, especificidad 99,9%, valor predictivo positivo del 90%, valor predictivo negativo del 100%) (4,5).
- Se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre de gestación a toda la población y no basarse en la presencia o no de los factores de riesgo clásicos.
- En **mujeres con prácticas de riesgo para la infección por el VIH durante la gestación, especialmente si su pareja está infectada, se repetirá la prueba al menos una vez cada trimestre.** Si no es posible hacer este seguimiento, se indicará una **prueba rápida** antes del parto o un **test viral** para evitar un falso negativo de los tests de anticuerpos si la paciente se encontrara en periodo ventana.

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

### **3.1.1 Gestante con diagnóstico de VIH previo al embarazo**

En esta situación, es importante que el clínico pregunte a la mujer infectada por el VIH en edad de procrear por su deseo de embarazo (6), para planificar el mismo teniendo en cuenta los aspectos recogidos en este documento.

El TAR es importante tanto para la salud de la mujer como para evitar la TV.

- Las gestantes que ya reciben TAR en el momento de la concepción no deben suspenderlo si no es por indicación médica.
  - El TAR, incluso con niveles bajos de CVP, disminuye la TV por lo que, la gestación es siempre una indicación absoluta para recibir ARV (7).
- Se hará especial énfasis en la necesidad de lograr una buena adherencia al TAR a fin de disminuir la CVP e impedir el desarrollo de resistencias.
- La embarazada debe conocer, tanto los aspectos beneficiosos del tratamiento (reducción de la CVP y por consiguiente del riesgo de TV) como las posibles repercusiones sobre el

embarazo y, a largo plazo, sobre el recién nacido. No se ha demostrado que el uso del TAR durante el embarazo se asocie a una mayor frecuencia de malformaciones (8).

- En caso de intolerancia, vómitos, efectos secundarios a los antirretrovirales, muy frecuentes durante el embarazo, es necesario recordar la recomendación general de suspender toda la medicación antirretroviral simultáneamente, para evitar el desarrollo de resistencias (9), con la salvedad de las pautas que llevan no nucleósidos, que precisan una suspensión “escalonada” (ver más adelante).
- Se debe recomendar a la paciente un estilo de vida adecuado (ejercicio, dieta...) así como suplementos de ácido fólico, yodo y hierro.
- La paciente debe reducir, en la medida de lo posible, el consumo de tabaco u otros tóxicos, y abstenerse, durante el embarazo, de tener relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas.
- La paciente no debe lactar a su hijo en el puerperio.

### ***3.1.2 Gestante diagnosticada de infección por el VIH durante el embarazo.***

Se informará a las pacientes cuando se tenga el test de confirmación positivo. La información debe ser facilitada por el obstetra y por el infectólogo al cual serán derivadas para el seguimiento de la infección.

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

- Aspectos generales de la infección por el VIH: agente causal, historia natural, vías de transmisión y medidas de prevención, tanto para prevenir la transmisión a terceras personas como para evitar la re-infección de la paciente por una cepa viral distinta.
- Seguimiento del embarazo: confirmar a la paciente que va a ser atendida por un equipo multidisciplinar compuesto, entre otros, por un infectólogo, un obstetra y un pediatra con experiencia en la infección por el VIH y, en caso de necesidad, por otros especialistas como trabajadores sociales, psicólogos o psiquiatras. También ha de saber que, en todo momento, se respetará la necesaria confidencialidad.
- La paciente debe ser informada de la necesidad de contactar con las parejas sexuales previas para que puedan someterse a los tests diagnósticos oportunos.

### **3.1.3 Gestante diagnosticada de infección por el VIH en fases avanzadas de la gestación o durante el parto.**

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

- Toda gestante no controlada, o con serología no realizada o desconocida para el VIH, ha de ser adecuadamente informada sobre la conveniencia de realizarse **un test rápido para el VIH**; si éste resulta positivo, será informada lo antes posible. En los casos en los que no se disponga de tiempo suficiente para realizar un test de confirmación, la paciente será informada del resultado positivo, así como de la posibilidad de que se trate de un falso positivo.
- Ante un test positivo frente al VIH se actuará con la mayor celeridad posible para disminuir el riesgo de TV (tal y como se detalla en el apartado 6.3. Parto y en el 7.2 Profilaxis del recién nacido), dados los efectos beneficiosos de las medidas añadidas, como cesárea o la administración de zidovudina (AZT) intravenosa intraparto.
- Una vez producido el parto se completará la evaluación diagnóstica de la paciente, se programarán los controles médicos posteriores y se proporcionará apoyo psicosocial.

#### **Recomendaciones:**

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

### **3.2 Valoración clínica, analítica y seguimiento durante el embarazo.**

#### **3.2.1 Valoración inicial**

La evaluación inicial de la mujer embarazada infectada por el VIH ha de incluir al menos, los siguientes aspectos (1-3):

- Si la paciente había sido diagnosticada previamente, se revisaran las enfermedades relacionadas con el VIH y los recuentos de linfocitos CD4 y cargas virales anteriores.

- Hemograma, tests de función hepática y renal
- Situación inmunológica mediante la determinación de linfocitos CD4.
- Determinación de la carga viral del VIH actual.
- Serología de virus de hepatitis A, B y C, CMV, Rubeola, *Toxoplasma gondii*, y *Treponema pallidum*. En algunas situaciones (por ejemplo, inmigrantes de algunos países latinoamericanos) puede estar indicada la realización de otras serologías, como la de Chagas y Virus Zika si viajes previos o de la pareja a zonas de riesgo y revisar las vacunaciones frente a sarampión y screening de tuberculosis.
  - Evaluación de la necesidad de profilaxis frente a las infecciones oportunistas (10).
- Evaluación del status de vacunación de la paciente, con atención particular a la hepatitis A, hepatitis B, gripe y vacuna antineumocócica y Tdap entre la 27 y 36 semanas.
- Historia previa y actual del TAR, con especial énfasis en los problemas de adherencia al tratamiento.
- Determinación de la edad gestacional.
- Necesidades de soporte (social, psiquiátrico, metadona).
- El Test de resistencias a antirretrovirales se debe realizar antes de iniciar el TAR o en casos en los que tomando TAR presenten cargas virales detectables (umbral para la resistencias > 500 cop/ml). Se deben recoger resultados de resistencias previas en caso de que existan (9).
- HLA-B\*5701, tanto si se plantea el uso de abacavir (ABC) de forma inicial como si no.

En la tabla 2 se recogen los aspectos clave de la primera consulta y del seguimiento clínico de la mujer embarazada infectada por VIH.

### **3.2.2 Seguimiento durante el embarazo.**

El seguimiento de la gestante infectada por el VIH ha de ser multidisciplinar (incluye obstetricia, infecciosas y valoración psicosocial) y basarse en el control de los parámetros analíticos relativos a la propia infección, la vigilancia de los efectos secundarios del TAR, en el control del embarazo (además de los controles prenatales que recomienda la SEGO para la gestación normal, valoración nutricional materna, evaluación de posibles infecciones oportunistas, evaluación psicológica, etc..) y en la vigilancia del bienestar fetal. Asimismo, se

debe asesorar a la paciente en conductas que disminuyan la transmisión vertical (reducir el consumo de tabaco u otros tóxicos que pueden alterar los tejidos placentarios y aumentan riesgo de transmisión vertical, evitar relaciones sexuales sin protección con múltiples parejas, desaconsejar la lactancia materna...).

En gestantes que inician o cambian TAR durante el embarazo, la determinación de carga viral se debe realizar 2-4 semanas después y mensualmente hasta que ésta sea indetectable y posteriormente al menos cada 3 meses; se hace necesario remarcar la importancia de conseguir carga viral indetectable de manera rápida y mantenida durante toda la gestación. Se debe realizar una carga viral a la semana 34 a 36 de gestación para tomar la decisión acerca del modo del parto y el tratamiento que recibirá el recién nacido (11).

En la visita inicial se realizará un recuento de linfocitos CD4. Se realizará una determinación trimestral excepto en pacientes que repetidamente, tengan una CVP suprimida y cifras de linfocitos CD4 > 300 células/mm<sup>3</sup> (según criterio médico) (9,12), pudiéndose realizar, en éste último caso, de forma semestral.

Se deben monitorizar los potenciales y conocidos efectos adversos del TAR; por ejemplo para los inhibidores de la transcriptasa análogos de nucleósidos se conoce el riesgo de esteatosis hepática y acidosis láctica, y, en caso de iniciar Nevirapina con más de 250 linfocitos CD4 se puede presentar rash y hepatotoxicidad, aunque los datos en embarazadas no son tan concluyentes (13). Por ello, es necesario, entre otros controles, monitorizar la función hepática. Si el tratamiento contiene AZT se debe controlar el hemograma y la función renal en casos de uso de TDF. La periodicidad de dichos controles vendrá marcada por los fármacos elegidos y el conocimiento de su potencial efecto adverso, lo que obliga a un experto conocimiento de los mismos. Asimismo, en gestantes con una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200 se iniciará o continuará la profilaxis de las infecciones oportunistas.

El control de la glucemia se debe realizar como en mujeres gestantes no infectadas con una sobrecarga oral entre las 24 y las 28 semanas, habida cuenta del riesgo de hiperglucemia que representa el embarazo en sí. Ha habido mucha controversia en el riesgo de diabetes asociado al uso de IP en la gestación; en un estudio prospectivo que compara gestantes en TAR que contiene IP con las que no lo contiene la tasa de intolerancia a la glucosa fue similar y se asoció a mayor índice de masa corporal y raza (14,15). A pesar de

todo podría considerarse tomar IP un factor de riesgo para intolerancia hidrocarbonada y realizar antes el screening de glucosa.

Se recomienda realizar una ecografía (16), para confirmar la edad gestacional y estimar la fecha más probable del parto. Como en la población general se realizara el cribado de cromosopatías combinado bioquímico –ecográfico de primer trimestre, analítica con la fracción libre de la hormona gonadotropina coriónica (f-β-hCG) y la proteína plasmática placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A) entre semana 8<sup>+0</sup>-12<sup>+6</sup> y ecografía con determinación de la translucencia nucal entre las 11<sup>+0</sup> - 13<sup>+6</sup> semanas. En caso que el cribado otorgue un riesgo elevado de cromosopatías, debe informarse y aconsejarse, en su caso, un estudio posterior (17).

En aquellas pacientes en las que sea necesaria una amniocentesis u otro proceso diagnóstico invasivo, este se debe realizar bajo TAR y con carga viral indetectable ya que, con estas premisas, no parece haber mayor riesgo de TV, si bien no se puede excluir por completo (18). En aquellas mujeres que presenten una carga viral >50 cop/ml, se ha de valorar retrasar la prueba hasta obtener los valores más bajos posibles tras intensificar el TAR. También se puede considerar la realización de pruebas no invasivas utilizando ADN fetal libre en sangre materna, para reducir la necesidad de amniocentesis (19), y los riesgos asociados a la misma (de aborto y de TV).

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

Por otro lado, tenemos que recomendar y animar a la paciente a que comunique a su pareja el estado de seropositividad, si es que ésta lo desconoce. De igual modo, se ha de informar sobre la posibilidad de transmisión del VIH si la pareja es serodiscordante o tiene un patrón virológico distinto. Recomendar, si la paciente tiene actividad sexual, el uso de métodos de barrera.

**Tabla 2. Control de la gestación en la mujer infectada por el VIH**

1. Primera visita
1. Información obstétrica e infectológica en la que se detallará a la paciente las implicaciones de la infección por el VIH durante la gestación.
2. Anamnesis completa (tabaco, abuso sustancias, vacunas, parejas sexuales)

3. Exploración clínica general y obstétrica incluyendo peso, talla y tensión arterial.
4. Realización de citología cérvico-vaginal.
5. Descartar infecciones de transmisión sexual. Cribado de infecciones genitales, incluyendo vaginosis bacteriana. Según resultados y/o otros factores de riesgo valorar su repetición en la semana 28.
6. Determinar el estadio clínico de la infección por el VIH.
7. Historia de uso de ARV, anterior o actual.
8. Determinaciones analíticas generales de la gestación:
  - Grupo sanguíneo y Rh. Hemograma y bioquímica para descartar toxicidad por antirretrovirales. Serologías: HBsAg, VHC, lúes, toxoplasma, CMV y rubéola. Si indicada, serología de *Trypanosoma cruzi* y *Virus Zika*. Urocultivo
9. Estudios específicos de la infección por el VIH: determinación de la carga viral del VIH en plasma y recuento de linfocitos CD4. Si indicado, test de resistencias para guiar el TAR.
10. Ecografía para determinación de la edad gestacional y test de cribado de anomalías cromosómicas

## 2. Visitas sucesivas.

1. Valoración de las pruebas anteriores.
2. Respetar, después del asesoramiento adecuado, la decisión de la mujer de seguir o no con el embarazo, y de tomar o no antirretrovirales.
3. Iniciar el tratamiento adecuado, según las recomendaciones generales para adulto infectado e individuales para la gestante, considerando el potencial impacto para el feto y el recién nacido.
4. Búsqueda de las posibles complicaciones originadas en función de los efectos secundarios de la terapia ARV recibida.
5. Ofrecer las condiciones óptimas (tratamiento ARV efectivo, carga viral indetectable y no paso transplacentario) para la realización de la amniocentesis en el caso de que fuera precisa.
6. Control de la carga viral plasmática en el primer y tercer trimestre. Se realizará en el segundo trimestre si mantiene prácticas de riesgo.
7. Se realizará una determinación trimestral excepto en pacientes que repetidamente, tengan una CVP suprimida y cifras de linfocitos CD4 > 300 células/mm<sup>3</sup>, pudiéndose

realizar, en éste último caso, de forma semestral.

8. Profilaxis de infecciones oportunistas si los linfocitos CD4 < 200 cel/mm<sup>3</sup>.
9. Control del bienestar fetal:
  - Ecografía y Doppler fetal periódico, cada 4-6 semanas, a partir de la 20<sup>a</sup> semana.
  - Registro cardiotocográfico a partir de la semana 36-37 y en los casos de alteración del estudio Doppler, de bajo peso para la edad gestacional o cuando se considere preciso.
10. Controles seriados de proteinuria, tensión arterial y peso maternos.

### **Recomendaciones**

1. La determinación del número de linfocitos CD4 deberá realizarse en la visita inicial y posteriormente de forma trimestral excepto en pacientes que repetidamente, tengan una CVP suprimida y cifras de linfocitos CD4 > 300 células/mm<sup>3</sup>, pudiéndose realizar, en éste último caso, de forma semestral. **(B-III)**,
2. La determinación de la carga viral deberá hacerse en la primera visita **(A-I)**, a las 2-4 semanas de iniciado el tratamiento o de un cambio de tratamiento **(B-I)**, mensualmente hasta que sea indetectable y al menos trimestralmente a partir de entonces **(B-III)**. También se recomienda realizar una determinación de la carga viral entre las 34-36 semanas para establecer la vía de parto más adecuada para cada paciente y decidir el tratamiento que deberá recibir el recién nacido. **(A-III)**. En mujeres que inician embarazo con CVP indetectable, se realizará un control de la carga viral plasmática en el primer y tercer trimestre y en el segundo trimestre si mantiene prácticas de riesgo. **(A-II)**
3. Se recomienda la realización de un test de resistencia en gestantes sin TAR actual o con PCR por encima del límite habitual de detección de resistencias (>500-1000 copias/mL) **(A-III)**, en el caso de gestantes que reciben TAR, pero en las que la supresión viral es subóptima, o se ha detectado un rebote de la carga viral **(A-II)**. El TAR se debe iniciar antes de recibir el resultado, y deberá adecuarse cuando éste se conozca. **(B-III)**.
4. Se deberá realizar una ecografía en el primer trimestre para determinar edad gestacional. **(A-II)**.
5. Se hará un seguimiento minucioso durante la gestación para identificar las posibles complicaciones secundarias a la terapia antirretroviral. **(A-III)**.

6. *En mujeres con linfocitos CD4<200 cel/mm<sup>3</sup> se iniciará profilaxis de infecciones oportunistas valorando los posibles efectos secundarios de los fármacos a utilizar para las mismas. (A-II).*

### **3.3. Complicaciones médicas de la gestación en mujeres con el VIH**

#### **3.3.1 Hipertensión Arterial: Complicaciones asociadas**

Antes de la era TAR, en mujeres con el VIH gestantes no tratadas, la preeclampsia era una patología muy poco frecuente. En un estudio realizado en Sudáfrica no se observó ningún efecto de la infección por el VIH sobre la incidencia de preeclampsia(20). El grupo de Wimalasundera comunicó en 2002 un descenso de incidencia en mujeres no tratadas y un incremento, hasta valores similares a población general, en mujeres con ARV (21).

En los últimos años estudios realizados en nuestro ámbito muestran un incremento de las tasas de preeclampsia en mujeres con ARV **siendo el riesgo de presentar preeclampsia 2,3 veces mayor que en población no infectada (22, 23).** Así en la era TAR, la mayoría de las publicaciones objetivan un incremento del riesgo de preeclampsia en la gestante VIH frente a población general, siendo mayor en la embarazada con TAR que en la no tratada identificando incluso el TAR previo al embarazo como un factor de riesgo independiente (OR 5,6 IC 95% 1,7-18.1; p=0.004) (22, 24).

Según datos de un estudio retrospectivo de cohortes(4), las gestantes VIH no sólo tienen más riesgo de preeclampsia que las no VIH, sino que tienen más riesgo de formas de inicio precoz (3,5% vs 1,4%, OR =2,5), de inicio tardío (6,6% vs 2,6%, OR = 2,64) y graves (0,4% vs 2%, OR = 2,03).

Esta mayor incidencia de preeclampsia en la era TAR no tiene una fisiopatología clara. La toxicidad directa de los ARV sobre el hígado y el riñón pueden simular una preeclampsia, condicionando un sesgo de diagnóstico. Se han implicado factores vasculares, inmunológicos y genéticos. Teniendo un papel preponderante la reconstitución inmune inducida por el TAR (21, **25**).

Aunque, por otro lado, encontramos estudios en los que el riesgo e incidencias de preeclampsia en gestantes VIH es similar a la de población general (22, **26**). En cualquier caso, se ha de tener en cuenta que la incidencia de preeclampsia puede estar aumentada respecto a la población general. **En éste sentido el embarazo, en estas pacientes, requiere**

una estrecha vigilancia que permita un diagnóstico temprano de las alteraciones hipertensivas y del bienestar fetal. Estos controles se realizarán ecográficamente (controles seriados de crecimiento y Doppler fetal) y también mediante monitorización fetal (27). Es fundamental ante síntomas propios de preeclampsia, colestasis del embarazo u otras disfunciones hepáticas, descartar que se trate de efectos adversos asociados a los ARV.

### **3.3.2 Diabetes gestacional**

El embarazo en sí es un factor de riesgo asociado a alteraciones del metabolismo de la glucosa: Tolerancia alterada a la glucosa (TAG) y Diabetes mellitus gestacional (DMG) (28, 29) y, dada la mayor incidencia de alteraciones metabólicas en la población VIH en general, es lógico pensar que el embarazo puede aumentar el riesgo de las mismas.

La gestante VIH tiene un riesgo mayor de desarrollar DMG que la no VIH, hasta de un 11,4% frente a un 2-5% (29). Estas cifras varían en función de la zona geográfica analizada (EE.UU. de 3.2-7.6%, Europa 2-11,6%, Nigeria 4,5-13,4%, Etiopía 3,7%, Sudáfrica 3.8-8.8%) y, sobre todo, el método y los criterios diagnósticos utilizados. La mayoría de los estudios no objetivan diferencias con el período analizado. Recientemente se ha publicado un metaanálisis que no muestra relación significativa entre la infección por el VIH y el desarrollo de DMG (razón de riesgo 0,80, IC del 95%: 0,47-1,37) También observa una correlación entre el desarrollo de DMG y la exposición a IP, pero sólo con los de primera generación (razón de riesgo 2,29; IC del 95%: 1,46-3,58) (30).

En nuestro medio el grupo de González-Tomé sí observó incremento de la prevalencia de DMG en mujeres VIH embarazadas asociado de forma significativa e independiente, con la edad avanzada y la exposición a inhibidores de la proteasa (31). Se ha asociado con el TAR previo al embarazo. Algunos estudios han asociado el uso de IP con el incremento en la incidencia de diabetes gestacional; aunque en el momento actual con los IP de nueva generación esta asociación no está tan clara. En cambio otros concluyen que no incrementan el riesgo de intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina en gestantes (32).

Además, el desarrollo de DMG se ha asociado con un mayor riesgo de hospitalización en mujeres VIH (odds ratio ajustado, 1,81; IC del 95%: 1,16-2,84). Así como con complicaciones fetales, llegando a asociarse con parto prematuro y la tasa de bajo peso al nacer (26).

De acuerdo con el Comité de Expertos de la ADA (33) se establecen recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y objetivos de seguimiento, que son aplicables, asimismo, a la población de gestantes con el VIH. En el momento actual no existen recomendaciones específicas de cribado de diabetes gestacional en la misma, dado también el cambio habido en las pautas antirretrovirales. Así, según una revisión sistemática reciente (34), los estudios pueden haber estado limitados por posibles sesgos, entre ellos el uso de IP de primera generación. En todo caso, en determinadas situaciones, puede ser necesario adaptar el cribado de diabetes, según criterios clínicos,

### 3.3.3 Infecciones

Dentro de las infecciones que pueden acontecer durante la gestación de una mujer VIH, hemos destacado las que suponen un riesgo de transmisión al recién nacido.

<b>Tabla 3. Infecciones con riesgo de transmisión al RN (35)</b>	
<b>Sífilis</b>	<p>Diagnóstico: pruebas treponémicas y no treponémicas</p> <p>Cribado en primeras semanas de gestación (&lt;12 semanas).</p> <p>Repetir si clínica compatible :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alta prevalencia de sífilis en población (entre 28 y 32 semanas)</li> <li>- feto muerto intraútero</li> </ul> <p>Vía de transmisión intrauterina.</p> <p>Tratamiento de elección: Penicilina G benzatina IM</p>
<b>Virus varicela zoster (VVZ)</b>	<p>En las 20 primeras semanas de gestación puede causar aborto (2,6%); y después de la semana 20 puede causar muerte fetal (0,7%). También puede causar infección fetal asintomática.</p> <p>La proporción de los nacidos con infección intrauterina asintomática puede subir de un 5-10% en el primer y segundo trimestre, a un 25% cerca de las 36 semanas de gestación.</p> <p>Prevención: vacuna. NO administrar en la gestación.</p> <p>Tratamiento: mujer con estrecho contacto con paciente con varicela, con serología IgG VVZ negativa, se debe ofrecer inmunoglobulina humana específica para Zoster dentro de las</p>

	48 horas que siguen a contacto (máximo, 96 horas).
<b><i>Virus herpes simple genital Tipo I y II</i></b>	Riesgo de transmisión: si infección poco tiempo antes del parto 30%–50%; en primer trimestre o herpes genital recurrente riesgo para RN <1%. Vía de transmisión sobre todo perinatal, en menor medida intrauterina. Tratamiento: Aciclovir en 3er trimestre (36)
<b><i>Citomegalovirus (CMV)</i></b>	Durante el embarazo seroconversión de CMV entre 1- 4%. El CMV puede afectar hasta 1% de todos RN. Suele ser asintomática. El 10% es sintomático, con formas desde leves, sobre todo hipoacusia, a formas graves con letalidad del 20%. Vía de transmisión perinatal e intrauterina, en menor medida postnatal. No existen evidencias sobre eficacia y seguridad del tratamiento (37).
<b><i>Infección gonocócica</i></b>	Vía de transmisión sobre todo perinatal, en menor medida intrauterina. Ceftriaxona 250 mg IM monodosis+azitromicina 1g vía oral monodosis Las embarazadas no deben ser tratadas con quinolonas o tetraciclinas.
<b><i>Infección por Chlamydia trachomatis</i></b>	Vía de transmisión sobre todo perinatal, en menor medida intrauterina. Azitromicina 1g vía oral dosis única o Amoxicilina 500 mg vía oral tres veces al día durante 7 días.

En cualquier caso estas pacientes requieren un seguimiento exhaustivo, con un control estrecho que permita un diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones mencionadas. Debiendo en todo caso analizar interacciones y toxicidades farmacológicas sobreañadidas a su TAR. Para mayor información remitirse al “Documento de Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual en Adultos, Niños y Adolescentes”, disponible en:

## **Recomendaciones**

1. *El embarazo en la gestante seropositiva puede implicar un mayor riesgo de preeclampsia y de diabetes gestacional, asociadas al uso de ARV por lo que se requiere de una estrecha vigilancia que permita un diagnóstico temprano de las alteraciones hipertensivas, endocrinas y del bienestar fetal. (B-II).*
2. *Es preciso el diagnóstico y tratamiento precoz de las infecciones perinatales en la gestante seropositiva que pueden verse aumentadas en esta población (B-II).*

## **3.4. Diagnóstico prenatal y técnicas invasivas**

### **3.4.1. Diagnóstico de cromosomopatías**

#### **3.4.1.1 Cribado combinado bioquímico-ecográfico.**

Se realiza para la determinación del riesgo de tener un feto con anomalías cromosómicas del tipo trisomía 18 y 21 o bien defectos del tubo neural

Determinados marcadores séricos se ven influenciados por enfermedades maternas como la diabetes u otras que afectan el sistema inmunitario. Así, las mujeres infectadas por el VIH tienen una tasa de cribados positivos superior a la población general, apreciándose alteraciones en algunos de ellos, tanto por la carga viral, la propia inmunodeficiencia o por la ingesta de determinados fármacos, Los múltiplos de la mediana de la hCG y AFP son más elevados en gestantes VIH; aquellas con linfocitos CD4 más bajos tienen una tasa mayor de falsos positivos en éstos test de cribado, ya que el valor de la hCG está relacionado de forma inversamente proporcional con la cifra de CD4 mientras que la AFP se relaciona directamente proporcional con la carga viral. Por otra parte la AFP parece afectarse por los inhibidores de la proteasa, las gestantes tratadas con estos fármacos tienen múltiplos de la mediana más bajos que las tratadas con otros agentes; aunque los datos de los diferentes estudios son contradictorios (38-39).

Por todo esto no parece que la realización de un test de cribado exclusivamente bioquímico sea la mejor indicación en las gestantes infectados por el VIH por lo que siempre que sea posible se ha de realizar un cribado combinado bioquímico/ecográfico (40).

***Este cribado puede realizarse en dos momentos:***

- a) En el primer trimestre (de elección). Determinación de marcadores séricos: PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) y subunidad B de la hCG (free BhCG) en la semana 10 y evaluación ecográfica de la translucencia nucal en las semanas 12-13. Todo ello teniendo en cuenta la edad materna además de otros factores (gestación única/múltiple, raza, tabaquismo, etc...).
- b) En segundo trimestre (15 semanas). Consiste tanto en la determinación en sangre materna de los marcadores séricos antes mencionados como en la búsqueda de los marcadores ecográficos secundarios. Generalmente reservado a las pacientes en las que no se ha podido realizar el cribado del primer trimestre por no haber llegado a tiempo. Se ha de asumir una menor sensibilidad de la prueba y una posible mayor tasa de falsos positivos.

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

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

***3.4.1.2 Determinación del cariotipo fetal mediante biopsia corial/amniocentesis.***

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

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

- Estar bajo tratamiento antirretroviral. Algunas publicaciones señalan que la biopsia corial tiene un riesgo mayor de transmisión vertical y recomiendan la amniocentesis como procedimiento de elección. Otros autores en cambio no encuentran mayor riesgo asociado a la biopsia corial (40, 41).
- A pesar de ello, se recomienda evitar la realización de una biopsia corial salvo en casos señalados y dada la mayor experiencia con la amniocentesis se recomienda realizar esta.
- Ha de evitarse, también, el paso transplacentario con el fin de no producir hemorragias que puedan favorecer la infección fetal (22).

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

En las gestantes con cargas virales entre 50 y 1.000 copias/mL se debe considerar la posibilidad de retrasar la amniocentesis hasta que la carga viral sea indetectable. **Pero, como se ha comentado previamente, en este momento es preferible evitar, en lo posible, las técnicas invasivas y recurrir a la detección de ADN fetal en sangre materna, siempre que se considere clínicamente adecuado.**

### **3.4.2 Cordocentesis/amniocentesis tardía/ cirugía fetal**

En determinadas circunstancias puede considerarse necesario realizar una amniocentesis o cordocentesis en el 2º o 3º trimestre de la gestación, como método diagnóstico de algunas anomalías y patologías fetales (cromosomopatías, infección fetal, anemia fetal, etc...), para comprobar la madurez pulmonar fetal, descartar la presencia de una corioamnionitis o bien como método de tratamiento (transfusión fetal intraútero) e incluso puede plantearse la realización de técnicas de cirugía fetal (electrocoagulación de las anastomosis de los vasos placentarios en las transfusiones gemelo-gemelo, etc...). Al no existir estudios concluyentes que evalúen el riesgo específico en estas situaciones, ha de realizarse una valoración muy detallada del riesgo/beneficio y en caso de necesidad realizar el procedimiento bajo un TAR optimizado con CVP indetectable. Teóricamente, la amniocentesis diagnóstica tardía presentaría un riesgo relativamente bajo pero, la indicación de otras técnicas tales como la cordocentesis y la cirugía fetal, cualquiera que sea la carga viral, debe ser muy restrictiva, ya que el riesgo de transmisión al feto puede ser alto al poder producirse hemorragias durante su ejecución **(23)**.

### **Recomendaciones**

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

## Referencias

1. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en relación con la reproducción, el embarazo, el parto y la profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Panel de Expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Infectología Enferm. *Infec. Microbiol. Clin.* 2014; 32(5):310.e1–310.e33.
2. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. (última consulta 02/02/2017)
3. Chou R, Cantor A, Bougatsos C, Zakher B. Screening for HIV in Pregnant Women: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Evidence Synthesis No. 96. AHRQ Publication No. 12-05173-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2012.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. *MMWR* 2006;55(No. RR-14): 1-24.
5. Bulterys M, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al. Mother-Infant Rapid Intervention at Delivery (MIRIAD) Study Group. Rapid HIV-1 testing during labor: a multicenter study. *JAMA* 2004;292(2):219-23
6. Finocchiaro-Kessler S, Dariotis JK, Sweat MD, Trent ME, Keller JM, Hafeez Q et al. Do HIV-infected women want to discuss reproductive plans with providers, and are those conversations occurring? *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24(5):317-323
7. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis* 2010; 50(4):585-596
8. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989 - 31 Jan 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center. 2011
9. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2018). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/BorradorTARGesidaPNS2018.pdf>
10. Documento de prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH (actualización mayo 2015) <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf>
11. Read PJ, Mandalia S, Khan P, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS* . 2012;26(9):1095-1103.
12. Girard PM, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? *AIDS* . 2013;27(17):2759-2763
13. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* . 2013
14. Tang JH, Sheffield JS, Grimes J et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1115–1119.
15. Hitti J, Andersen J, McComsey G et al. Protease inhibitor based antiretroviral therapy and glucose tolerance in pregnancy: AIDS Clinical Trials Group A5084. *Am J Obstetr Gynecol* 2007; 196: 331.
16. American Council of Obstetricians and Gynecologists. Commite opinion: method for estimating due data . *Obstet Gynecol.* 2014; 124(%):863-866

17. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de las anomalías cromosómicas. Guía práctica de asistencia actualizada en noviembre de 2010. *www. Prosego.com*
18. Simões M<sup>1</sup>, Marques C, Gonçalves A, Pereira AP, Correia J, Castela J, Guerreiro C. Amniocentesis in HIV pregnant women: 16 years of experience. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013; 2013:914272. Doi: 10.1155/2013/914272. Epub 2013 Jul 21.
19. American Council of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion: non-invasive prenatal testing for fetal aneuploidy. 2012;545:1-3
20. Frank KA, Buchmann EJ, Schackis RC. Does human immunodeficiency virus infection protect against preeclampsia-eclampsia? *Obstet Gynecol.* 2004; 104 (2):238-42.
21. Wimalasundera RC, LARBalestier N, Smith JH, de Ruiter A, McG Thom SA, Hughes AD, al. Preeclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet.* 2002;360(9340):1152-4.
22. Machado ES, Krauss MR, Megazzini K, Coutinho CM, Kreitchmann R, Melo VH, et al. Hypertension, preeclampsia and eclampsia among HIV-infected pregnant women from Latin America and Caribbean countries. *J Infect.* 2014; 68(6):572-80.
23. M S, Sarno L , Saccone G , Berghella V , Maruotti GM , Migliucci A , et al. Risk of Preeclampsia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Women. 2016. p. 1027-32.
24. Boyajian T, Shah PS, Murphy KE. Risk of preeclampsia in HIV-positive pregnant women receiving HAART: a matched cohort study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(2):136-41.
25. Mol BW, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre- eclampsia. *Lancet.* 2016;387(10022):999-1011.
26. Arab K, Spence AR, Czuzoj-Shulman N, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes in HIV-positive women: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017.
27. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-31.
28. Arab K, Czuzoj-Shulman N, Spence A, Abenhaim HA. Obstetrical Outcomes of Patients With HIV in Pregnancy, a Population Based Cohort [25]. *Obstet Gynecol.* 2016;127 Suppl 1:10S.
29. Reitter A, Stücker AU, Linde R, Königs C, Knecht G, Herrmann E, et al. Pregnancy complications in HIV-positive women: 11-year data from the Frankfurt HIV Cohort. *HIV Med.* 2014;15(9):525-36.
30. Uthman OA NJ, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F, Essajee S, Doherty MC, Mofenson LM. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2017;4:e21-e30.
31. González-Tomé MI, Ramos Amador JT, Guillen S, Solís I, Fernández-Ibieta M, Muñoz E, et al. Gestational diabetes mellitus in a cohort of HIV-1 infected women. *HIV Med.* 2008;9(10):868-74.
32. Tang JH SJ, Grimes J Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:1115-9.
33. Sirimarco MP, Guerra HM, Lisboa EG, Vernini JM, Cassetari BN, de Araujo Costa RA, et al. Diagnostic protocol for gestational diabetes mellitus (GDM) (IADPSG/ADA, 2011): influence on the occurrence of GDM and mild gestational hyperglycemia (MGH) and on the perinatal outcomes. *Diabetol Metab Syndr.* 2017; 9:2.
34. *AIDS.* 2017 Jan 2; 31(1):113-125. The association between HIV, antiretroviral therapy, and gestational diabetes mellitus. Soepnel LM.
35. Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes. Marzo 2017. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoDiagnosticoTtoITSAAdultos.pdf>
36. Management of neonatal herpes simplex virus infection and exposure. Pinninti SG1, Kimberlin DW. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 May;99(3):F240-4
37. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. F. Baquero-Artigao. *An Pediatr* 2009;71:535-47
38. Savvidou MD, Samuel I, Syngelaki A, Poulton M, Nicolaidis KH. First-trimester markers of aneuploidy in women positive for HIV. *BJOG.* 2011; 118(7): 844-8.
39. Management of HIV in Pregnancy. June 2010. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
40. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women

2012. HIV Medicine (2014), 15 (Suppl. 4),1-77.

41. Peters H et al. Operative vaginal delivery and invasive procedures in pregnancy among women living with HIV. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017 Mar, 210:295-299. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.12.016. Epub 2016 Dec 24.

## 4. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO

### 4.1. Fármacos antirretrovirales. Seguridad y efectos secundarios del TAR durante el embarazo.

Los criterios para el uso de fármacos ARV en la mujer embarazada difieren respecto a las recomendaciones generales para el adulto, en el sentido de que debe considerarse la seguridad para la madre y el niño. Es incuestionable el beneficio del TAR, tanto para la salud de la madre como para la prevención de la transmisión vertical y, aunque a lo largo de los últimos años, se ha ido generando información para considerar razonablemente seguros una serie de fármacos, ésta sigue siendo limitada (1). En cualquier caso, en los estudios observacionales, la incidencia de malformaciones congénitas no es superior en niños nacidos de madres expuestas a antirretrovirales en el primer trimestre de embarazo (2,9% nacidos vivos vs 2,8% en madres no expuestas; RR 1,02; IC 95%: 0,86-1,22) (2). En los siguientes párrafos se revisa la información disponible para cada uno de los fármacos:

#### 4.1.1 Inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos.

Las coformulaciones ABC/3TC y TDF/FTC se pueden utilizar en el embarazo en las mismas condiciones de uso que en otros pacientes infectados por el VIH. Aunque algún estudio sugiere una menor mineralización ósea en el recién nacido de madre tratada con tenofovir (3), una reciente revisión sistemática no lo confirma (4).

Zidovudina, que ha sido, históricamente, un fármaco clave en la prevención de la transmisión vertical, es inferior desde el punto de vista de eficacia y toxicidad, por lo que, pudiendo utilizar abacavir o tenofovir, se desaconseja su utilización (5).

Estavudina y didanosina son fármacos tóxicos que no deben de ser utilizados en ningún caso.

No hay datos suficientes de farmacocinética y seguridad de tenofovir alafenamida (TAF).

#### **4.1.2 Inhibidores de transcriptasa no nucleósidos**

Nevirapina es un fármaco desaconsejado por su escasa potencia comparativa con otras alternativas como tercer fármaco. No obstante, dada la amplia experiencia y seguridad de uso en gestación, puede mantenerse si la mujer está tomando este fármaco y su infección por el VIH está bien controlada.

Efavirenz (EFV) es un fármaco potente, pero con un perfil de efectos adversos que le ha colocado como un fármaco alternativo en las guías de tratamiento, aunque sigue siendo frecuentemente utilizado en países de menos recursos. En el embarazo, aunque había datos que apuntaban a un riesgo elevado de teratogenicidad, un posterior metaanálisis (6) sugiere (si bien es cierto que con algunas limitaciones metodológicas: los propios autores definen los estudios en los que basan el metaanálisis de calidad “moderada”; la mayoría de estudios no incluyen las muertes fetales, ni los abortos espontáneos o inducidos,...) que el riesgo relativo de presentar defectos de nacimiento en niños expuestos a EFV durante el primer trimestre es similar al de no expuestos (RR 0,85; IC 95%: 0,61-1,20), lo que asociado a que uno de los factores de riesgo de fracaso virológico en el tercer trimestre es la modificación del tratamiento durante el embarazo (7), hace que en nuestro medio, en mujeres con deseos de gestación, si existen otras alternativas terapéuticas se debe evitar incluir este fármaco. Si antes del embarazo, se ha iniciado una pauta que incluye EFV, se puede valorar mantenerlo.

Rilpivirina, es un fármaco cuya farmacocinética ha sido estudiada en el embarazo: el área bajo la curva (AUC) y la concentración valle disminuyen un 20-30% en el segundo y tercer trimestre (8). El número de pacientes tratadas analizadas en el Registro de Antirretrovirales en el embarazo es demasiado pequeño para poder extraer conclusiones sólidas respecto a su teratogenicidad,<sup>(2)</sup> por lo que, si es posible, es preferible utilizar un tercer fármaco con mayor experiencia de uso en el embarazo.

Aunque hay casos anecdóticos publicados de uso de etravirina en embarazadas en fracaso virológico(9), los datos disponibles de seguridad y farmacocinética en el embarazo son insuficientes para recomendar su utilización.

#### **4.1.3 Inhibidores de proteasa.**

Ha habido una enorme controversia respecto al potencial riesgo de parto prematuro en mujeres embarazadas tratadas con estos fármacos. Aunque un reciente metaanálisis

sugiere que esta relación existe (10); otros estudios, tanto europeos (11) como africanos (12,13,14) aportan datos que orientan a que este efecto podría no ser específico de los inhibidores de proteasa y relacionarse también con otras familias de fármacos, especialmente si se utilizan preconcepcionalmente, aunque, en cualquier caso, no se han relacionado con prematuridad grave. Es posible que por mecanismos no claramente elucidados haya un desbalance de citoquinas placentarias en las mujeres en tratamiento antirretroviral (15). En cualquier caso, en la década pasada han sido los fármacos más utilizados y efectivos, asociados a ITIN, consiguiendo disminuir la transmisión por debajo del 1% (16).

Otro problema en la utilización de los IP es que, dadas las especificidades farmacocinéticas de la gestación, puede producirse una disminución de los niveles de los inhibidores de proteasa a lo largo del embarazo y especialmente en el tercer trimestre (17). Así, con la utilización de LPV/r, aunque a menudo no se acompaña de fracaso virológico, se recomienda monitorizar los niveles de fármaco para evaluar la necesidad de aumentar la dosis (600/150mg), o, si no se dispone de la técnica, considerar aumentar la dosis del mismo. En cualquier caso, no es un tema completamente elucidado, ya que algún trabajo en mujeres caucásicas sugiere que no hay diferencias significativas en los niveles de LPV/r entre mujeres en el tercer trimestre de embarazo y mujeres no embarazadas. Además, LPV/r, que ha sido muy utilizado, se considera en la actualidad un fármaco alternativo por su perfil de efectos adversos y por la necesidad de utilizar dos dosis diarias. Asimismo, es necesario señalar que datos recientes sugieren que, la combinación de LPV/r con TDF/FTC se asocia a mayor mortalidad neonatal en la 1ª semana de vida (14,18), por lo que se desaconseja el uso de esta combinación

Atazanavir+ritonavir tiene la ventaja de su administración una vez al día (QD), ha demostrado ser razonablemente seguro en el embarazo (aunque no se puede descartar el riesgo más elevado de parto prematuro). Dada su farmacocinética en la gestación (19), cuando se acompaña de tenofovir el área bajo la curva (AUC) desciende un 30% en el segundo y tercer trimestre, dadas la interacción existente entre TDF y atazanavir (ATV) (20), por lo que, en pacientes pretratadas, la ficha técnica recomienda la utilización de una dosis de 400/100 mg (de ATV y ritonavir [RTV], respectivamente).

Darunavir+ritonavir precisa, por sus características farmacocinéticas en el embarazo (21), la utilización de dos dosis/día (600/100 BID), por lo que es considerado también un fármaco alternativo.

#### **4.1.4 Inhibidores de integrasa**

Este grupo de fármacos, se ha convertido en los últimos años en los acompañantes de elección de los ITIN a la hora de iniciar el tratamiento en un paciente con infección por VIH (5). A una excelente eficacia aúnan, en general, escasos efectos adversos y escasas interacciones (aunque con algunas diferencias entre ellos). Su experiencia en el embarazo es limitada, aunque progresivamente creciente. Poseen además la ventaja teórica de una más rápida caída de la carga viral, lo que podría convertirse en una potencial ventaja en aquellos casos de mujeres embarazadas que conocen su situación de infectadas por VIH con el embarazo avanzado.

Raltegravir (RAL) es el INI con el que mayor experiencia hay. Aunque tiene una buena tolerancia y muy pocas interacciones, se han descrito algunos casos de hipertransaminasemia, por lo que se debe monitorizar (22). Es un fármaco con barrera genética baja y la adherencia, siempre importante, en este caso, es fundamental. Puede ser el tercer fármaco, siempre y cuando el virus sea también sensible a los ITIN que se van a utilizar y el clínico prefiera no usar un IP por el potencial riesgo de parto prematuro u otras razones. Además de la potencial utilidad de raltegravir en mujeres embarazadas con virus resistentes a fármacos de primera línea línea, se ha sugerido que, dado el buen paso transplacentario y la rápida caída que produce en la carga viral podría ser útil también en pacientes que se diagnostican tarde y que llegan a las últimas semanas del embarazo con niveles elevados de carga viral (23). Aunque los estudios farmacocinéticos sugieren una reducción del AUC de en torno a 50%, la mayoría de pacientes tratadas han llegado al parto con supresión virológica (24, 25,26). Raltegravir es el INI que más se ha utilizado: a 31 de julio de 2016, de 247 mujeres en las que se utilizó RAL en el primer trimestre, 7 (2,8%) tuvieron un RN con alguna anomalía congénita (2).

Dolutegravir (DTG) es un INI, que puede administrarse sólo o coformulado con ABC/3TC. Su experiencia en el embarazo es muy limitada. El estudio (IMPAACT P1026s) con más pacientes es un estudio farmacocinético en 21 mujeres embarazadas. La mediana del AUC fue menor en segundo y tercer trimestre, pero sin diferencia significativa con el posparto. Sin embargo, la Cmax fue significativamente más baja en tercer trimestre y 4 recién nacidos presentaron anomalías congénitas (27). En un estudio reciente presentado en el IAS y realizado en Botswana, se incluyen 116 pacientes tratadas con DTG en el primer trimestre y 729 en el segundo y/o tercer trimestre entre noviembre de 2016 y abril de 2017. No se observaron malformaciones congénitas en ningún caso. No hubo diferencias en la

incidencia de parto prematuro, bajo peso al nacer, aborto o muerte neonatal cuando se comparó con 4593 mujeres embarazadas tratadas con TDF/FTC/EFV entre agosto de 2014 y agosto de 2016. Cuando se incluyen estudios con muchas menos pacientes y los datos del APR, el riesgo calculado de anomalías congénitas sería de 2,1% cuando se utiliza en primer trimestre y 0,4% en segundo/tercer trimestre. Por tanto y, aunque la experiencia es aun limitada, los datos disponibles sugieren que DTG puede ser considerado un fármaco alternativo en el TAR de la mujer embarazada (28-30).

Elvitegravir existe sólo coformulado con TDF/FTC y no hay experiencia en el embarazo (un solo caso publicado) (31), por lo que se desaconseja su uso.

#### **4.1.5 Inhibidores de la entrada**

Enfuvirtide es un fármaco de administración subcutánea que está indicado únicamente en el paciente en fracaso a varias familias de fármacos en el que se precisa construir una pauta supresora. Su experiencia en embarazo es muy limitada, con pobre o nulo paso de la barrera placentaria aunque se ha utilizado en combinación con otros fármacos<sup>(9)</sup> en unas pocas embarazadas (sobre todo mujeres infectadas por transmisión vertical portadoras de un virus multirresistente (32).

Maraviroc es inhibidor de CCR5, indicado en pacientes mult fracasados en los que se necesita construir una pauta de rescate. Su experiencia en el embarazo es muy limitada y hay datos que sugieren un mayor riesgo de hepatotoxicidad (33). En caso de necesitar utilizarlo, no es necesario modificar la dosis (34).

#### **4.2. Recomendaciones de manejo de TAR en la gestación y en el postparto**

La terapia antirretroviral ha sido el factor de mayor impacto en la prevención de la TV del VIH. El objetivo principal del TAR en la gestante infectada por el VIH, es prevenir la TV, preservando la salud de la madre y el hijo, y evitando la aparición de resistencias que limiten futuras opciones terapéuticas. Para ello es necesario mantener la CVP indetectable durante la gestación y durante el parto (35,36).

#### **4.2.1 Eficacia del TAR en el embarazo**

En el año 1994, el estudio PACTG 076 demostró que la administración de AZT en monoterapia a gestantes infectadas por el VIH asintomáticas, durante el embarazo, parto y al recién nacido era capaz de reducir la TV cerca del 70% (37). En el estudio PACTG 316 (38) y en otros estudios prospectivos controlados, el empleo del TAR durante el embarazo consiguió tasas de TV muy bajas, llegando a ser inferiores al 0,1% en pacientes con CVP<50 copias/mL (39). Existen, además, estudios observacionales que avalan la eficacia y la seguridad del TAR en la gestante infectada. En este sentido la cohorte de Reino Unido e Irlanda con 12,486 niños nacidos de madres con infección por VIH comunica una tasa de transmisión de 0.09% en mujeres con carga viral <50 copias/mL (40). Similares datos aportan otras cohortes (41).

#### **4.2.2 Tratamiento antirretroviral en la mujer embarazada. Cuando comenzar.**

Aunque la mayor parte de la TV ocurre en la gestación tardía o durante el parto, la TV también se puede producir intraútero (42, 43). En madres con buen control TAR la cohorte francesa se demostró que existe una TV residual intraútero en la madres que empiezan el TAR a lo largo de la gestación, siendo las tasas de TV 0.2% en mujeres que iniciaban TAR preconcepcional a 0.4%, 0.9% y 2.2% según comenzaran en el primer, segundo o tercer trimestre de la gestación (respectivamente), la tasa de TV fue más alta para las mujeres con carga viral de 50 a 400 copias/mL cerca del parto que en aquellas con carga viral <50 copias/mL (44). La falta de control temprano y sostenido de la carga viral plasmática, se asoció con mayor transmisión perinatal residual en mujeres que llegaban al parto con CV <500 copias/mL (45). Es importante considerar que la proporción de pacientes que logran CV <50 copias/mL en el parto está relacionada con la cantidad de carga viral al inicio del tratamiento y la edad gestacional (46). Por lo tanto existen beneficios potenciales para inicio de TAR lo más precozmente posible en la gestación, aunque el efecto de la exposición del feto a los fármacos no es completamente conocida a largo plazo y van emergiendo datos que sugieren algunos riesgos, fundamentalmente parto prematuro y bajo peso al nacer (47). Independientemente de ello, y, aunque habrá que estar atentos a los datos que se van generando, debe de tenerse muy claro que el beneficio de la prevención de la transmisión es muy superior a los potenciales riesgos.

En los casos en que el diagnóstico de infección por VIH se produce en etapas más avanzadas de la gestación (tercer trimestre), debe instaurarse TAR de manera inmediata

utilizando pautas de antirretrovirales que consigan un descenso rápido de la CV, y un buen paso placentario (preferentemente raltegravir). En el caso de que la mujer se diagnostique muy cercana al momento del parto se iniciará TAR con pautas que incluyan raltegravir y se seguirán las recomendaciones de utilización de profilaxis con AZT y tipo de parto que se indican en el capítulo correspondiente (48-50). El cumplimiento del tratamiento antirretroviral es prioritario en la mujer gestante debiendo recibir ayuda si se detectara algún problema.

En el postparto se mantendrá el tratamiento antirretroviral de la mujer siguiendo las guías de tratamiento antirretroviral del adulto (5). Es importante en este punto el consejo contraceptivo. En nuestro medio está contraindicada la lactancia materna.

En la tabla 4 se recogen las recomendaciones de actuación durante el embarazo en función de diferentes escenarios de presentación, y en la 5 las pautas de tratamiento indicadas.

#### **Recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en mujeres gestantes**

1. *El TAR se recomienda a todas las mujeres gestantes lo más precozmente posible para reducir el riesgo de TV (A-I).*
2. *Si la mujer se queda embarazada tomando TAR, y el VIH está bien controlado, mantener el TAR. Si la pauta incluye algún fármaco contraindicado en la gestación (ver tabla 8) modificar el tratamiento (A-II)*
3. *Si la mujer queda embarazada tomando TAR y la infección por VIH no estuviera bien controlada, se recomienda estudio de resistencias a antirretrovirales e historia detallada de TAR con el objetivo de adecuar una pauta de TAR que controle el VIH (A-I). El nuevo TAR podrá indicarse antes de recibir el resultado del estudio de resistencias, modificándolo, si fuera preciso, cuando se disponga de los resultados (A-III).*
4. *Si el diagnóstico de infección por VIH se conoce durante la gestación, se recomienda iniciar TAR lo antes posible (A-I) basado en los datos que demuestran que la supresión virológica temprana se asocia con más bajo riesgo de transmisión (A-II).*
5. *Si la mujer es diagnosticada de infección por VIH en etapas tardías de la gestación, en el tercer trimestre o más cerca del parto, iniciar TAR de manera inmediata con pautas triples que consigan un descenso rápido de la CV, como RAL y observar las medidas de profilaxis y tipo de parto que se indican en los capítulos correspondientes (A-III).*

6. La elección de los fármacos concretos se basará en su eficacia, su seguridad en la gestación y en su facilidad de cumplimiento **(A-II)**.
7. El cumplimiento del TAR debe ser una prioridad en la embarazada **(A-II)**.
8. En el postparto se mantendrá el tratamiento antirretroviral de la mujer siguiendo las guías de tratamiento antirretroviral del adulto **(A-I)**.

**Tabla 4. Tratamiento antirretroviral. Diferentes escenarios de presentación**

	<b>inicio del TAR</b>	<b>Fármacos ARV<sup>(1)</sup></b>	<b>Comentario</b>
<b><i>Mujer con TAR que desea gestación</i></b>	Según guías del adulto	Utilizar pautas preferentes para gestación	Insistir en la adherencia y mantener la CV indetectable previa al embarazo
<b><i>Gestante naïve al TAR</i></b>	Lo más precoz posible <sup>(ii)</sup>	Pauta preferente o alternativa	
<b><i>Mujer que queda gestante <u>tomando TAR y está bien controlada</u></i></b>	Mantener TAR	<p>Mantener su pauta de tratamiento</p> <p><b>Si esta con EFV se puede mantener. Aunque no se considera de elección.</b></p> <p><b>En el raro caso que el TAR contenga NVP, mantener si CD4&lt;250 cels /mm<sup>3</sup>.</b></p> <p>Contraindicado: d4T+ddl</p>	<p>Si ATV/r se acompaña de TDF, aumentar dosis de ATV a 400mg en 2º y tercer trimestre especialmente en mujeres pretratadas DRV/r Aumentar dosis en gestación 600 mg/100 mg BID</p> <p>En pautas con LPV/ r, en 3º trimestre valorar aumento de dosis (600/150mg) BID<sup>(iii)</sup>. <b>Se desaconseja la combinación TDF/FTC + LPV/r</b></p>

<b><i>Mujer que queda gestante <u>tomando TAR con VIH NO controlado</u></i></b>	Mantener TAR modificando la pauta	Indicar pauta de TAR según historia de TAR previo y estudio de resistencias	El objetivo fundamental es conseguir CV indetectable. Pueden necesitarse fármacos alternativos o con los que existe menor experiencia en gestación
<b><i>Primoinfección por VIH en gestación</i></b>	Inicio inmediato <sup>(iv)</sup>	Triple terapia con RAL <sup>(iv-v)</sup> . o DRV+r (BID) o ATV+r	Si el diagnóstico es en tercer trimestre, AZT intraparto y programar cesárea electiva
<b><i>Mujer diagnosticada tardíamente o cerca del parto</i></b>	Iniciar TAR de manera inmediata	Pautas de TAR con RAL que consigan un descenso rápido de la CV	Profilaxis en parto con AZT y cesárea electiva
<b><i>Mujer diagnosticada en el parto</i></b>	Realizar test rápido para VIH	AZT IV+ RAL +TDF/FTC	Profilaxis parto con AZT IV y Cesárea electiva

<sup>(i)</sup> Si antecedente de hepatitis B, incluir en la pauta TDF+FTC o 3TC.

<sup>(ii)</sup> iniciar lo más precozmente posible, siempre que se comience con fármacos seguros y que no haya una hiperemesis gravídica incontrolable.

<sup>(iii)</sup> Se puede producir disminución de niveles terapéuticos en tercer trimestre de embarazo en gestantes con LPV/r y ATV/r. Para más información ver texto.

<sup>(iv)</sup> La primoinfección en la gestante es una situación de emergencia médica ya que es en esta circunstancia cuando mayor puede ser la transmisión del VIH. Indicar TAR urgente que incluya un INI especialmente RAL. Si hay buena adherencia al TAR se recomienda usar RAL ya que consigue CV indetectables antes que los IP.

<sup>(v)</sup> Raltegravir es el inhibidor de integrasa preferente

### Recomendaciones. Pautas de tratamiento para la mujer gestante

La elección de los FAR concretos se basará en el estudio de resistencias y en la seguridad de los mismos si no hay resistencias.

1. El TAR de elección es (TDF o ABC) + (3TC o FTC) + (RAL (A-I); o ATV/r (A-I) o DRV/r BID (A-II). ABC puede utilizarse únicamente si la paciente es HLA-B5701 negativa.
2. Si por problemas de tolerancia o resistencias no se pudiera elegir una pauta preferente se utilizara una pauta con fármacos “recomendados” o “alternativos” tras una valoración individualizada (A-III). En cualquier caso, se desaconseja la pauta TDF/FTC + LPV/r.
3. En caso de existir mutaciones de resistencia se construye un TAR que tenga como objetivo prioritario conseguir el control del VIH (A-III).

**Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento antirretroviral para mujeres gestantes.**

4.2.2.1 Pautas preferentes de TAR	
Los fármacos o combinaciones de fármacos se designan <u>como preferentes</u> para tratamiento de la mujer gestante cuando <b>a)</b> los ensayos clínicos en adultos demuestran eficacia, durabilidad con aceptable perfil de toxicidad; <b>b)</b> haya datos farmacocinéticos que avalen su uso en gestación, no se asocien a efectos teratógenos en estudios animales y/o en humanos; <b>c)</b> No se hayan comunicado efectos adversos clínicamente significativos en madres, fetos o recién nacidos; <b>d)</b> además debe tratarse de fármacos o combinaciones de fármacos fáciles de tomar y tolerar.	
Fármacos/Pautas	Comentario
<b>Análogos de nucleósidos preferentes</b>	
<b>ABC/3TC</b>	Solo en pacientes con HLA-B*5701 negativo. Administración QD. ABC/3TC con ATV/r o con EFV no se recomienda de inicio con ARN VIH >100,000 copias/mL. Buen paso placentario de ambos fármacos
<b>TDF/FTC or TDF/3TC</b>	TDF/FTC (coformulado) o TDF con 3TC administración QD. Buen paso placentario de ambos fármacos TDF potencial alteración de la mineralización ósea en el recién

	nacido. <u>Pauta indicada si existe confección con VHB.</u>
<b>Pautas de Inhibidores de Proteasa preferentes</b>	
<b>ATV/r+2 ITIN</b>	ATV/r: Mínimo paso placentario. Administración QD. Gran experiencia en gestación. Hiperbilirrubinemia maternal; se recomienda vigilancia de la bilirrubina neonatal. En pacientes pretratadas asociado con TDF, se recomienda la utilización de una dosis de 400/100 mg
<b>DRV/r+2 ITIN</b>	DRV/r: Mínimo paso placentario. Experiencia de uso en gestación con 2 ITIN. Datos PK disponibles: Debe usarse a dosis 600/100 BID durante el embarazo.
<b>Pautas preferentes con inhibidores de integrasa</b>	
<b>RAL +2 ITIN preferentes</b>	RAL: Buen paso placentario. Datos disponibles de PK en gestación. Experiencia de uso. Rápida caída de la carga viral (potencial ventaja en mujeres que se presentan para tratamiento en etapas avanzadas de la gestación). <b>Administración RAL 400 BID.***</b>
<b>4.2.2.2 Pautas alternativas de TAR en gestación</b>	
Regímenes con ensayos clínicos que muestren eficacia en adultos, pero en los que se da alguna de las condiciones siguientes: Experiencia de uso en embarazo limitada, datos sobre teratogenicidad limitados, o el régimen está asociado con dificultades en dosificación, formulación, toxicidad o interacciones.	
<b>Análogos de nucleósidos</b>	
<b>AZT/3TC</b>	Es la combinación con más experiencia de uso. Desventajas: administración BID y potencial toxicidad hematológica. Buen paso placentario de ambos.
<b>Pautas con Inhibidores de proteasa</b>	
<b>LPV/r más 2 ITIN preferentes</b>	LPV/r. Experiencia de uso en gestación. Mínimo paso placentario. Mas nauseas que con los IP preferentes Administración BID. Valorar aumento de dosis en tercer trimestre. La administración QD de LPV/r no se recomienda en la gestación. <b>No utilizar con TDF/FTC</b>
<b>Pautas con Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosidicos</b>	
<b>EFV más 2 ITIN preferentes</b>	EFV <u>no es un fármaco de elección en las 8 primeras semanas</u>

	de gestación. Si la mujer está tomando ya EFV cuando queda embarazada es posible continuar su uso
<b>RPV/TDF/FTC coformulado o RPV más 2 ITIN preferentes</b>	RPV: La farmacocinética ha sido estudiada en el embarazo. Relativa poca experiencia en gestación. Administración QD. No recomendada cuando carga viral pretratamiento >100,000 copias/mL o CD4 <200 cel/mL.
<b>NVP más 2 ITIN preferentes</b>	NVP no indicado como fármaco de inicio en embarazo. <b>En casos raros en los que la mujer ya está previamente con NVP y está bien controlada, se podría mantener</b>
<b>Pautas con Inhibidores de la integrasa</b>	
<b>Dolutegravir</b>	<p>Aunque la experiencia es aun limitada, los datos disponibles podrían sugerir que DTG pudiera ser considerado un fármaco alternativo en el TAR de la mujer embarazada.</p> <p>Con fecha 18 de mayo de 2018, la EMA ha emitido un comunicado en relación con los resultados preliminares de un estudio observacional que examinó bebés nacidos de 11,558 mujeres infectadas por el VIH en Botswana y que revelaron un mayor riesgo de defectos del tubo neural en bebés nacidos de mujeres que tomaron DTG en el momento de la concepción (0,9% de los bebés de madres con DTG (4 de 426) vs 0,1% (14 de 11,173) cuyas madres tomaron otros medicamentos contra el VIH). No se informaron casos en bebés nacidos de mujeres que comenzaron DTG en fases más avanzadas de embarazo. Los estudios de toxicología reproductiva no han mostrado ningún hallazgo relevante. Del mismo modo, otros datos sobre el uso de DTG en el embarazo, incluidos los datos del Registro de Embarazo Antirretroviral (APR), los ensayos clínicos y el uso posterior a la comercialización no han indicado un riesgo de defectos del tubo neural. Como medida de precaución, se advierte a los profesionales de la salud de la UE de no recetar DTG a mujeres en edad fértil que intentan quedar embarazadas. Excluya el embarazo en mujeres en edad fértil antes de comenzar dolutegravir. Aconseje a las mujeres en edad fértil que estén tomando dolutegravir que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento. Si se confirma el embarazo en el primer trimestre mientras una mujer está tomando dolutegravir, cambie a un tratamiento alternativo a menos que no haya una alternativa adecuada.</p> <p><a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/05/news_detail_002956.jsp&amp;mid=WC0b01ac058004d5c1</a></p>

<b>4.2.2.3 Fármacos o pautas de tratamiento con datos insuficientes para recomendarlos en mujeres gestantes*</b>	
Fármacos aprobados para su uso en adultos, pero de los que no se dispone de suficientes datos de farmacocinética o seguridad en embarazo	
<b>COBI</b>	Datos muy limitados
<b>DTG</b>	Datos limitados. Ver comunicado de la EMA (18/05/2018)
<b>MVC</b>	Requiere hacer un estudio de tropismo. Solo usar en VIH CCR5 trópico. Datos muy limitados
<b>TAF/FTC (Combinación fija)</b>	No datos de uso de en gestación.
<b>RPV/TAF/FTC (Combinación fija)</b>	No datos de uso de en gestación.
<b>ETR</b>	Datos disponibles de seguridad y farmacocinética en el embarazo son insuficientes para recomendar su utilización No recomendado como tratamiento de inicio
<b>T-20</b>	Datos muy limitados. Sólo si es imprescindible en rescate
<b>4.2.2.4 Fármacos o pautas no recomendados en gestación **</b>	
No recomendados por toxicidad, baja tasa de supresión viral en adultos infectados por VIH IDV/r, NFV, SQV/r, TRV/r, ABC/3TC/AZT	
<b>EVG/COBI/TAF/FTC (Combinación fija) uso en gestación</b>	Datos muy limitados del componente EVG/COBI en gestación.
<b>EVG/COBI/TDF/FTC (Combinación fija) uso en gestación.</b>	Datos muy limitados del componente EVG/COBI ;no datos de uso en gestación
<b>4.2.2.5 Fármacos contraindicados en la gestación</b>	
D4T, ddl, RTV a dosis completas.	

\* Estos fármacos podrán ser usados en mujeres pretratadas con VIH con mutaciones de Resistencia para elaborar un TAR que pueda conseguir supresión virológica

\*\* Alguno de estos fármacos podrán ser usados en mujeres pretratadas con VIH si se consideran necesarios para elaborar un TAR que pueda conseguir supresión virológica.

ATV/r=atazanavir/ritonavir; AZT = zidovudina BID= dos veces al día; CD4 = linfocitos T CD4; COBI = cobicistat; d4T = estavudina; ddl = didanosina; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir;EFV = efavirenz; ETR = etravirina; EVG = elvitegravir; FPV = fosamprenavir; FTC = emtricitabina; IDV/r =

indinavir/ritonavir; ITIAN = Inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido; ITIN Inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de nucleósido; LPV/r = lopinavir/ritonavir; MVC = maraviroc; NFV = nelfinavir; NVP = nevirapina; IP = inhibidor de proteasa; PK = farmacocinética; QD= una vez al día; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirina; RTV = ritonavir; SQV/r = saquinavir/ritonavir; TAR=tratamiento antirretroviral; T20 = enfuvirtide; TAF = tenofovir alafenamida; TDF = tenofovir disoproxil fumarato; TPV = tipranavir; TPV/r = tipranavir/ritonavir.

\*\*\*Aunque la dosis de 1200 QD ha sido ya aprobada en España para su uso en pacientes con infección por el VIH, a día de hoy, no hay datos suficientes que permitan su recomendación durante el embarazo.

## Referencias

1. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4(1):e21-e30.
2. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 January 1989–31 July 2016. Wilmington,NC. Registry Coordinating Center. 2016. Available at <http://www.apregistry.com>.
3. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, et al. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):996-1003.
4. Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS*. 2017; 31(2):213-32.
5. Panel de Expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). <http://www.gesida-seimcorg/contenidos/guiasclinicas/2017/gesida-guiasclinicas-2017-TARpdf.2017>.
6. Ford N, Calmy A, Mofenson L. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2011;25(18):2301-4.
7. Floridia M, Ravizza M, Pinnetti C, Tibaldi C, Buccheri A, Anzidei G, et al. Treatment change in pregnancy is a significant risk factor for detectable HIV-1 RNA in plasma at end of pregnancy. *HIV Clin Trials*. 2010;11(6):303-11.
8. Tran AH, Best BM, Stek A, Wang J, Capparelli EV, Burchett SK, et al. Pharmacokinetics of Rilpivirine in HIV-Infected Pregnant Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;72(3):289-96.
9. Furco A, Gosrani B, Nicholas S, Williams A, Braithwaite W, Pozniak A, et al. Successful use of darunavir, etravirine, enfuvirtide and tenofovir/emtricitabine in pregnant woman with multiclass HIV resistance. *AIDS*. 2009;23(3):434-5.
10. Mesfin YM, Kibret KT, Taye A. Is protease inhibitors based antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm birth? Systematic review and a meta-analysis. *Reprod Health*. 2016;13:30.
11. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1348-60.
12. Chen JY, Ribaud HJ, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis*. 2012;206(11):1695-705.
13. Li N, Sando MM, Spiegelman D, Hertzmark E, Liu E, Sando D, et al. Antiretroviral Therapy in Relation to Birth Outcomes among HIV-infected Women: A Cohort Study. *J Infect Dis*. 2016; 213(7):1057-64.
14. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med*. 2016; 375(18):1726-37.

15. Mofenson LM. Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcome: The Elephant in the Room? *J Infect Dis.* 2016;213(7):1051-4.
16. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2016; 374(8):761-70.
17. Best BM, Stek AM, Mirochnick M, Hu C, Li H, Burchett SK, et al. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54(4):381-8.
18. Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R, Ming JM, Alexander PE, Agarwal A et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e019022. doi:10.1136/bmjopen-2017-019022
19. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, Vandeloise E, et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med.* 2011; 12(9):570-9.
20. Mirochnick M, Best BM, Stek AM, Capparelli EV, Hu C, Burchett SK, et al. Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;56(5):412-9.
21. Ivanovic J, Bellagamba R, Nicastrì E, Signore F, Vallone C, Tempestilli M, et al. Use of darunavir/ritonavir once daily in treatment-naïve pregnant woman: pharmacokinetics, compartmental exposure, efficacy and safety. *AIDS.* 2010;24(7):1083-4.
22. Critical Review: Review of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Raltegravir in Pregnancy. Maliakkal A1, Walmsley S, Tseng A. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Jun 1;72(2):153-61
23. Taylor N, Touzeau V, Geit M, Gisinger M, Egle A, Greil R, et al. Raltegravir in pregnancy: a case series presentation. *Int J STD AIDS.* 2011;22(6):358-60.
24. Adeyemo A, Wood C, Govind A. Achieving rapid reduction of HIV-1 viral load in HIV-positive pregnant women close to term - an obstetric/medical emergency: a review of three cases. *Int J STD AIDS.* 2013;24(7):591-2.
25. Blonk MI, Colbers AP, Hidalgo-Tenorio C, Kabeya K, Wezsacker K, Haberl AE, et al. Raltegravir in HIV-1-Infected Pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015;61(5):809-16.
26. Watts DH, Stek A, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Cressey TR, et al. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;67(4):375-81.
27. Mulligan N, Best B, Capparelli E, Stek A, Barr E, Smith E, et al. Dolutegravir pharmacokinetics in HIV-infected pregnant and postpartum women. Program and abstracts of the 2016 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2016; Boston, Massachusetts Abstract 438. 2016.
28. Dolutegravir use during pregnancy and birth outcomes: Data from the antiretroviral pregnancy registry (APR). Vannappagari V, et al MOPEB 0283 9th IAS Conference on HIV Science; July 23-26, 2017; Paris, France
29. Pregnancy and Neonatal Outcomes following Prenatal Exposure to Dolutegravir. C. Thorne et al MOPEC 0609 9th IAS Conference on HIV Science; July 23-26, 2017; Paris, France
30. Zash R, Jacobson D, Mayondi G, Diseko M, Makhema J, Mmalane M et al. Dolutegravir / tenofovir / emtricitabine (DTG/TDF/FTC) started in pregnancy is as safe as efavirenz / tenofovir / emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in nationwide birth outcomes surveillance in Botswana. Abstract MOAX0202LB. IAS 2017
31. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, Greupink R, Russel FG, Burger D, et al. First reported use of elvitegravir and cobicistat during pregnancy. *AIDS.* 2016;30(5):807-8.
32. Shust GF, Jao J, Rodriguez-Caprio G, Posada R, Chen KT, Averitt A, et al. Salvage Regimens Containing Darunavir, Etravirine, Raltegravir, or Enfuvirtide in Highly Treatment-Experienced Perinatally Infected Pregnant Women. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(3):246-50.
33. Huntington S, Thorne C, Anderson J, Newell ML, Taylor G, Pillay D, et al. Does pregnancy increase the risk of ART-induced hepatotoxicity among HIV-positive women? *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19486.
34. Colbers A, Best B, Schalkwijk S, Wang J, Stek A, Hidalgo Tenorio C, et al. Maraviroc Pharmacokinetics in HIV-1-Infected Pregnant Women. *Clin Infect Dis.* 2015;61(10):1582-9.

35. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(6):394-402.
36. Loannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183(4):539-45.
37. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-80.
38. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P. et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *Jama* 2002; 288(2):189-198.
39. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS* 2008; 22(8):973-981.
40. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H. et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014;28(7):1049-1057.
41. Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, Brophy JC, Bitnun A, Samson L. et al. A national review of vertical HIV transmission. *AIDS*. 2012;26(6):757-763.
42. Townsend CL<sup>1</sup>, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*. 2008 May 11;22(8):973-81
43. Mock PA<sup>1</sup>, Shaffer N, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *AIDS*. 1999 Feb 25;13(3):407-14.
44. Laurent Mandelbrot, Roland Tubiana, Jerome Le Chenadec , et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(11):1715–25).
45. Tubiana R et al. Factors Associated with Mother-to-Child Transmission of HIV-1 Despite a Maternal Viral Load <500 Copies/mL at Delivery: A Case-Control Study Nested in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010;50:585-596
46. Read PJ, Mandalia S, Khan P, et al. When should HAART be initiated in pregnancy to achieve an undetectable HIV viral load by delivery? *AIDS*. 2012;26(9):1095-1103
47. Olalekan A Uthman, Jean B Nachega, Jean Anderson, Steve Kanters, Edward J Mills, Françoise Renaud et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse Pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. [www.thelancet.com/hiv](http://www.thelancet.com/hiv) Vol 4 January 2017.
48. Nóbrega I1, Travassos AG, Haguihara T, Amorim F, Brites C. Short communication: Use of raltegravir in late-presenting HIV-infected pregnant women. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Nov;29(11):1451-4. doi: 10.1089/AID.2013.0059. Epub 2013 Jun 25.
49. -Diego M. Cecchini, Marina G. Martinez, Laura M. Morganti, and Claudia G. Rodriguez. Antiretroviral Therapy Containing Raltegravir to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV in Infected Pregnant Women. *Infect Dis Rep*. 2017 May 31; 9(2): 7017.
50. -Rahangdale L1, Cates J2, Potter J3, Badell ML4, Seidman D5, Miller ES6, Coleman JS7, Lazenby GB8, Levison J9, Short WR10, Yawetz S11, Ciaranello A12, Livingston E13, Duthely L3, Rimawi BH14, Anderson JR7, Stringer EM15; HOPES (HIV OB Pregnancy Education Study) Group. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;214(3):385.e1-7.

## 5. PATOLOGÍA OBSTÉTRICA Y MANEJO INTRAPARTO

Se exponen las recomendaciones específicas complementarias a las generales, comunes a las pacientes no infectadas por el VIH.

### 5.1. Patología obstétrica

#### 5.1.1 Amenaza de parto prematuro (APP)

El parto prematuro (PP) es el que acontece entre las semanas 22 y 36<sup>+6</sup> de gestación, siendo este el factor aislado más importante de mortalidad neonatal y causante del 85% de las complicaciones perinatales. La etiología es multifactorial (edad materna, bajo nivel socioeconómico, mal control gestacional, patología placentaria, factores cérvico vaginales, reproducción asistida, estrés, tabaquismo, consumo de drogas etc.). La prevención de la APP debe enfocarse en procurar eliminar dichos factores desencadenantes, alcanzando un buen control durante la gestación y reduciendo, o eliminando, el consumo de tóxicos.

Parece haber una asociación entre PP e infección por el VIH (18% vs. 9% en controles) relacionada, entre otros factores, con el deterioro del estado inmunológico materno (linfocitos CD4 <500 cel/mm<sup>3</sup>), y con la administración de TAR (1) sobre todo si ésta es instaurada preconcepcional.<sup>(2)</sup> También se ha relacionado el uso de inhibidores de la proteasa (3) aunque no solo se limita a este grupo antirretroviral (4). Dados los claros beneficios maternos y la reducción en la TV perinatal los IP continúan formando parte de los fármacos de elección. La coinfección con VHC también incrementa el riesgo de PP (5) Además, el PP es un factor de riesgo para la transmisión perinatal del virus: Una carga viral (CV) materna <400 c/ml pero en un parto que ocurría antes de las 34 semanas se asoció a un incremento de 8 veces en el riesgo de transmisión respecto al parto a término (6).

El tratamiento principal de la APP en las pacientes con el VIH, al igual que en las pacientes sin el VIH, es hospitalario y se resume en la tabla 6:

**Tabla 6. Tratamiento de la amenaza de parto prematuro (APP)**

Grupo	Indicación	Fármacos
<u>Corticoides</u>	Favorecer la madurez pulmonar en gestaciones ≤34sem+6 sem.	<b>Betametasona</b> Dexametasona
<u>Antibióticos</u>	Profilaxis EGB o tratamiento de	<b>Penicilina</b>

	infección específica.	Ampicilina Clindamicina
<u>Tocolíticos*</u>	Prolongar gestación al menos 48 hs.	<b>Atosibán</b> <b>Nifedipino</b> Ritodrine Indometacina

Fármacos preferentes en negrita

\*Las guías NICE (7) y la SEGO afirman que el atosiban y el nifedipino son los preferibles, ya que tienen una eficacia útero inhibidora parecida.

Si las contracciones uterinas son regulares durante la amenaza de parto prematuro, aunque las modificaciones cervicales sean mínimas, se administrará AZT I.V. (a las mismas dosis que intraparto) junto al tratamiento tocolítico hasta la estabilización del cuadro y, generalmente, hasta un máximo de 24 horas por la posible toxicidad de las dosis altas de AZT.

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

### **Recomendaciones**

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

#### **5.1.2. Rotura prematura de membranas.**

La rotura prematura de membranas (RPM) se define como la rotura de las membranas amnióticas antes del inicio del trabajo de parto.

La RPM pretérmino (RPMP), se asocia con un aumento significativo de la morbi-mortalidad neonatal, debido principalmente a infección prenatal (amnionitis 13-60%),

compresión del cordón umbilical y/o deformidades esqueléticas (debidas al oligohidramnios). El riesgo de complicaciones aumenta con la disminución de la edad gestacional. La presencia de VIH en la madre no debería cambiar el manejo en este subgrupo de pacientes.

Estudios anteriores observaron un incremento en la transmisión materno-fetal del virus cuando la duración de la RPM es superior a 4-6h, especialmente si se acompaña de un trabajo de parto superior a 5h (8). Sin embargo, esta asociación no se encuentra si el TAR es efectivo y la gestante tiene CVP indetectable (9,10).

El tratamiento de la RPM en la gestante seropositiva dependerá de la edad gestacional, de la carga viral materna y del TAR recibido y la posible evidencia de infección aguda (corioamnionitis) según se muestra en la tabla 7:

**Tabla 7. Manejo de la RPM pretérmino según la edad gestacional**

<b>EG</b>	<b>Implicaciones-Recomendaciones</b>	<b>Tratamiento</b>
<b>22 sem</b>	Gran riesgo morbi-mortalidad fetal y morbilidad materna	Observación, tratamiento de complicaciones maternas. Consensuar con padres-neonatología-obstetricia, la conducta a seguir. Valorar IVE si anhidramnios prolongado, malformaciones fetales o si hay que finalizar por interés materno <sup>(1)</sup>
<b>23-27 sem</b>	Tto conservador (riesgo de secuelas graves 61.5% sem 23 y 10% sem 28)  Parto si infección o sospecha de pérdida de bienestar fetal (SPBF). En esta situación la elección de la vía del parto estará en relación con las condiciones obstétricas, Dado el mayor riesgo de TV, en pretérminos puede estar indicada la realización de una cesárea aun con carga viral indetectable. <sup>(4)</sup>	Corticoides y AB <sup>(11)</sup> TAR Administración de tocolisis controvertida

<b>28-33 sem</b> (III)	Tto conservador excepto si amnionitis o SPBF o trabajo de parto. Valorar finalizar la gestación en pacientes no tratadas previamente o CV elevadas. En estas situaciones el parto será mediante cesárea (4).	TAR Corticoides y AB <sup>(IV)</sup> No tocolisis
<b>34 sem</b>	Finalizar gestación según CV y Bishop <sup>(V)</sup> Con TAR y CV baja no hay evidencia de que la cesárea reduzca el riesgo de transmisión	AB? <sup>(VI)</sup> Ver apartado 5.2: Manejo intraparto

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

(II) Existen distintas pautas antibióticas como profilaxis de la corioamnionitis en la RPM pretérmino. A continuación se describen las más comunes:

▪ Ampicilina 2gr IV c/6hrs + Eritromicina 250 mg. IV /6h, durante 48h, seguido de amoxicilina 250 mg oral c/8h + eritromicina 500 mg oral c/8h durante 5 días
▪ Ampicilina 2g IV de bolo inicial y luego 1 g/ 6 horas IV + azitromicina: 500mg/día IV (en dosis unica/día) durante 7 días
▪ Eritromicina 250 mg. oral c/8hrs durante 10 días.
▪ Azitromicina oral 500 mg. 1 <sup>er</sup> día seguido de 250 mg/24 horas durante 6 días.
▪ Ampicilina 1g/6h + gentamicina 80 mg/8h IV durante 5 días (en RPM < 34 sem.).
▪ Amoxicilina-clavulánico 1g/6h (si RPM > 34 sem)
▪ En caso de alergia a la penicilina, se administra clindamicina 900 mg/8hrs o azitromicina: 500 mg/día (en dosis unica/día) - 7 días

(III) En gestaciones de más de 30 semanas se puede considerar finalizar la gestación puesto que las complicaciones derivadas de la prematuridad pueden ser asumibles. Para ello se tendrá en cuenta el curso del embarazo, tiempo de tratamiento antirretroviral durante el embarazo, evolución de la carga viral, cuidados neonatológicos disponibles y deseo de los padres.

(IV) Existe un mayor riesgo de TV en gestaciones pretérmino y la cesárea podría tener un efecto beneficioso, si bien esto no ha sido demostrado en gestaciones bajo tratamiento ARV y con carga viral baja (inferior a 1000 copias). En estas circunstancias es recomendable, en la medida de las posibilidades, consultar con un obstetra con experiencia en la infección materna por VIH pues son varios los factores a tener en cuenta: momento del diagnóstico, trayectoria del tratamiento antirretroviral, etc., además de los aspectos obstétricos: test de Bishop, compromiso feto-materno, co-existencia de otras patologías, etc. En >34 semanas la indicación es parto vaginal si no hay contraindicaciones bajo inducción inmediata como se indica en el texto

(V) En > 34 semanas la indicación es finalizar la gestación. Según el valor de la carga viral plasmática y la puntuación de Bishop se decidirá finalizar el parto mediante **cesárea o inducción. En caso de elegir proceder a la inducción del parto**, esta se realizará de forma inmediata, sin esperar (como suele ser la conducta habitual en las gestantes seronegativas) al inicio del parto espontáneo.

(VI) No está claro el valor de la administración de profilaxis antibiótica durante la inducción del parto vaginal por RPM en gestantes seropositivas, en ausencia de indicación de la misma (colonización por EGB, fiebre intraparto, etc...).

### **5.1.3 Metrorragia del tercer trimestre**

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

En general, se han de administrar corticoides si la gestación es  $\leq 34+6$  semanas. Estas pacientes continuarán con su TAR y se podría utilizar tocolisis, en casos concretos, para disminuir o cesar las contracciones que pueden promover la separación placentaria y el sangrado vaginal.

#### **Manejo:**

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

#### **Recomendaciones**

1. *El manejo de la RPM en la mujer seropositiva se basa, en gran parte, en la edad gestacional. En general sigue las pautas de tratamiento de la gestante sin el VIH, excepto en casos de carga viral elevada donde puede ser necesario finalizar la gestación precozmente (B-III).*
2. *En caso de hemorragia obstétrica puede verse aumentada la transmisión vertical del VIH pero su manejo, en general, sigue las pautas de la población general (B-III).*

## 5.2. Manejo intraparto.

El periodo de mayor riesgo de transmisión vertical del VIH es el momento del parto, siendo los factores de riesgo más importantes la CVP y en las secreciones cérvico-vaginales, el estadio de la enfermedad, la duración de la rotura de membranas y del trabajo de parto, el TAR recibido y la vía del parto (6,11-16). Aunque existe una correlación entre la CVP y en las secreciones cérvico-vaginales, en algunas ocasiones puede ser mayor en el tracto genital, lo que podría explicar, al menos desde un punto de vista teórico, el hecho de que existan casos de transmisión vertical en mujeres con CVP indetectable (6,17).

La forma de parto se debe consensuar entre la mujer, el equipo de ginecología y el de infectología, tras la determinación de la CVP en la semana 36, para valorar los riesgos y ventajas de las distintas modalidades (11, 17). La decisión entre parto vaginal o cesárea en mujeres con CV entre 50 y 1000 copias, se deberá individualizar teniendo en cuenta que especialmente, con CV>400 copias, la conducta a seguir deberá basarse en los antecedentes de adherencia al TAR y la existencia o no de fracasos previos (7).

### Recomendaciones

<b>5.2.1 Recomendaciones sobre la elección de la vía de parto:</b>	
<b>Cesárea electiva (Sem38)</b>	<b>Parto vaginal</b>
CV plasmática materna desconocida (A-II) o > 1000 cop/ml (A-II)	Mujeres en TAR con CVP<50 cop/mL  En mujeres en TAR con CVP entre 50 - 1000 cop/mL se deberá individualizar teniendo en cuenta que especialmente, con CV>400 copias, la conducta a seguir deberá basarse en los antecedentes de adherencia al TAR y la existencia o no de fracasos previos. (A-II)
No TAR o monoterapia con AZT durante el embarazo o pautas antirretrovirales distintas a la triple terapia (A-II) o diagnóstico tardío en la gestación o diagnóstico intraparto	TAR (triple terapia) durante el embarazo (B-II), buen control gestacional y carga viral indetectable(B-III)
Deseo de la paciente, no acepta parto vaginal (C-III)	
Se valorará realizar cesárea si ante necesidad de inducir el parto con prontitud (por RPM o sospecha de sufrimiento fetal, por ejemplo) las circunstancias son desfavorables para un parto vaginal (Si son	Se puede proceder a la conducta habitual obstétrica del parto vaginal (inducción del mismo) si existe indicación para ello y se cumplen las condiciones anteriores. No es imprescindible la existencia de un índice de

<p>otras las indicaciones de la inducción (por ejemplo, ante gestaciones cronológicamente prolongadas), se puede proceder de la forma habitual (maduración cervical previa con prostaglandinas, administración de oxitócicos con bolsa íntegra, etc.) <b>(C-III)</b></p>	<p><b>Bishop favorable (B-III)</b></p>
--	--

### 5.2.2. Recomendaciones respecto a la cesárea electiva

1. Cuando la indicación de la cesárea electiva es la infección por el VIH se debe programar en la semana 38, para evitar tanto el distress respiratorio neonatal (SDR) como que la paciente inicie el trabajo de parto espontáneo. **(B-II)**. Si la cesárea electiva es por indicación obstétrica, exclusivamente (por ejemplo, presentación podálica) se debe programar en la semana 39. **(B-II)**
2. En caso de iniciar trabajo de parto o RPM antes de la fecha en que estaba prevista la cesárea, se puede permitir un parto vaginal si la progresión del parto es rápida y la carga viral materna es <50 cop/mL. En mujeres en TAR con CVP entre 50-1000 cop/mL se deberá individualizar teniendo en cuenta que especialmente, con CV>400 copias, la conducta a seguir deberá basarse en los antecedentes de adherencia al TAR y la existencia o no de fracasos previos. **(A-II)**. En otras circunstancias se ha de realizar una cesárea **(C-III)**.
3. Administrar antibiótico IV profiláctico durante la cesárea **(A-II)**.

### 5.2.3. Recomendaciones respecto al parto por vía vaginal

1. En aquellas pacientes infectadas por el VIH en las que se decida permitir un parto por vía vaginal debemos ser cuidadosos en el manejo, para no incrementar el riesgo de transmisión del virus **(B-III)**.
2. Se permite el uso de oxitocina para acelerar el trabajo de parto **(B-III)**.
3. Si es posible se ha de evitar la ruptura artificial de las membranas **(B-II)**. Si bien, dada la ausencia de aumento de riesgo de TV con la duración de la rotura de las membranas en mujeres con TAR y CV< 1000 copias se puede proceder a la misma si las condiciones del parto lo requieren.

4. Se deben evitar procedimientos invasivos para monitorizar el bienestar fetal como el electrodo interno o la determinación de pH de calota fetal **(B-III)**.
5. La instrumentación del parto (fórceps o ventosa) y la episiotomía se deben realizar en circunstancias seleccionadas **(B-III)**. En el caso de requerir un parto instrumental puede ser preferible el fórceps o espátulas, a la ventosa, por la menor incidencia de erosiones cutáneas en el feto asociadas a los primeros.

#### **5.2.4. Recomendaciones de TAR intraparto**

1. El tratamiento intraparto recomendado por haber demostrado mayor eficacia en la reducción de la tasa de transmisión vertical del virus es AZT IV. **El tratamiento intraparto con AZT por vía intravenosa estará indicado en mujeres con CVP >1000 copias o desconocida en el momento del parto, con independencia del TAR que hubiese llevado previamente la paciente (A-I) y debe ser considerado en mujeres con CV <1000 cop/ml pero detectable en el momento del parto (BIII).**

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

2. **No se debe suspender el TAR oral durante el parto (B-III). En todos los casos debe asegurarse la administración de la pauta habitual de TAR durante todo el parto, también en caso de cesárea programada.**
3. **En pacientes que no han recibido TAR durante el embarazo, o que habiéndolo recibido durante poco tiempo, presentan CVP > 50 cop/ml cerca de la fecha de parto, se debe recomendar además de AZT I.V, la pauta tenofovir+emtricitabina y raltegravir, dado su rápido paso placentario, si bien la experiencia con este abordaje es escasa (C-III).**
4. **En los casos en los que la mujer ya se encuentre de parto y presente una CVP>50 cop/ml se indicará AZT I.V más triple terapia con raltegravir (C-III).**
5. En pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa que presentan hemorragia postparto se debe tratar con prostaglandinas, oxitocina o misoprostol. Debemos evitar el uso de ergóticos (por riesgo a excesiva respuesta vasoconstrictora), en caso necesario se usará la menor dosis y el menor tiempo posible **(C-III)**.

## 5.2.5 Manejo en las distintas situaciones clínicas.

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

- Realización de test rápido del VIH.
  - Si es positivo, iniciar tratamiento IV con zidovudina, idealmente, al menos 2 horas antes del parto y practicar cesárea.
  - Iniciar la administración concomitante de otros antirretrovirales: raltegravir y tenofovir/emtricitabina
- Confirmar la serología del VIH lo antes posible.

### **5.2.5.2 Gestante con infección por el VIH conocida o no, que inicia el control gestacional en el tercer trimestre (36 o más semanas) o cerca del parto, que no ha recibido tratamiento antirretroviral y en la que se desconoce su carga viral y recuento de linfocitos CD4:**

- Se recomienda iniciar tratamiento antirretroviral con RAL+TDF/FTC al tiempo que se solicitan las determinaciones de carga viral y linfocitos CD4 y test de resistencias.
  - Cesárea electiva en la semana 38, bajo tratamiento IV con Zidovudina, que se debe iniciar entre 2 y 3 horas antes de la cirugía y hasta el corte del cordón umbilical.

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

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

### **5.2.5.4 Gestante con infección por el VIH en TAR combinado con carga viral indetectable (< 50 copias) en la semana 36.**

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

- En los casos de gestantes con CV entre 50 y 1000 copias se individualizará la conducta a seguir (Ver punto 5.2.1).

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

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

### **Referencias**

1. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, McIntyre J, Gnanashanmugam D et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med* 2016 Nov 3;375(18):1726-1737.
2. Li N, Sando MM, Spiegelman D, et al. Antiretroviral therapy in relation to birth outcomes among HIV- infected women: a cohort study. *J Infect Dis* 2016; 213:1057–64
3. Mesfin YM, Kibret KT, Tave A. Is protease inhibitors based antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm birth? Systematic review and a meta-analysis. *Reprod Health* 2016;13:30.
4. Chen JY, Ribaudo HJ, Souda S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis* 2012; 206:1695–705
5. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. Huang QT1 et al. *J Viral Hepat.* 2015 Dec;22(12):1033-42
6. *European Collaborative Study Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother –to-child transmission:changing practices in western Europe.* *HIV medicine* 2010; 11: 368-378
7. Preterm labour and birth. Nice guideline (NG25). Nov 2015. Acceso el 17 febrero 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25?unlid=9291036072016213201257>
8. Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V. *Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission.* *Int J Gynecol Obstet*, 2003; 82:17-23.
9. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, et al. *Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy.* *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:482.e1-5.
10. Peters H, Byrne L, De RUIter A, Francis K, Harding K, Taylor GP, Tookey PA, Townsend CL. *Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study.* *BJOG* 2016 May;123(6):975-81
11. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, et al. *Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy.* *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:482.e1-5.
12. Boer K, Nellen JF, Patel D, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 2007; 114:148-155.
13. Liao C, Golden William C, Anderson JR, Coleman JS. Missed opportunities for repeat HIV testing in pregnancy: implications for elimination of Mother-to-Child Transmission in the United States *AIDS Patient Care and STDs.* January 2017, 31(1): 20-26. doi:10.1089/apc.2016.0204.

14. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis*. 2013;57(6):903-914.
15. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis*. 2001;183(4):539-545
16. Peters H, Byrne L, De Ruiter A, et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG* 2016; 123(6):975-81. doi: 10.1111/1471-0528.13442
17. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2017. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.

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

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

Por otro lado, se ha de prestar especial cuidado a la atención de la infección por el VIH, así como a los aspectos sociales, psicológicos y de continuidad del control médico, tanto ginecológico como inmunológico; considerándose como una oportunidad para revisar y optimizar la atención sanitaria en estas pacientes (5).

### 6.1. Control del puerperio

#### 6.1.1. Medidas generales.

En el control del puerperio podemos diferenciar, por una parte, los cuidados generales que se facilitan a todas las pacientes, independientemente de su estado

serológico y que se recogen en los protocolos antes comentados (1) y las medidas de control de la infección por el VIH. En el primer caso tendríamos, por ejemplo: vigilancia del sangrado genital y de la involución uterina, constantes vitales, cuidado de la herida, etc.

Además, en la gestante seropositiva se recomienda:

1. Control analítico: hemograma y bioquímica con perfil hepático. Por el mayor riesgo de anemia y alteraciones metabólicas en estas pacientes. En la práctica clínica habitual no se obtienen determinaciones analíticas de forma generalizada en la población de puérperas sanas.
2. Valorar la administración de profilaxis antitrombótica. Se ha observado un aumento de las complicaciones tromboticas en la infección por el VIH y también en el periodo postparto (5) estando su incidencia aumentada hasta tres meses después del parto. Aunque en algunos centros se administra profilaxis de forma amplia en la población general, sobre todo en el caso de parto mediante cesárea, esta medida ha de ser individualizada. Por ello, en las puérperas con infección por el VIH se recomienda valorar dicha opción.
3. Proceder a la inhibición de la lactancia materna por la contraindicación de la misma en la infección por el VIH.

### **6.1.2. Control de la infección por el VIH**

En este apartado podemos diferenciar, claramente, dos poblaciones de pacientes. Por un lado, aquellas mujeres con un buen control de la infección por el VIH durante el embarazo y parto. En ellas, no es imprescindible realizar una evaluación inmunológica y virológica de forma inmediata en el puerperio, toda vez que se hayan seguido los protocolos de vigilancia analítica durante el embarazo. Sí es muy importante asegurar la continuidad de la atención a la infección por el VIH como se comentará más adelante. El segundo grupo de pacientes es el compuesto por las mujeres diagnosticadas al final del embarazo, durante el parto, o en el postparto inmediato. En ellas ha de realizarse una evaluación completa para lo cual es imprescindible la interconsulta con el infectólogo.

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

El periodo postparto ofrece una oportunidad excelente para revisar y optimizar los cuidados que recibe la paciente (5). Es importante una atención multidisciplinar coordinada que incluya especialistas en ginecología, infectología y pediatría, así como a los servicios sociales.

#### **6.1.3.1. Control ginecológico**

Dentro del control ginecológico se recomiendan determinadas medidas: revisar el cribado de la patología cervical conforme a los protocolos establecidos de seguimiento de la misma (6) y la discusión de las prácticas sexuales seguras y las opciones anticonceptivas. Con el objetivo adicional de evitar la transmisión del VIH a sus parejas, así como la adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual, se recomienda la adopción de un método dual (asociación de un método de barrera). Otros métodos, como el dispositivo intrauterino (7) o los implantes (8) o los inyectables hormonales también son opciones válidas. Para estos objetivos es importante asegurar el control ginecológico posterior al alta de la paciente

#### **6.1.3.2. Atención social**

Respecto a los sistemas de atención social, han de adaptarse a las necesidades individuales de cada mujer. Idealmente, el soporte social comenzaría antes del embarazo y continuaría durante el mismo y en el periodo postparto. Asimismo, se ha visto que el apoyo por parte de la pareja (9) es esencial tanto para la madre como para el hijo y, en lo posible, se debe fomentar el mismo.

#### **6.1.3.3. Depresión puerperal**

La depresión perinatal es el trastorno depresivo, mayor o menor, que aparece durante la gestación, o en el primer año tras el parto. Se trata de una patología altamente prevalente, pudiendo oscilar ésta entre el 5 y el 25%, pero por lo general, infradiagnosticada, careciéndose asimismo de estudio fiables sobre su impacto real (10). En su aparición se consideran importantes los antecedentes (psicológicos, psiquiátricos) o los factores de riesgo (por ejemplo, mujeres inmigrantes en las cuales son más probables los síntomas de desarraigo, mujeres con falta de apoyo familiar/de su pareja) durante el embarazo.

La depresión es uno de los principales trastornos psiquiátricos en la población infectada por el VIH, situándose su prevalencia media en el 37%, cifra de dos a tres veces

superior de la encontrada en la población general (11). Aunque los datos son escasos, las madres con infección por el VIH también podrían presentar mayor incidencia de síntomas depresivos, así como situaciones estresantes que favorecerían el desarrollo de trastornos del estado de ánimo o estrés (12). Aunque no se ha establecido el protocolo de cribado de la depresión perinatal en la población general, existen datos que muestran su utilidad en el periodo postparto precoz y, sobre todo, a las 6-8 semanas postparto. En la actualidad existen proyectos para su incorporación de forma precoz, mediante la realización del test de Edimburgo, (Anexo 1). Este test consta de 10 preguntas, cada una puntuable de 0 a 3. Se considera como posible caso una puntuación superior a 12 en mujeres sin antecedentes de depresión, o superior a 10 en mujeres con antecedentes, o cualquier respuesta distinta de 0 en la pregunta 10 (ideación suicida). Los posibles casos han de ser derivados a los servicios de Salud Mental para una evaluación con mayor profundidad. Es muy importante tener en cuenta la existencia de un número elevado de falsos positivos al realizar el test de Edimburgo en el periodo postparto precoz, por el fenómeno conocido como “disforia prenatal” o “baby blues”, un tipo de reacción de adaptación con sintomatología pseudodepresiva o sensación de tristeza, que se soluciona espontáneamente en 1-3 semanas. En este contexto hay que prestar una especial atención a los antecedentes y factores de riesgo antes de catalogar un caso como posible depresión puerperal como se ha mencionado anteriormente.

## **6.2. Continuidad del control de la infección por el VIH**

Como se ha comentado previamente, es importante asegurar el control posterior al parto de la infección por el VIH tanto en las pacientes con diagnóstico previo al embarazo como aquellas de diagnóstico tardío mediante la interconsulta con el infectólogo.

### **Recomendaciones**

- 1. El control del puerperio en la gestante seropositiva seguirá las pautas establecidas en la población general recomendándose la realización de una analítica (hemograma y bioquímica sanguínea) y valorando la administración de profilaxis antitrombótica. (B-III).*
- 2. En la puérpera con infección por el VIH se debe asegurar que el cribado de la enfermedad cervical se ha realizado correctamente y se valorará remitir a la paciente a una consulta de seguimiento de patología cervicovaginal y de prevención*

del cáncer genital. El postparto es un periodo importante para discutir las prácticas sexuales seguras y las opciones anticonceptivas **para lo que la paciente será remitida al control ginecológico. (A-III).**

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

## Referencias

1. Puerperio normal y patológico. *Protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)*. Disponible en: [http://www.prosego.com/docs/protocolos/PDF\\_Protocolo\\_puerperio.pdf](http://www.prosego.com/docs/protocolos/PDF_Protocolo_puerperio.pdf)
2. Louis J, Landon MB, Gersnoviez RJ, Leveno KJ, Spong CY, Rouse DJ et al. *Perioperative morbidity and mortality among human immunodeficiency virus infected women undergoing cesarean delivery*. *Obstet Gynecol* 2007; 110 (2 Pt 1): 385-90.
3. Ferrero S, Bentivoglio G. *Post-operative complications after caesarean section in HIV-infected women*. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 268: 268-73.
4. Louis J, Buhari MA, Allen D, Gonik B, Jones TB. *Postpartum morbidity associated with advanced HIV disease*. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006; 2006: 79512.
5. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2017 Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.
6. Keller MJ. Screening for Human Papillomavirus–Associated Cervical Disease in HIV-Infected Women. *Top Antivir Med*. 2015;23(4):142-145
7. Quinn SM, Schreiber CM. *IUD use in HIV-positive women*. *Contraception* 2011; 83: 99-101.
8. Dhont N, Ndayisaba GF, Peltier CA, Nzabonimpa A, Temmerman M, van de Wijgert J. *Improved access increases postpartum uptake of contraceptive implants among HIV-positive women in Rwanda*. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2009; 14: 420-5.
9. Maman S, Moodley D, Groves AK. *Defining male support during and after pregnancy from the perspective of HIV-positive and HIV-negative women in Durban, South Africa*. *J Midwifery Womens Health*. 2011; 56: 325-31.
10. Mann R, Gilbody S, Adamson J. *Prevalence and incidence of postnatal depression: what can systematic reviews tell us?* *Arch Womens Ment Health*. 2010; 13: 295-305.
11. Wolff C, Alvarado R, Wolff M. *Prevalencia, factores de riesgo y manejo de la depresión en pacientes con infección por VIH: Revisión de la literatura*. *Rev Chil Infect* 2010; 27 (1): 65-74.
12. Chibanda D, Mangezi W, Tshimanga M, Woelk G, Rusakaniko S, Stranix-Chibanda L et al. *Postnatal depression by HIV status among women in Zimbabwe*. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 2071-7.

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

### 7.1. Esquema diagnóstico

En el menor de 18 meses, la detección de anticuerpos no es siempre indicativa de infección pues pueden ser de transferencia materna. Por ello, para el diagnóstico precoz, se utilizarán test virológicos como son la PCR DNA VIH que demuestra secuencias del virus integrado y la PCR RNA VIH que detecta ARN viral libre en plasma, siendo esta técnica la más disponible en la mayoría de los centros. La sensibilidad de ambas aumenta con la edad siendo inferior al 50% durante la 1ª semana de vida, aumentando a partir de la 3ª semana de vida y alcanzando > 90-100% a partir de los 2-3 meses en ausencia de lactancia materna. Las dos tienen alta especificidad. Con respecto a las mismas han de tenerse presente varios aspectos:

1. Que en el caso de que el neonato reciba profilaxis antirretroviral con bi o triple terapia la sensibilidad de las dos PCR: DNA/RNA y en especial la de RNA puede ser menor. Por todo ello, es importante repetir las pruebas a las 2 semanas de haber suspendido la profilaxis (en torno a las 6 semanas de vida) y posteriormente, a las 12 semanas.
2. Es importante disponer de al menos 1 ml de plasma, lo que a veces es complicado en el caso de los neonatos, pues de no ser así la sensibilidad desciende (especialmente de la PCR RNA).
3. Se deben utilizar en el niño, *primers* que hayan sido capaces de detectar el virus materno para evitar falsos negativos en el caso de subtipos virales distintos del B, sobre todo con técnicas de PCR RNA (por ejemplo en el caso de los hijos de madres de origen asiático o africano con subtipos no-B de VIH, particularmente los casos del grupo O). En este caso es pues importante elegir un test comercial de PCR RNA adecuado al mismo para evitar falsos negativos (se recomienda comentarlo con el microbiólogo en caso de dudas) (1, 2, 3,4).
4. El esquema que se recomienda para el diagnóstico de la infección en recién nacido hijo de madre VIH (Tabla 8) es:
  - Detección de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón por posible falso positivo). Si en este momento las pruebas virológicas son positivas indicaría que ha existido una infección intraútero. Estas

deben repetirse 2 semanas después de suspender la profilaxis y a los 4 meses. En casos de alto riesgo de TV puede realizarse una determinación extra entre los 15-21 días de vida.

- Si se obtiene un resultado positivo de alguna de estas técnicas, deben repetirse en una muestra diferente de sangre para confirmar la infección y descartar un falso positivo. Se considera que existe infección en un niño < 18 meses si presenta al menos 2 PCR de RNA y/o DNA de VIH positivas en determinaciones de sangre diferentes (3-6).
- En la actualidad, se puede descartar con bastante fiabilidad la infección a los 4 meses, si tiene al menos dos PCR de RNA y/o DNA de VIH negativas en determinaciones de sangre diferente, obtenidas una por encima de las 6-8 semanas de vida (ya sin tratamiento antirretroviral) y otra obtenida  $\geq 3-4$  meses (3-6). No obstante, todavía se sigue recomendando confirmar la serorreversión de los anticuerpos maternos por el hecho de detectar transmisiones inadvertidas por premasticación, lactancia materna encubierta y por si se hubieran utilizados *primers* no capaces del cuantificar/detectar el subtipo viral en el caso de subtipos no B y esto haya pasado inadvertido.
- En el caso de hijos de madre con infección por VIH-2 (madres de zona endémica con ELISA positivo y WB para VIH-1 indeterminado en las que se confirma infección por VIH-2), se ha de seguir el mismo esquema diagnóstico pero se usarán PCR específicas para VIH-2.

**Tabla 8. Diagnóstico de la infección VIH en los <18 meses**

Edad	Actuación	Comentarios
<b>0-48 hs. vida</b>	Iniciar profilaxis antirretroviral. Solicitar PCR RNA/DNA VIH en las 1 <sup>as</sup> 48hs.	Si negativa repetir a las 6 semanas de vida.  Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección intraútero y/o descartar falso positivo.  Considerar realizar CMV en orina o en saliva en la primera semana de vida para descartar infección congénita por CMV*.
<b>6 sem. de vida</b>	Solicitar PCR RNA/DNA VIH.	Si negativa repetir a los 4 meses de vida.

Edad	Actuación	Comentarios
	Interrumpir profilaxis a las 4s de vida	Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo.
<b>4 m de vida</b>	Solicitar PCR RNA/DNA VIH	Si negativa: Infección prácticamente descartada. Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo.
<b>12-18 m</b>	ELISA	Comprobar desaparición de anticuerpos frente a VIH. Edad media de serorreversión: 13,9 meses (en torno a 12 meses), pero pueden permanecer positivos en algunos niños hasta aproximadamente 18 meses.

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

\*La transmisión vertical de la infección por CMV es más frecuente en madres VIH, y de ahí la consideración de realizar cribado de CMV congénito en esta población.

Si alto riesgo de TV, se puede repetir la PCR RNA/DNA entre los 15-21 días de vida.

### **Recomendaciones**

1. *Se recomienda la determinación de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón). (B-I)*

2. *Se recomienda repetir la determinación de RNA y/o DNA viral a las dos semanas de haber suspendido la profilaxis antirretroviral y a los  $\geq 3-4$  meses. (A-II)*

### **7.2. Profilaxis antirretroviral en el periodo neonatal**

El régimen de profilaxis antirretroviral a administrar al neonato viene determinado por el riesgo teórico de transmisión vertical de la infección VIH que exista, el cual depende, fundamentalmente, de que la embarazada reciba o no TAR y de la carga viral de la madre en el parto. Así, el riesgo actual de TV es menor del 1% si la madre recibe TAR y tiene carga viral < 50 copias/ml en el momento del parto. Aunque no existe un dintel específico para TV, se ha estimado en estudios de cohortes que en madres con TAR el riesgo de TV fue del 0.05-0.3% si la carga viral era <50 copias/ml, del 1.1-1.5% ante viremias entre 50-399 copias/ml y del 2.8-4.1% cuando la carga era >400 copias/ml (7).

Aunque la carga viral plasmática es el factor de riesgo más importante, existen otros factores de riesgo, entre los que se incluyen la prematuridad, el tipo de parto, tiempo de

bolsa rota, la coexistencia de otras infecciones de transmisión sexual, sangrado importante durante el parto y la situación clínica de la madre.

Con respecto al momento de la administración de la profilaxis, esta debe iniciarse lo antes posible, especialmente, si la madre no recibe TAR. Aunque no se conoce el momento óptimo, se recomienda empezar en las primeras 4-6 horas de vida, siendo muy limitado el valor de la misma a partir de las 72 hs. como se infiere de los resultados derivados de estudios en animales y de datos de estudios observacionales en niños (8).

### **7.2.1 Tipos de regímenes en función del riesgo de TV:**

El estudio NICHD-HPTN 040/P1043, en el que se incluyeron 1735 niños alimentados con lactancia artificial y cuyas madres no habían recibido profilaxis antirretroviral durante el embarazo o parto, demostró que la administración de biterapia ( AZT 6 semanas + 3 dosis de nevirapina en la primera semana) o triple terapia ( AZT+3TC+nelfinavir 6 semanas) fue claramente más eficaz para reducir la tasa de TV intraparto de VIH al niño que la monoterapia con AZT 6 semanas (TV: 2.2%, 2.5% y 4.9%, respectivamente ,p 0.046). Los efectos adversos más comunes fueron anemia y neutropenia, siendo esta última más común en el brazo de triple terapia (27.5% vs 15% p= 0.0001) (9). En este estudio se demuestra que en aquellos casos en los que la madre no haya recibido tratamiento durante el embarazo y parto, no debería darse solo monoterapia con AZT al neonato, si bien, no consiguen detectar diferencias significativas entre la triple y la biterapia (ha de tenerse en cuenta que en la triple terapia se usó NFV). Por otro lado, en los últimos años ha habido un claro incremento en el uso de triple terapia en muchos países como Reino Unido, Irlanda o Canadá y España en casos de alto riesgo de TV (10,11). Por tanto, los hijos de madres con TAR sin factores de riesgo y carga viral < 50 copias /ml podrán recibir monoterapia con AZT durante 4 semanas como profilaxis frente a la infección VIH. En el resto de los casos deberá valorarse triple terapia con AZT, 3TC y NVP.

La profilaxis antirretroviral consistirá en:

- **1.- Monoterapia con AZT en el caso de** hijos de madres con infección VIH que hayan recibido TAR durante el embarazo, tengan carga viral < 50 copias/ml en el parto y no presenten otros factores de riesgo.
- **2.-Triple terapia:** Debe ofrecerse triple terapia en el caso de:
  - 1.- Madre sin TAR en el embarazo, haya recibido o no profilaxis en el parto.

2.- Madre diagnosticada tarde en el embarazo con poco tiempo de TAR ( $\geq 28$  semanas) y con carga viral  $>50$  copias/ml en el parto.

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

4.-Niño hijo de madre VIH que ha sido diagnosticada tras el parto (fallo de detección) o cuya madre se detecta positiva en el parto o en las primeras 72 horas.

5.-Madre con riesgo de infección VIH hasta confirmarse la serología para VIH. Así, en caso de ELISA o test rápido positivo se debe iniciar profilaxis con triple terapia en el recién nacido en espera del Western Blot materno u otra prueba confirmatoria, pudiendo suspenderse la profilaxis si se tratase de un falso positivo en la madre.

Si los padres se negaran a instaurar profilaxis en el neonato, debe comunicarse al juez de guardia con el objeto de obtener la autorización para poder iniciar la misma tan pronto como sea posible

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

#### **7.2.1.1 Datos de seguridad y eficacia de los ARV en el periodo neonatal**

(ver posología y pautas en Tabla 9):

Con respecto al uso de otras drogas en el periodo neonatal, no hay datos de la mayoría de ellas. Se muestran los datos que hay hasta la fecha de los más utilizados en el neonato.

**NVP:** en el estudio HTPN 046 para la prevención de la TV durante la lactancia se estableció que las dosis utilizadas profilaxis son suficientes con alcanzar concentraciones entre 100-1000 ng/ml necesarias para este fin. De forma complementaria, se están publicando nuevos estudios en los que usan dosis mayores de nevirapina en neonatos de alto riesgo en combinación con AZT y 3TC para alcanzar rangos terapéuticos ( $>3000$  ng/ml). En ellos se siguen las directrices del IMPACT 1115 (12) que explora la adecuación de estas dosis de NVP (6mg/kg/12hs. 4semanas seguidas de  $200 \text{ mg/m}^2/12 \text{ h}$ ) con dos análogos en niños a término con alto riesgo de infección intraútero o hijos de madre que no han recibido TAR durante la gestación (13). En las guías americanas algunos expertos recomiendan ya el uso de estas dosis de nevirapina en niños a término con alto riesgo de TV del virus o en aquellos con PCR DNA/RNA positiva ya a las 48 horas de vida (2).

En otro segundo estudio explora dosis de tratamiento de  $150 \text{ mg/m}^2$  cada 24 horas las

primeras 2 semanas, incrementándose a cada 12 hs. en la siguiente. En este último, la tolerancia fue relativamente buena si bien se describe toxicidad hematológica y algún caso de rash o hiperlactacidemia, leves o moderados que revierten a los 2-6 meses. Cabe destacar que la NVP fue bien tolerada en pretérminos > 34 semanas. Sin embargo, en menores de 34 semanas hubo con más frecuencia rangos supraterapéuticos, por lo que hoy por hoy los datos siguen siendo insuficientes en este grupo de edad (14).

**Raltegravir (RAL):** hay presentación pediátrica. No está aprobada en < de 4 semanas o < 3 kg de peso. Cruza muy bien la placenta. En el caso de administración a la madre al menos 3 h. antes del parto se han detectado niveles iguales o mayores en el neonato que se incrementaron en el 50% de ellos tras el parto, sin dosis extra al recién nacido y se mantuvieron en la mayoría por encima del IC95 durante las primeras 36 hs. En algunos casos se detectó el fármaco hasta la semana 4, por lo que esta estrategia podría tener valor en la prevención. Aunque teóricamente podría aumentar la bilirrubina indirecta en el neonato (a partir de estudios en animales) parece que para ello se necesitarían niveles muy elevados, si bien ha de tenerse en cuenta que este riesgo es mayor en pretérminos. Teniendo en cuenta estos datos parece que la adición de RAL a la madre en el parto en escenarios de alto riesgo sin control de la carga viral puede tener un valor preventivo añadido en el niño, si bien, son estrategias aún en estudio y se precisan más datos de seguridad y eficacia especialmente en el prematuro (15).

Respecto a su uso en neonatos del estudio IMPAACT P 1110 se están explorando dosis en neonatos > 37 semanas y de > 2 kg no expuestos a RAL en el embarazo/parto y sin tratamiento concomitante con fármacos no permitidos como fenitoína, fenobarbital, rifampicina de 1.5 mg/kg/día desde las 48 hs. de vida hasta los 7 días, seguidos de 3 mg/kg/12 hs. entre 8 y 28 días y 6 mg/kg/12 hs. a partir de las 4 semanas de vida, con buenos datos de seguridad y eficacia hasta la fecha, si bien, todavía sigue en curso (16). Por tanto, aunque todavía hacen falta más datos de seguridad y eficacia, hasta la fecha los estudios sugieren que RAL pudiera considerarse como profilaxis en el recién nacido a término de alto riesgo en el caso de madres con resistencia a varios antirretrovirales que no están recibiendo RAL en la gestación o parto, siendo quizás prudente también evitarlo en madres que hayan recibido ATV/r por su implicación en la hiperbilirrubinemia, si bien, no hay datos al respecto.

No obstante, siempre que se plantee su uso en niños que presentan alto riesgo de TV, dado que los datos son insuficientes hasta la fecha siempre se debe solicitar el apoyo

de expertos, la monitorización ha de ser exhaustiva y de debería solicitar farmacocinética si existe esta posibilidad.

**LPV/ ritonavir:** se han descrito casos de toxicidad sobre todo en pretérminos (bloqueo cardiaco, insuficiencia suprarrenal, aumento de la 17 OH progesterona, etc, por lo que se recomienda no utilizar lopinavir/ritonavir como profilaxis de TV de VIH en el neonato (concretamente, hasta alcanzar las 42 semanas de edad gestacional y a partir de los 14 días de vida como refiere la FDA) (17). Recientemente, se ha publicado un estudio (ANRS 121734) para la prevención de TV durante la lactancia en los que se randomizaron 1273 lactantes a recibir LPV/r o AZT siendo estos mayores de 7 días y 2 kg de peso, siendo la toxicidad similar en ambos grupos: 251 niños (51%) tuvo un evento grado 3–4 en el grupo de LPV vs. 246 (50%) en el de 3TC. Los eventos más comunes fueron anemia (n=214; 17%), neutropenia (n=138; 11%), malaria (n=24; 2%), hiponatremia (n=22; 2%) y neumonía (n=20; 2%). Aunque el porcentaje es elevado ha de tenerse en cuenta que es un estudio que se desarrolla en África y algunos eventos pueden no ser debido al tratamiento en sí (18). Este estudio aporta pues más datos acerca del uso de LPV en el neonato < 14 días, si bien todavía son insuficientes y el estudio de seguridad en este rango de edad sigue en marcha.

### 7.2.1.2. Situaciones especiales

Solo en casos muy especiales y tras la discusión con expertos, por ejemplo en **caso de multirresistencia** podrían valorarse otras pautas, siendo necesaria en estos casos una monitorización exhaustiva ya que ha de tenerse presente que los datos de seguridad y eficacia, son hasta la fecha insuficientes. En este último caso, si la madre presenta fracaso virológico debería solicitarse lo antes posible un test de resistencia. Hasta tener dichos resultados se debe comenzar AZT +3TC+NVP en las primeras horas de vida del niño. En hijos de madres con TAR y carga viral indetectable y por tanto bajo riesgo de TV, aunque el virus materno presente resistencia a AZT la mayoría de las guías todavía recomiendan el uso de la misma en el neonato durante 4 semanas ya que las cepas sensibles a AZT parecen transmitirse con más facilidad. Debe tenerse presente que todavía no se sabe si las **pautas personalizadas son** más eficaces que la estándar. Por otro lado, parece que la transmisión vertical de las cepas resistentes podría ser menor, si bien, en ambas situaciones esta puede producirse y se han descrito casos de TV de virus con resistencia a antirretrovirales (19,20).

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

Por último, respecto al **prematureo** todavía existen pocos datos en cuanto al uso de ARV en el prematureo especialmente en el < 34 semanas con excepción del AZT cuyas dosis están descritas. Por ello, en caso de pretérminos <34 semanas con alto riesgo de TV se recomienda el uso de AZT durante 4 semanas valorando la adición de una dosis de 200mg de NVP a la madre (si esta no recibe tratamiento con no análogos) al menos 2 horas antes del parto para facilitar el paso transplacentario. Nunca debe usarse en monoterapia y siempre debe cuidarse el régimen posterior para evitar la aparición de resistencias. (3, 21) También podría administrarse NVP en dosis única el neonato pretérmino < 34 sem. al nacimiento si no hubo tiempo de dárselo a la madre. En este caso en función de estudios previos la dosis recomendada es de 2 mg/kg (22). No se han reportado casos de toxicidad con dosis única de nevirapina.

En niños a término no se recomienda administrar dosis única de NVP durante el parto ya que la terapia combinada neonatal *per sé* supone ya un descenso del 50% en la TV (9).

### **Recomendaciones**

1. *Los hijos de madres que hayan recibido TAR alcanzando carga viral < 50 copias/ml en el parto y sin otros factores de riesgo recibirán monoterapia con AZT durante 4 semanas. (A-I).*
2. *En aquellos casos en los que exista un riesgo importante de TV de VIH debe iniciarse triple terapia, sobre todo, en madres sin TAR durante el embarazo y parto y/o carga viral > 50 copias/ml a pesar del recibirlo. (A-I).*
3. *En el caso de niños pretérminos, especialmente <34 sem., se recomienda solo el uso de AZT durante 4 semanas. (A-II). En estos casos, puede considerarse la administración de una dosis única de nevirapina a la madre en el parto o si es posible al niño en las primeras horas de vida en situaciones de alto riesgo (B-III).*
4. *En casos de multirresistencia, ha de solicitarse la opinión de expertos pues todavía hay datos insuficientes sobre seguridad y eficacia de pautas alternativas y en caso de ser necesarias se precisa una monitorización exhaustiva. (C-III).*

**Tabla 9. Dosificación de los antirretrovirales usados para la prevención de la infección VIH en el hijo nacido de madre con infección VIH (2).**

Antirretroviral	Dosificación	Efectos 2º y monitorización
<p><b>AZT: Zidovudina</b> (1cc= 10mg):</p>	<p><b>RN a término o 35 semanas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <u>Oral*</u>: 4 mg/kg/12 hs. oral (AZT: 0,4 cc/kg/12 hs) Ejemplos: 2-3kg:1ml                   3-4kg:1.5ml                   4-5kg:2 ml</li> <li>➤ <u>IV</u>: 1.5 mg/kg/6h o 3mg/kg/12 hs.</li> <li>➤ Iniciar en las primeras 4-6 horas de vida</li> <li>➤ Administrar 4 semanas, pasando a oral en cuanto sea posible (recordar dosis oral es mayor*)</li> </ul> <p><b>Entre 30 y 34 semanas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <u>Oral</u>: 2 mg/kg/12 horas, oral (AZT oral: 0,2 cc/kg/12 horas) durante las primeras 2 semanas, luego de 3mg/kg/12 horas, oral (AZT oral: 0,3 cc/kg/ 12 hs) hasta las 4 semanas de vida.</li> <li>➤ (Si I.V: usar 2/3 de la dosis oral=1.5mg/kg/12 horas y 2.3mg/ kg/ 12 horas).</li> </ul> <p><b>En &lt; 30 semanas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <u>Oral</u>: 2 mg/kg/ 12 hs, oral (AZT oral: 0,2 cc/kg/12 hs) durante 4 semanas. Si I.V: 2/3 de la dosis oral.</li> </ul> <p><i>En el caso de infección por VIH-2: AZT durante 4 semanas</i></p>	<p>Anemia macrocítica (reversible al suspender), Neutropenia</p>
<p><b>3TC=Lamivudina</b> (1cc=10mg)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <u>Oral</u>: 2 mg/kg/12 hs (Lamivudina 0,2 cc/kg/12 hs).</li> <li>➤ Inicio en las primeras 12 hs de vida (se puede dar a la vez que se inicia la AZT)</li> <li>➤ Mantener 4 semanas.</li> <li>➤ No existe preparado I.V. Las dosis en el</li> </ul>	<p>Anemia, neutropenia, síntomas gastrointestinales.</p>

	prematuro no han sido establecidas.	
<b>NVP=Nevirapina</b> (1cc=10mg)	<p><b><u>Pauta 1*:NVP diaria durante 15 días (3):</u></b>  <u>Oral:</u> 2 mg/kg/día (1 vez al día) (NVP: 0,2 cc /kg/24 hs) durante la primera semana de vida.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Subir a 4 mg/k/día (cada 24 hs: 1 vez al día) (NVP: 0,4 cc /kg/24 hs) durante la segunda semana de vida.</li> </ul> <p><b><u>Pauta 2: NVP en pauta de 3 días (9)</u></b>  <b>1ª dosis</b> dentro de las 1<sup>as</sup> 48 hs de vida</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>2ª dosis</b> 48 hs tras la primera dosis</li> <li>➤ <b>3ª dosis</b> 96 hs tras la segunda dosis</li> <li>➤ Dosis de NVP en esta pauta: 12 mg oral en una sola dosis si peso del recién nacido es &gt;2 kg y 8 mg oral en una sola dosis si peso del recién nacido es 1.5-2 kg (4mg/kg/dosis) .Luego suspender.</li> <li>➤ Se administrará durante las primeras 12 hs de vida.</li> <li>➤ No existe preparado I.V. Las dosis en el prematuro no han sido del todo establecidas, especialmente en el &lt;34s</li> </ul> <p><b>**</b></p> <p><b><u>Pauta 3: Estudio IMPACCT 1115 ***</u></b>  <b>Dosis: 6 mg/kg/12 hs durante las primeras 4 semanas de vida</b>  <b>Después: 200 mg/m<sup>2</sup>/12 hs</b></p> <p><b><u>Pauta Estudio IMPACCT 1110 en</u></b></p>	<p><b><u>*Pauta 1:</u></b> si la madre ha recibido NVP durante el embarazo o al menos más de tres días antes del parto, iniciar NVP en el neonato a las 48 hs de vida a 4 mg/Kg/día puesto que este fármaco tiene un efecto inductor sobre el hígado y atraviesa muy bien la placenta.  Vigilar hipertransaminemia, neutropenia,rash</p> <p><b>**En &lt;34semanas y/o &lt; 2 kg</b> administrar solo dosis única de 2 mg/kg al nacimiento si no dio tiempo a administrárselo a la madre 2-3 hs antes del parto.</p> <p><b>*** (Estudio de dosis de NVP en el neonato a término con alto riesgo de TV o PCR DNA/RNA + a las 48 hs de vida).</b> Todavía en marcha por lo que requiere consulta con expertos y monitorización exhaustiva.</p> <p>Estudio en marcha todavía.</p>
<b>RAL:</b> <b>Raltegravir:</b>		

<b>ISENTRESS 100</b> mg granulado para suspensión oral (Cada sobre contiene 100 mg de raltegravir (potásico) para suspensión oral (precisa reconstrucción, importante revisar ficha técnica) <sup>1</sup> .	neonatos > 37 semanas y de > 2kg no expuestos a RAL en el embarazo/parto <sup>a</sup> .  Nacimiento <sup>b</sup> - hasta 7 <sup>o</sup> día :1.5 mg/ kg/ día 8 <sup>o</sup> y 28 días :3 mg/kg/12 hs >4 semanas: 6 mg/kg/12h	Requiere consulta con expertos y monitorización exhaustiva. Comprobar interacciones o incompatibilidades con otros medicamentos y que el neonato no presenta ictericia para fototerapia.
--	---	---

<sup>a</sup> No hay datos de dosificación en pretérminos (<37 semanas) o en < 2000 gramos.

<sup>b</sup> Si la madre recibió RAL 2-24h antes del parto la dosis al neonato debe demorarse hasta las 24-48h de vida ya que existe paso transplacentario).

### 7.3. Comorbilidades en el recién nacido hijo de madre con el VIH

La patología neonatal más frecuente en los recién nacidos hijos de madres infectadas por el VIH ha ido variando a lo largo de los años. Actualmente la mayoría de gestantes realizan un adecuado control de la gestación y presentan menos comorbilidades de las comunicadas en los primeros años de la epidemia. Sin embargo, existen distintas patologías que son más frecuentes en estos recién nacidos (23):

- Coinfecciones maternas susceptibles de ser transmitidas al niño durante el embarazo y/o el parto (Tabla 10); en la mayoría de los casos, el manejo pediátrico no es distinto del de la población general.
- Morbilidad asociada al hijo de madre con diabetes gestacional (24).
- Prematuridad. Complicación perinatal más frecuente en las gestantes que reciben TAR.
- Restricción del crecimiento intrauterino. Más frecuente en gestantes de edad avanzada, con complicaciones obstétricas, toxicomanías y en algunas infecciones congénitas.
- Malformaciones. No se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones en los niños expuestos a TAR, tampoco con efavirenz. Se recomienda incluir de forma

prospectiva y anónima a toda gestante que reciba TAR en el Antiretroviral Pregnancy Registry ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com)).

- Exposición gestacional a tóxicos: síndrome de abstinencia (heroína, cannabis, metadona y barbitúricos) o alteraciones neuroconductuales (cocaína).

### **Recomendación**

1. Se recomienda el cribado en el recién nacido de madre con infección VIH, de otras infecciones maternas susceptibles de ser transmitidas por vía vertical y otras patologías neonatales, tales como la prematuridad o el síndrome de abstinencia, (A-II).

**Tabla 10. Infecciones maternas que muestran mayor incidencia y mayor riesgo de transmisión vertical en la gestante con co-infección VIH.**

• Herpes simple genital.	• Virus de la hepatitis C.
• Citomegalovirus.	• Virus de la hepatitis B.
• Lúes.	• Virus del papiloma humano.
• Toxoplasma.	• Enfermedad de Chagas ( <i>Trypanosoma cruzi</i> ).
• Tuberculosis.	• Malaria.
• Virus Zika.	

## **7.4 Toxicidad asociada a la exposición al TAR y seguimiento a medio-largo plazo del recién nacido hijo de madre con el VIH**

### **7.4.1. Toxicidad asociada a la exposición al TAR**

Las alteraciones hematológicas son comunes en el niño sano hijo de madre con infección VIH y expuesto al TAR. Se han descrito sobre todo anemia y neutropenia, pero también trombopenia y linfopenia. En el niño a término la exposición a AZT es la causa principal de una anemia macrocítica sin repercusión clínica, con un *nadir* en los valores de hemoglobina que coincide con la finalización de la profilaxis (a las 4-6 semanas de vida) y que se sitúa alrededor de los 10 gr/dl, para normalizarse a partir de entonces (25). Se describen anemias de mayor gravedad en el prematuro o en el neonato con bajo peso al nacimiento, cuando se utiliza AZT endovenosa o con TAR combinadas (11), aunque

raramente requieren de la interrupción del tratamiento, de transfusiones u otras terapias. Idealmente, debería disponerse de un hemograma al nacimiento que objetive los valores basales. Para el seguimiento de esta toxicidad, es suficiente realizar un hemograma junto con las extracciones destinadas al estudio de la transmisión vertical del VIH.

La exposición a nevirapina puede traducirse en una elevación no sintomática de las transaminasas, pero la hepatitis clínica o el rash cutáneo son excepcionales en el neonato (26). En el neonato expuesto a atazanavir, se recomienda monitorizar los niveles de bilirrubina en las primeras semanas de vida.

Se ha relacionado la exposición a análogos de nucleósidos con hiperlactacidemia y alteraciones en el DNA mitocondrial (27), si bien se pone en duda la repercusión clínica real de dicha toxicidad, después de los casos descritos inicialmente por la Cohorte Francesa. Se trataría, pues, de una toxicidad subclínica y autolimitada en el tiempo. Debe limitarse la determinación del lactato plasmático a los pacientes con patología sugestiva de disfunción mitocondrial, con manifestaciones neurológicas (convulsiones, retraso psicomotor...) o sistémicas (mal estado general, náuseas, vómitos, hipertransaminasemia...), que se han descrito incluso a lo largo de los primeros años de vida.

#### **7.4.2 Actuaciones preventivas**

El lactante sano expuesto al VIH tiene, al nacimiento, niveles más bajos de anticuerpos específicos transferidos por vía transplacentaria (28). Se ha descrito mayor incidencia de la esperada de infecciones invasivas por bacterias encapsuladas en lactantes sanos expuestos a VIH y TAR (29). La respuesta vacunal de estos pacientes no parece diferente que en la población general y el calendario a aplicar es el mismo, aunque debe hacerse de forma rigurosa. Las vacunas con virus atenuados no están contraindicadas en el caso de niños expuestos no infectados. No debe administrarse la vacuna BCG hasta que se descarte la infección por VIH. Se recomienda la vacunación antigripal anual, para evitar la gripe en el conviviente inmunodeprimido.

El lactante en quién el estudio por PCR no permita descartar de forma razonable la transmisión vertical del VIH (situación excepcional hoy en día en nuestro medio) recibirá trimetropim-sulfametoxazol (150 mg/m<sup>2</sup> y día de trimetropim en 1-2 dosis), 3 días a la semana (consecutivos o alternos), tras finalizar la profilaxis neonatal con TAR, como profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (30). Deberá mantenerse este tratamiento hasta descartar la infección por VIH.

### **7.4.3 Apoyo social y psicológico**

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

### **7.4.4 Seguimiento a medio y largo plazo**

No disponemos aún de datos suficientes para evaluar la potencial toxicidad a largo plazo de la exposición intraútero a TAR. Debe tenerse en cuenta, además, la continua evolución en los regímenes TAR que se utilizan en la mujer gestante. Diversos estudios han objetivado, hasta la fecha, un crecimiento y neurodesarrollo normales, así como la ausencia de tasas mayores a las esperadas de malformaciones o neoplasias (31) en estos pacientes a lo largo de su infancia. Tampoco la exposición a tenofovir asociaría toxicidad a nivel óseo (32). Otros aspectos de los que no se dispone de datos específicos en el seguimiento a largo plazo, son las funciones hepática, renal o cardíaca, el desarrollo sexual o la fertilidad una vez estos niños sanos alcancen la edad adulta.

### **Recomendaciones**

1. *Se recomienda realizar un hemograma al nacimiento (B-III) y junto con las extracciones destinadas a descartar la transmisión vertical del VIH para el seguimiento de la potencial toxicidad hematológica (C-III).*
2. *La determinación de lactato para el estudio de la toxicidad mitocondrial sólo se justifica en el paciente sintomático (C-III).*
3. *La profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* con trimetropim-sulfametoxazol se recomienda en aquellos casos excepcionales en los que no es posible descartar razonablemente la transmisión vertical del VIH (A-II).*
4. *Es importante que la información sobre exposición perinatal a TAR se refleje en la historia clínica del paciente para identificar potenciales efectos adversos en el largo plazo (C-III).*

## 7.5. Alimentación del recién nacido hijo de madre VIH positiva en nuestro medio

La lactancia materna es una vía de transmisión del VIH con un riesgo directo de transmisión del 10-16% (33) que se asocia a: la carga viral elevada en la leche materna y en plasma, la situación clínico-inmunológica materna avanzada, la infección aguda materna, la lactancia mixta (*versus* la lactancia materna exclusiva), lesiones en el pezón (estrías o mastitis) o en la mucosa oral del lactante (erosiones o muguet), el periodo inicial de lactancia, el calostro, y el tiempo y volumen acumulados de lactancia materna. Asimismo, el uso de TAR en la madre o el mantenimiento de profilaxis con TAR en el lactante en distintas pautas serían factores protectores para la transmisión del VIH por esta vía (34). En el momento actual, la única estrategia eficaz para eliminar el riesgo de transmisión a través de la lactancia materna es su absoluta sustitución por la alimentación con fórmula adaptada. Deberá disponerse de forma permanente de fórmula adaptada y de agua potable, así como de capacidad material y humana para implementar esta técnica de alimentación. La leche de fórmula debería suministrarse gratuitamente a las madres con infección VIH hasta el año de vida, como ya ocurre en diversas Comunidades Autónomas.

### **Recomendación**

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

### **Referencias**

1. Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), el Grupo de Estudio de Sida (GeSida/SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Junio de 2007. Accesible en: [http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Recomendaciones\\_VIH\\_embarazoyprevencion\\_Junio2007.pdf](http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Recomendaciones_VIH_embarazoyprevencion_Junio2007.pdf)
2. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Último acceso (Marzo 2017)
3. De Ruiter A, Mercey D, Anderson J, Chakraborty R, Clayden P, Foster G, et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. HIV Med. 2008 Aug;9(7):452-502.

4. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N, et al. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites virales French Perinatal Cohort. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*. 2012 Jan;160(1):60-6.e1.
5. Havens PL, Mofenson LM and the Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and Management of the Infant Exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics* 2009;123:175-187.
6. Read JS and the Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007; 120 (6);1547-62
7. Mandelbrot L(1), Tubiana R(2), Le Chenadec J(3), Dollfus C(4), Faye A(5), Pannier E(6), Matheron S(7), Khuong MA(8), Garrait V(9), Reliquet V(10), Devidas A(11), Berrebi A(12), Allisy C(13), Elleau C(14), Arvieux C(15), Rouzioux C(16), Warszawski J(17), Blanche S(18); ANRS-EPF Study Group. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 1; 61(11):1715-25.
8. N. A. Wade, G. S. Birkhead, B. L. Warren et al., "Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus," *New England Journal of Medicine*, vol. 339, no. 20, pp. 1409–1414, 1998.
9. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH, et al. NICHD HPTN040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*. 2012 Jun 21;366(25):2368-79.
10. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T, Cuadrado I, Navarro ML, Roa MA, Beceiro J, de José MI, Santos MJ, Lora D, Ramos JT; Madrid Cohort of HIV-Infected Mother-Infant Pairs. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Oct;31(10):1053-8.
11. Kakkar FW, Samson L, Vaudry W, Brophy J, Le Meur JB, Lapointe N, Read SE, Bitnun A. Safety of combination antiretroviral prophylaxis in high-risk HIV-exposed newborns: a retrospective review of the Canadian experience. *J Int AIDS Soc*. 2016 Feb 12;19(1):20520.
12. Chadwick EG, Qin M, Bryson Y et al. Establishing a treatment dose of nevirapine for full-term neonates with perinatal HIV infection: IMPAACT P1115. 21st International AIDS Conference; July 18–22, 2016; Durban, South Africa; LBPE011.
13. Bolaris MA, Keller MA, Robbins BL, Podany AT, Fletcher CV. Nevirapine Plasma Concentrations in Human Immunodeficiency Virus-Exposed Neonates Receiving High-Dose Nevirapine Prophylaxis as Part of 3-Drug Regimen. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016 (vol, pag)
14. Lau E, Brophy J, Samson L, Kakkar F, Campbell DM, Yudin MH, Murphy K, Seto W, Colantonio D, Read SE, Bitnun A. Nevirapine Pharmacokinetics and Safety in Neonates Receiving Combination Antiretroviral Therapy for Prevention of Vertical HIV Transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Apr 15;74(5):493-498.
15. Clarke DF, Acosta EP, Rizk ML, Bryson YJ, Spector SA, Mofenson LM, Handelsman E, Teppler H, Welebob C, Persaud D, Cababasay MP, Wang J, Mirochnick M; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) P1097 Study Team. Raltegravir pharmacokinetics in neonates following maternal dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Nov 1;67(3):310-5.
16. Clarke DF et al. IMPAACT P1110: RALTEGRAVIR PHARMACOKINETICS AND SAFETY IN HIV-1 EXPOSED NEONATES: DOSE-FINDING STUDY. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection 2017, en Seattle (EEUU) del 13 al 16 de Febrero de 2017. Disponible en: [http://impactnetwork.org/DocFiles/CROI2017/P1110\\_Clarke\\_CROI2017\\_poster.pdf](http://impactnetwork.org/DocFiles/CROI2017/P1110_Clarke_CROI2017_poster.pdf)
17. Boxwell D, Cao K, Lewis L et al. Neonatal toxicity of Kaletra oral solution: LPV, ethanol or propylene glycol? 18th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston MA 2011
18. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, Meda N, Hofmeyr GJ, Vallo R, Mwiya M, Kwagala M, Traore H, Sunday A, Singata M, Siuluta C, Some E, Rutagwera D, Neboua D, Ndeezi G, Jackson D, Maréchal V, Neveu D, Engebretsen IM, Lombard C, Blanche S, Sommerfelt H, Rekacewicz C, Tylleskär T, Van de Perre P; ANRS 12174 Trial Group. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Feb 6;387(10018):566-73.

19. Bauer GR, Colgrove RC, Larussa PS, Pitt J, Welles SL. Antiretroviral resistance in viral isolates from HIV-1-transmitting mothers and their infants. *AIDS*. 2006 Aug 22;20(13):1707-12.
20. De Jose MI, Ramos JT, Alvarez S, Jimenez JL, Muñoz-Fernández MA. Vertical transmission of HIV-1 variants resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors. *Arch Intern Med*. 2001 Dec 10-24;161(22):2738-9.
21. Capretti MG, Marsico C, Conti M, Corvaglia LT, Arcuri S, Faldella G, Re MC. Nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: pharmacokinetic considerations in preterm infants. *New Microbiol*. 2016 Oct;39(4):314-316.
22. Mugabo P, Els I, Smith J, Rabie H, Smith P, Mirochnick M, et al. Nevirapine plasma concentrations in premature infants exposed to single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *S Afr Med J*. 2011 Sep 5;101(9):655-8
23. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*. 2004;18(17):2337-2339.
24. González-Tomé MI, Ramos Amador JT, Guillen S, Solís I, Fernández-Ibieta M, Muñoz E, Almeda J, Rojano X, Rojo P, Nieto O; Spanish Cohort of HIV-infected mother-Infant Pairs. Gestational diabetes mellitus in a cohort of HIV-1 infected women. *HIV Med*. 2008 Nov;9(10):868-74.
25. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al Reduction of maternal-infant transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study Group *N Eng J Med* 1994; 331:1173-80.
26. Iveli P, Noguera-Julian A, Soler-Palacín P, Martín-Nalda A, Rovira-Girabal N, Fortuny-Guasch C, Figueras-Nadal C. [Hepatotoxicity in healthy infants exposed to nevirapine during pregnancy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Jan;34(1):39-44.
27. Noguera-Julian A, Morén C, Rovira N, Garrabou G, Catalán M, Sánchez E, Cardellach F, Miró Ó, Fortuny C. Decreased Mitochondrial Function Among Healthy Infants Exposed to Antiretrovirals During Gestation, Delivery and the Neonatal Period. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Dec;34(12):1349-54.
28. Jones CE, Naidoo S, De Beer C, Esser M, Kampmann B, Hesselning AC. Maternal HIV Infection and Antibody Responses Against Vaccine-Preventable Diseases in Uninfected Infants. *JAMA*. 2011;305(6):576-584.
29. Taron-Brocard C, Le Chenadec J, Faye A, Dollfus C, Goetghebuer T, Gajdos V, Labaune JM, Perilhou A, Mandelbrot L, Blanche S, Warszawski J; France REcherche Nord&Sud Sida-HIV Hépatites - Enquete Perinatale Francaise - CO1/CO11 Study Group. Increased risk of serious bacterial infections due to maternal immunosuppression in HIV-exposed uninfected infants in a European country. *Clin Infect Dis*. 2014 Nov 1;59(9):1332-45.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children. *MMWR*. 2009;58(RR-11):1-176.
31. Hleyhel M, Goujon S, Delteil C, Vasiljevic A, Luzi S, Stephan JL, Reliquet V, Jannier S, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Mandelbrot L, Clavel J, Warszawski J, Blanche S; ANRS French Perinatal Cohort Study Group. Risk of cancer in children exposed to didanosine in utero. *AIDS*. 2016 May 15;30(8):1245-56.
32. M le Roux S, Jao J, Brittain K, Phillips TK, Olatunbosun S, Ronan A, Zerbe A, Abrams EJ, Myer L. Tenofovir exposure in utero and linear growth in HIV-exposed, uninfected infants. *AIDS*. 2017 Jan 2;31(1):97-104.
33. Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G, Harris DR, Jackson JB, Leroy V, Meda N, Msellati P, Newell ML, Nsuati R, Read JS, Wiktor S; Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group. *J Infect Dis*. 2004 Jun 15; 189(12):2154-66.
34. Kumwenda NI, Hoover DR, Mofenson LM, Thigpen MC, Kafulafula G, Li Q, Mipando L, Nkanaunena K, Mebrahtu T, Bulterys M, Fowler MG, Taha TE. Extended antiretroviral prophylaxis to reduce breast-milk HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2008 Jul 10;359 (2):119-29.

## 8. SITUACIONES ESPECIALES

### 8.1. Coinfección por virus hepatotropos

#### 8.1.1. Coinfección VIH/VHC

La tasa de TV del virus de la hepatitis C (VHC) oscila entre el 3-5% y es más elevada en la coinfección por el VIH, pero si la madre tiene viremia negativa el riesgo es casi nulo (1-3). Se recomienda realizar serología de VHC a todas las gestantes por el aumento de la prevalencia general del VHC (4) y por la futura disponibilidad de tratamientos eficaces.

Actualmente no existe ninguna intervención recomendada para prevenir la TV del VHC. El interferón (IFN) no se recomienda en el embarazo y la ribavirina (RBV) está contraindicada. Todavía no se ha aprobado ningún antiviral de acción directa (AAD) para su uso en mujeres embarazadas o lactantes, debido a la falta de datos y todo se deriva de estudios en animales, cuyos datos se describen en la tabla 11 (5).

**Tabla 11. Efectos de los AAD en el embarazo**

Fármaco	Embriotoxicidad y/o teratogenicidad	Atraviesa barrera placentaria	Secreción leche materna	Categoría FDA
Sofosbuvir	No	Sí	Sí	B
Simeprevir	Sí	Sí	Sí	C
Daclatasvir	Sí	Sí	Sí	No hay datos
Ledipasvir	No	Sí	Sí	B
Ombitasvir Paritaprevir Ritonavir	Sí	Mínima	Sí	B
Dasabuvir	No	Mínima	Sí	B

Sofosbuvir y Ledipasvir tienen un perfil farmacocinético favorable y los estudios en animales indican que serían seguros durante el embarazo, al igual que Dasabuvir (5). Se recomienda hablar con la gestante de los potenciales riesgos de estos fármacos antes de iniciarlos (6). Si una mujer se queda embarazada durante el tratamiento con AAD, se debe interrumpir inmediatamente la RBV, así como simeprevir, que son los fármacos que han demostrado efectos adversos en fetos en modelos animales.

El TAR efectivo en la mujer gestante se asocia con una fuerte tendencia a la reducción de la TV del VHC y será el indicado para la mujer gestante con infección por el

VIH (7). No existe clara evidencia de la eficacia de la cesárea electiva para prevenir la TV del VHC (8). Tampoco se ha demostrado que la lactancia aumente el riesgo de TV del VHC (9).

En la gestante coinfectada se debe realizar serología para hepatitis A y B y si es negativa podría indicarse la vacunación durante la gestación una vez instaurado el TAR (10).

Los niños nacidos de madres coinfectadas pueden no aclarar los anticuerpos frente a VHC maternos hasta pasados los 18 meses de edad. Para poder descartar la infección en el niño se necesitan, al menos, dos determinaciones negativas de PCR entre los 2 y 6 meses de edad y/o la serología para el VHC, después de los 18 meses (11).

### **Recomendaciones**

1. *Realizar a todas las gestantes una determinación de anticuerpos frente al VHC y viremia plasmática si es positiva (A-II).*
2. *Durante la gestación el IFN no se recomienda y la RBV está contraindicada (A-II).*
3. *Sofosbuvir, Ledipasvir y Dasabuvir podrían ser seguros durante el embarazo (C-III).*
4. *Las recomendaciones de uso de TAR durante la gestación son las mismas para mujeres coinfectadas con VHC que para las que sólo tienen infección por el VIH (B-III).*
5. *No hay datos suficientes para indicar la cesárea electiva de manera general sólo en función de la infección materna por el VHC (B-III).*
6. *Se debe realizar estudio de infección por VHC a los niños nacidos de madres con coinfección VIH/VHC (A-III) mediante ARN de VHC a los 2 y 6 meses de edad y/o determinación de anticuerpos para VHC después de los 18 meses de edad (C-III).*
7. *Está indicada la vacunación de hepatitis A y B en mujeres coinfectadas que no hayan estado expuestas a estos virus (A-III).*

### 8.1.2. Coinfección VIH-VHB

El riesgo de TV del VHB es del 5-15% si la madre tiene una infección aguda muy próxima al parto o si es portadora crónica de HBsAg. La carga viral materna del VHB es el factor de mayor influencia para la TV (mayor riesgo si >200.000 UI/ml) (12).

Cada vez hay más datos relativos a la eficacia y seguridad de los fármacos anti-VHB en el embarazo, en concreto con Tenofovir –TDF (también hay estudios con Telbivudina y Lamivudina), con el que en un estudio se ha demostrado reducción del riesgo de TV del 18% al 5%, y un perfil de seguridad similar entre el grupo de tratamiento y el control (13-14). Por lo tanto, en la coinfección VHB/VIH está indicado su uso en combinación con Lamivudina o Emtricitabina formando parte del TAR de la gestante. En la tabla 12 se muestran las características de estos fármacos (15).

**Tabla 12. Fármacos anti-VHB en embarazo y lactancia**

	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Tenofovir	Telbivudina	PegIFN alfa2a
<b>Categoría FDA</b>	C	C	C	B	B	C
<b>Atraviesa la placenta</b>	Sí	Desconocido	Desconocido	Sí	Sí (ratas y conejos)	Mínimo por tamaño molecular
<b>Secreción por leche materna</b>	Sí	Desconocido	Desconocido (sí en animales)	Desconocido (sí en animales)	Desconocido (sí en animales)	Mínimo por tamaño molecular

Todos los niños nacidos de madres con HBsAg+ deben recibir una Ig específica frente a VHB dentro de las primeras 12 horas de vida. Al mismo tiempo se iniciará la vacunación en lugar anatómico diferente, según las pautas habituales (16). (Tabla 13).

**Tabla 13. Recomendaciones para la prevención de la TV del VHB.**

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

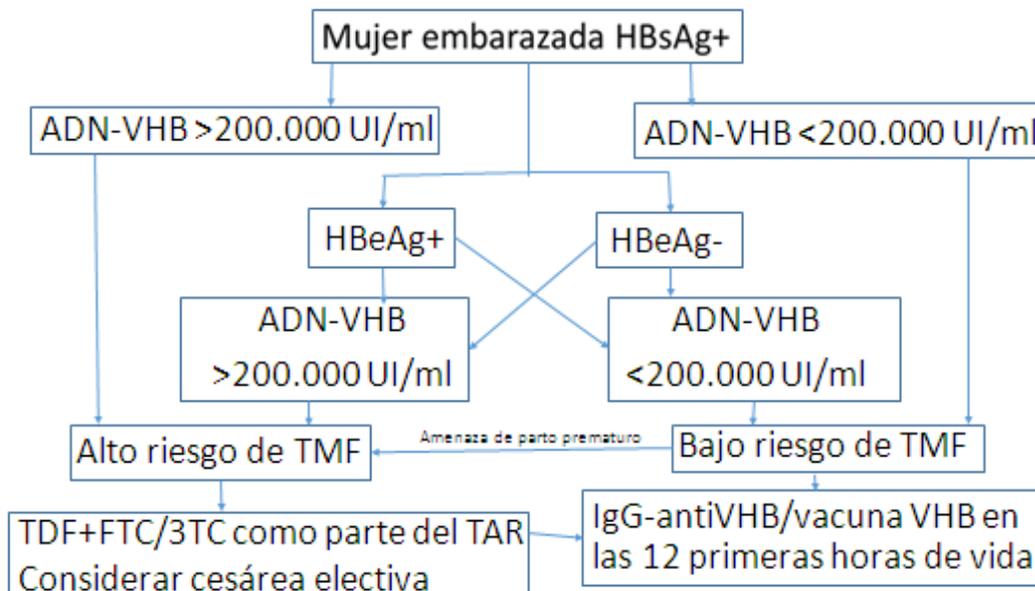
<sup>1</sup>Realizar serología de VHB a la madre tan pronto como sea posible.

<sup>2</sup>Dosis de Ig frente al VHB 0.5 ml IM administrado en sitio diferente a la vacuna.

<sup>3</sup>Tres dosis de vacuna hexavalente.

La cesárea electiva no se recomienda cuando se hace únicamente para reducir el riesgo de transmisión del VHB (17). En la Figura 1 se describe el Algoritmo de evaluación del riesgo y prevención de TV de VHB (18).

**Figura 1. Algoritmo de evaluación del riesgo y prevención de TV de VHB**



### Recomendaciones

1. Realizar una serología completa para el VHB a toda gestante infectada por VIH **(A-I)**
2. Está indicado el uso de TDF en combinación con Lamivudina o Emtricitabina formando parte del TAR de la gestante **(A-I)**.
3. Se debe administrar vacuna para hepatitis B a las mujeres **gestantes** que tengan HBsAg negativo, anti-HBc negativo y anti-HBs negativo **(A-II)**.
4. Administrar a los niños nacidos de madres HBsAg+ una Ig específica frente a VHB dentro de las primeras 12 horas de vida. Además, al mismo tiempo, se iniciará la vacunación en lugar anatómico diferente, con dosis de recuerdo al mes y a los 6 meses de vida, **independientemente de que se haya administrado tratamiento antiviral (A-I)**. Esto mismo se aplica a los hijos nacidos de madres con HBsAg desconocido.
5. La cesárea electiva no se recomienda cuando se hace únicamente para reducir el riesgo de transmisión del VHB **(C-II)**

## 8.2. Coinfección por *M. tuberculosis* (TB)

La epidemiología, diagnóstico, profilaxis y tratamiento de la TB en embarazadas ha sido objeto de una Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica por lo que se recomienda su lectura para cualquier duda relacionada con esos apartados. En la presente guía nos limitamos a presentar de modo resumido los aspectos más relevantes relacionados con la coinfección con VIH (19-20).

La evaluación diagnóstica en mujeres gestantes será la misma que para la población general, siendo la prueba de tuberculina (PT) la prueba estándar para el diagnóstico de infección TB. La determinación de la producción de interferón gamma se recomienda igual que fuera de la gestación y sus principales indicaciones serían las gestantes sin factores de riesgo con PT positiva y antecedente de vacunación BCG y las embarazadas inmunodeprimidas con sospecha clínica de TB y PT negativa.

La radiografía de tórax con protección abdominal produce una mínima exposición fetal a las radiaciones pudiendo realizarse si se considera necesario.

La TB congénita es muy poco frecuente. Los niños nacidos de madres con TB durante la gestación o el parto deberán ser valorados por un pediatra. Los fármacos usados para el tratamiento habitual pasan la barrera placentaria y no parecen tener efectos perniciosos para el feto. El tratamiento recomendado es el mismo que el recomendado fuera de la gestación (21). Rifabutina (categoría B) se puede plantear como una alternativa a la Rifampicina (R) aunque hay poca experiencia de uso en gestación. Los fármacos antituberculosos de segunda línea tienen pocas interacciones con el TAR, pero existe muy poca experiencia de su uso en embarazo: estreptomina, kanamicina, amikacina y capreomicina (categoría D) están contraindicadas por poder producir toxicidad intraútero del VIII par. De otros fármacos como el ácido paraaminosalicílico, quinolonas, etionamida o cicloserina (categoría C) no se dispone de datos de seguridad en el embarazo ni en el feto. En caso de TB multirresistente y dado que es de vital importancia el tratar la TB, siempre se elegirá el tratamiento que resulte más eficaz para la madre teniendo en cuenta la seguridad del feto.

Las gestantes con TB activa deben recibir simultáneamente tratamiento antituberculoso y TAR. Las opciones son las siguientes (22-23):

1.- Elegir o mantener un TAR, con R formando parte de la pauta antituberculosa, en cuyo caso podría considerarse alguna de las siguientes alternativas (ABC, TDF, 3TC o FTC pueden ser utilizados en estas pacientes sin riesgos añadidos, sin embargo no hay datos con TAF en embarazo e incluso puede tener interacciones con R):

- a) Existe evidencia suficiente para recomendar pautas que incluyan RAL a dosis de 800 mg/12 horas (A-II), aunque la dosis de 400 mg/12 h ha demostrado eficacia (A-III).
- b) En aquellos casos en los que sea imprescindible el uso de IP de elección en la gestación (Darunavir o atazanavir potenciados con ritonavir) se utilizará rifabutina a dosis ajustadas, aunque, en general, las pautas de TAR se deberían adaptar al uso de la rifampicina. (A-I)
- c) El efavirenz no es un fármaco recomendado durante el embarazo ni tampoco en adultos con el VIH. En aquellos casos en los que no se puedan utilizar ninguno de los fármacos recomendados durante el embarazo en una mujer con coinfección por TBC se podría plantear su uso vigilando los efectos adversos.(A-III)

Puede aparecer síndrome de reconstitución inmune (SRI) especialmente en pacientes con recuento de linfocitos CD4 muy bajos y cuando el TAR se inicia muy precozmente en relación al inicio del tratamiento antituberculoso que deberá manejarse siempre que sea posible manteniendo ambos tratamientos.

En el tratamiento de la infección tuberculosa latente, INH diaria durante 9 meses es el régimen preferido junto con suplementos de piridoxina.

### **Recomendaciones**

1. Las gestantes con infección por el VIH con TB activa deben iniciar de inmediato tratamiento de TB (A-I).
2. El tratamiento recomendado es el mismo que el recomendado fuera de la gestación (B-III).
3. Una rifamicina debe formar parte del tratamiento antituberculoso con ajuste de dosis si es necesario en función del TAR (A-II).
4. Las mujeres gestantes con TB activa deben tratarse con TAR tan pronto como sea posible por la salud de la madre y para evitar la TV (A-II).
5. El SRI puede ocurrir después del inicio del TAR. Se deben mantener ambos tratamientos y manejar el SRI (A-III).

### **8.3. Resistencias a ARV en la gestación**

#### **8.3.1. Indicaciones para el estudio de resistencias en mujeres gestantes**

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

### **8.3.2 Consideraciones especiales en las gestantes**

Durante el embarazo se producen en la mujer una serie de cambios fisiológicos como el aumento del volumen plasmático y del aclaramiento renal que pueden motivar cambios en la farmacocinética de algunos fármacos y dar lugar a niveles subterapéuticos de los mismos. La presencia de náuseas o vómitos puede también aumentar el riesgo de aparición de resistencias.

### **8.3.3. Resistencia a ARV después del uso de regímenes profilácticos para prevenir la TV.**

La utilización previa de TAR como profilaxis para prevenir la TV no se asocia a peor control de la CVP o a peor respuesta al TAR en gestaciones posteriores (24, 25,26). Sin embargo, la aparición de resistencia a algún medicamento utilizado **con anterioridad** como profilaxis puede limitar las opciones de tratamiento materno futuro y supone un potencial riesgo de transmisión de virus resistente al niño en cuyo caso las opciones de tratamiento del niño pueden verse limitadas.

### **8.3.4. Riesgo de TV del VIH**

La TV de virus resistentes, es poco usual, y hay poca evidencia de que la presencia de mutaciones **o la utilización previa de TAR como profilaxis** incremente el riesgo de transmisión cuando se siguen las directrices generales de TAR en la gestación .

### **8.3.5. Tratamiento de la infección por VIH resistente a ARV en la gestación**

Idealmente, el TAR debe ser elegido durante la gestación en función de la situación clínica, la historia de TAR previo y el estudio de resistencias a ARV de la mujer. En las mujeres que tengan resistencia documentada a AZT se indicará un TAR que no incluya AZT y que consiga mantener a la madre con CVP suprimida. En este contexto se sigue recomendando la administración de AZT IV durante el parto, ya que la eficacia de AZT parece estar basada no solo en la reducción de la CVP materna sino en su acción profiláctica pre y post exposición en los niños (29). El tratamiento de la infección por virus

multirresistentes en la gestación es complicado. El principio general de manejo es que en mujeres con virus multirresistentes se indicará un TAR capaz de suprimir la replicación viral aunque se tengan que utilizar fármacos con los que exista poca experiencia en gestación (especialmente a partir del segundo trimestre), ya que de no ser así se comprometería el futuro tratamiento de la madre y existiría un mayor riesgo de transmisión al niño de un virus potencialmente resistente. Se insistirá a la mujer sobre la importancia del cumplimiento terapéutico para evitar la aparición de mutaciones de resistencia.

El régimen profiláctico óptimo del recién nacido de madre con virus resistente no se conoce. En los casos o sospechas de mujeres con virus resistentes, es conveniente consultar con un pediatra experto en la infección por VIH antes del parto.

Se recomienda que una vez que la mujer comience el TAR, no se suspenda después del parto. Si la mujer quiere discontinuar el TAR después del embarazo, se recomienda valoración por un especialista en VIH.

#### **Recomendaciones:**

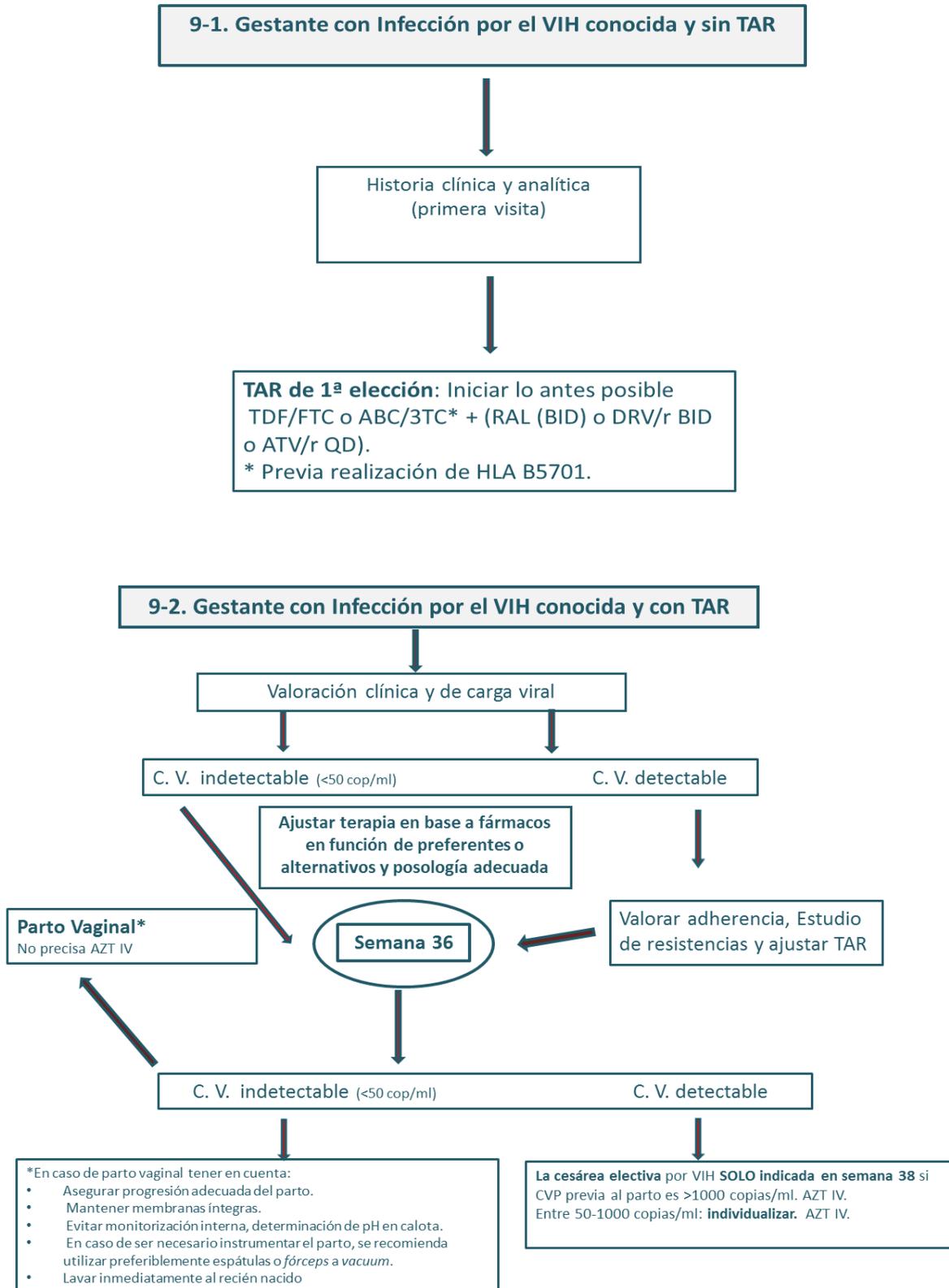
1. *El estudio de resistencias genotípico está recomendado en todas las embarazadas antes de comenzar el TAR y en aquellas que, estando con TAR, tengan CVP detectable (A-III). En ocasiones, es necesario iniciar el TAR aún sin disponer del resultado del test, quedando aquel sujeto a modificación posterior (B-III).*
2. *Las mujeres que tengan resistencia documentada a AZT pueden recibir AZT IV durante el parto cuando esté indicado (A-II).*
3. *El tratamiento profiláctico óptimo del recién nacido de madre con virus resistente no se conoce. Es conveniente consultar con un pediatra experto en la infección por VIH antes del parto (A-III).*
4. *En la mujer gestante se debe utilizar un TAR con fármacos que supriman la replicación viral. Esta es la estrategia más efectiva para evitar el desarrollo de mutaciones de resistencia y minimizar el riesgo de TV (A-II).*
5. *En el caso de infección materna por virus multirresistente se indicará un TAR compuesto por aquellos fármacos con los que se consiga la máxima supresión viral de la madre (A-III).*

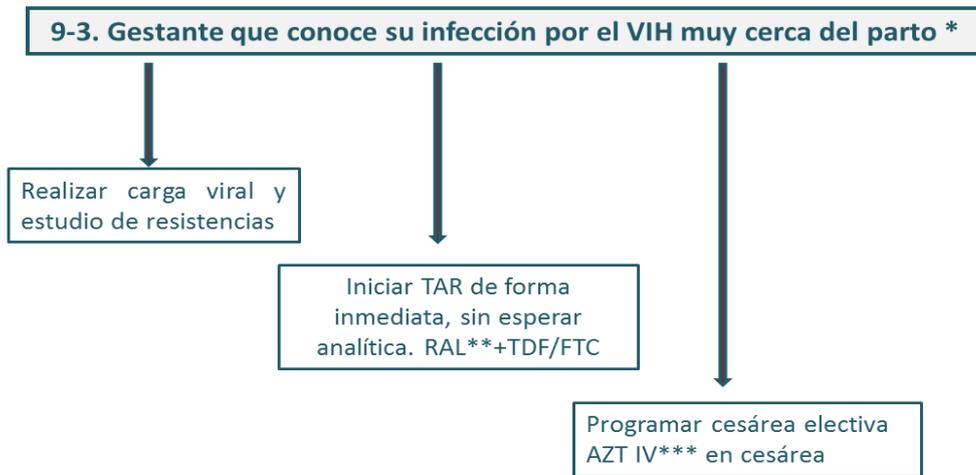
## Referencias:

1. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 59:765–73. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu447>
2. Kanninen TT, Dieterich D, Ascitti S. HCV vertical transmission in pregnancy: new horizons in the era of DAAs. *Hepatology* 2015; 62: 1656–8. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.28032>
3. Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014; 34: 882–91. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.167>
4. Koneru A, Nelson N, Hariri S, Canary L, Sanders KJ, Maxwell JF et al. Increased Hepatitis C Virus (HCV) Detection in Women of Childbearing Age and Potential Risk for Vertical Transmission — United States and Kentucky, 2011–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2016; Vol. 65 / No. 28 July 22.
5. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: Has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol* 2016 April 28; 8 (12): 557-65.
6. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>. Acceso 1 de febrero de 2017.
7. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Acceso en <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> el 1 de febrero de 2017
8. Fauteux-Daniel S, Larouche A, Calderon V et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: variable transmission bottleneck and evidence of mid-gestation in utero infection. *J Virol* 2017 Sep 20. pii: JVI.01372-17. doi: 10.1128/JVI.01372-17. [Epub ahead of print].
9. Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (4): 1382-92
10. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58 (RR-4):1-207.
11. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2009; 81 (5):836-43.
12. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994; 170 (6):1418-23.
13. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y et al. for the China Study Group for the Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med* 2016; 374: 2324-34.
14. Wen WH, Lai MW, and Chang MH. A review of strategies to prevent mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection. *EXPERT REVIEW OF GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY* 2016; 10 ISS. 3, 2016
15. Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M, Wong ML, Phung N, Walker S et al. Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders. *Gut* 2016; 65: 340–50.
16. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2017. Madrid: AEP; 2017 [consultado el 02/febrero/2017]. Disponible en <http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvacuaep2017-razones-y-bases.pdf>
17. Dionne-Odom J, Tita ATN, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2016; 214 (1): 6-14.
18. Dunkelberg JC, Berkley EMF, Thiel KW and Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014; 34 (12): 882–91.
19. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M et al y Grupo de trabajo de tuberculosis gestacional, congénita y posnatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la

- Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. *Tuberculosis congénita. An Pediatr (Barc)* 2015; 83 (4): 285.e1---285.e8
20. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M et al y Grupo de trabajo de tuberculosis gestacional, congénita y posnatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (II): profilaxis y tratamiento. *An Pediatr (Barc)* 2015; 83 (4): 286.e1---286.e7.
  21. Recomendaciones de Gesida/Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida para el tratamiento de la tuberculosis en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2013). Panel de Expertos del Grupo de estudio de Sida (Gesida-SEIMC) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida\* (SPNS). <https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gesida/dcientificos/documentos/2013/gesidadcycrc2013-DocumentoConsensoTB-VIH.pdf>
  22. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2017/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>
  23. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 1/29/2017.
  24. Briand N, Mandelbrot L, Blanche S, et al. Previous antiretroviral therapy for prevention of mother-to-child transmission of HIV does not hamper the initial response to PI-based multitherapy during subsequent pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(2):126-135. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21436712>.
  25. Vogler MA, Smeaton LM, Wright RL, et al. Combination antiretroviral treatment for women previously treated only in pregnancy: week 24 results of AIDS clinical trials group protocol a5227. *J Acquir Immune Defic Syndr.*2014;65(5):542-550. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24759064>.
  26. Aziz N, Sokoloff A, Kornak J, et al. Time to viral load suppression in antiretroviral-naive and -experienced HIV infected pregnant women on highly active antiretroviral therapy: implications for pregnant women presenting late in gestation. *BJOG.* 2013. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23924192>.
  27. Colgrove RC, Pitt J, Chung PH, Welles SL, Japour AJ. Selective vertical transmission of HIV-1 antiretroviral resistance mutations. *AIDS* 1998; 12(17):2281-2288
  28. Karchava M, Pulver W, Smith L, Philpott S, Sullivan TJ, Wethers J et al. Prevalence of drug-resistance mutations and non-subtype B strains among HIV-infected infants from New York State. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(5):614-619.
  29. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339(20):1409-1414.

## 9. ALGORIHMOS DE MANEJO



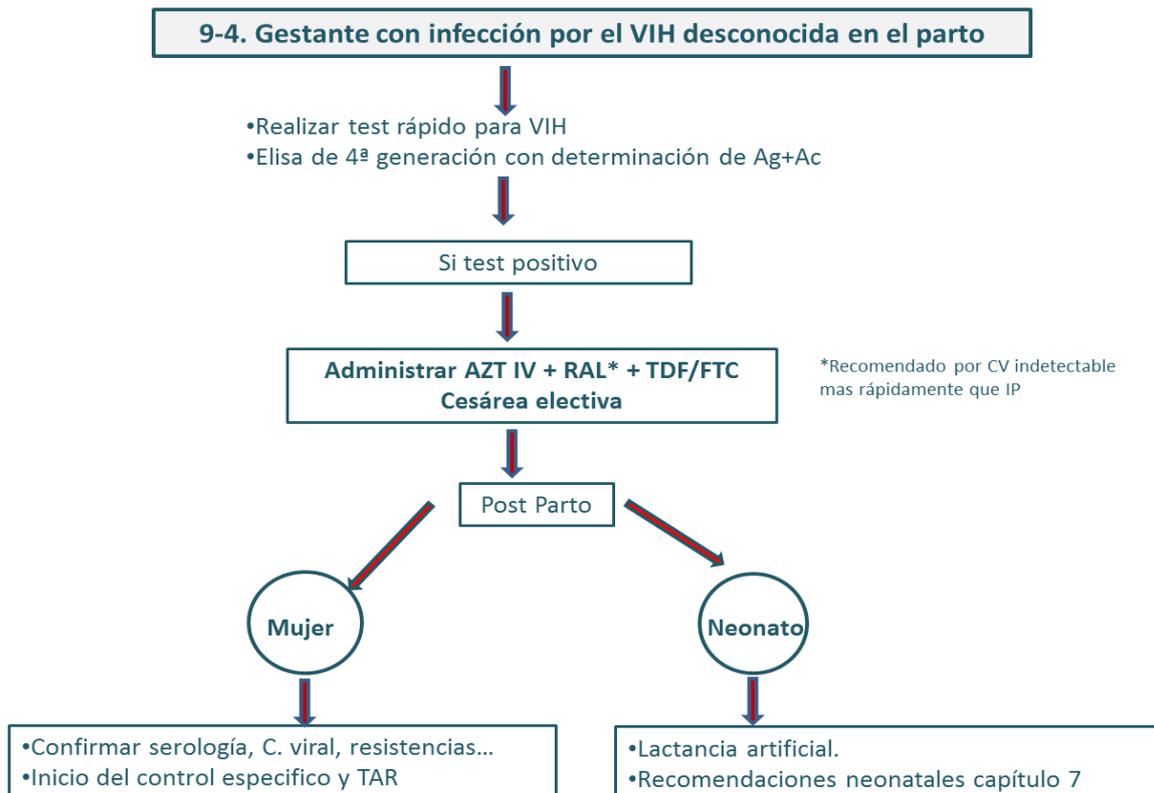


\* Significa un fracaso en prevención.

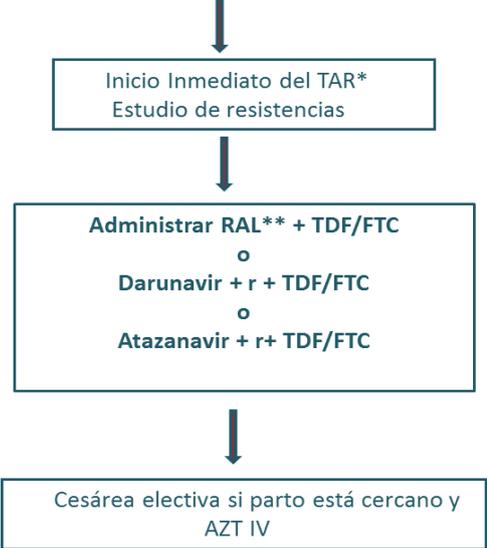
\*\* Recomendado por CV indetectable mas rápidamente que IP

\*\*\*Dosis AZT: 2 mg/kg de peso administrado durante una hora.

Posteriormente seguirá con infusión continua de 1 mg/kg/h hasta el parto.



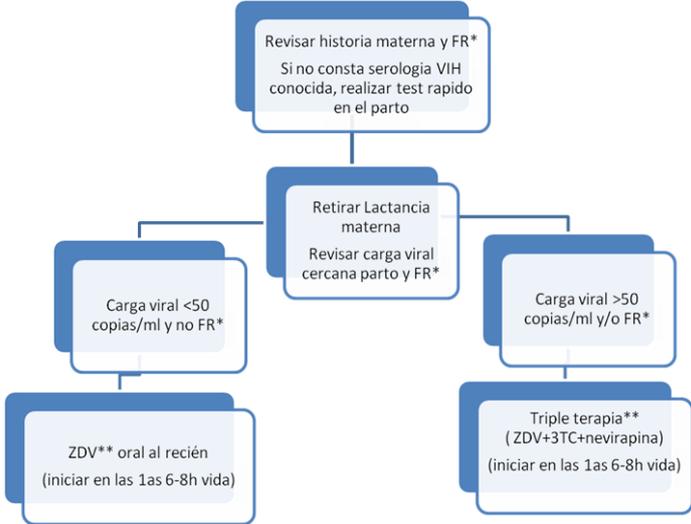
**9-5. Gestante con primoinfección durante el embarazo**



\*No esperar resultados.

\*\* Recomendado por CV indetectable mas rápidamente que IP

**9-6. Manejo del neonato nacido de madre con infección por VIH desconocida en el parto**



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

## 10. ANEXO 1

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

La Escala de Depresión de Post-Parto de Edimburgo se creó para asistir a los profesionales de la atención primaria de salud en la detección de las madres que padecen de depresión de post-parto; una afección alarmante más prolongada que la “Melancolía de la Maternidad” [“Blues” en inglés] (lo cual ocurre durante la primera semana después del parto) pero que es menos grave que la psicosis del puerperio.

Estudios previos demostraron que la depresión de post-parto afecta por lo menos a un 10% de las mujeres y que muchas de las madres deprimidas se quedan sin tratamiento. Estas madres logran sobrellevar la carga de su bebé y las tareas de la casa, pero su placer por la vida se ve gravemente afectado y puede que toda la familia sufra consecuencias a largo plazo. La EPDS se creó en centros de salud en Livingston y Edimburgo. Consiste de diez cortas declaraciones. La madre escoge cuál de las cuatro posibles respuestas es la que más se asemeja a la manera en la que se sintió durante la semana anterior, La mayoría de las madres pueden contestar la escala sin dificultad en menos de 5 minutos. El estudio de validación demostró que las madres

que obtienen resultados por encima del umbral del 92.3% es más probable que padezcan de alguna enfermedad depresiva de diferentes niveles de gravedad. No obstante, no se le debe dar más importancia a los resultados de la EPDS que al juicio clínico. Se debe realizar una evaluación clínica prudente para confirmar el diagnóstico.

La escala indica la manera en que la madre se sintió durante la semana anterior y en casos dudosos, podría ser útil repetirla después de 2 semanas. La escala no detecta las madres con neurosis de ansiedad, fobias o trastornos de la personalidad

#### **Instrucciones de uso:**

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

Se suman todos los puntos para dar la puntuación total. Una puntuación de 10+ muestra la probabilidad de una depresión, pero no su gravedad. Cualquier número que se escoja que no sea el “0” para la pregunta número 10, significa que es necesario hacer evaluaciones adicionales inmediatamente. La puntuación de la EPDS está diseñada para asistir al juicio clínico, no para reemplazarlo. Se les harán evaluaciones adicionales a las mujeres antes de decidir el tipo de tratamiento.

Los usuarios pueden reproducir esta escala sin necesidad de obtener permisos adicionales siempre y cuando respeten los derechos de autor y citen los nombres de los autores, el título y la fuente del artículo en todas las copias que reproduzcan.

**En los últimos siete días:**

**1. He sido capaz de reír y ver el lado bueno de las cosas**

0 Tanto como siempre

1 No tanto ahora

2 Mucho menos

3 No, no he podido

**2. He mirado el futuro con placer**

0 Tanto como siempre

1 Algo menos de lo que solía hacer

2 Definitivamente menos

3 No, nada

**3. Me he culpado sin necesidad cuando las cosas no salían bien**

3 Sí, la mayoría de las veces

2 Sí, algunas veces

1 No muy a menudo

0 No, nunca

**4. He estado preocupada y ansiosa sin motivo**

0 No, para nada

1 Casi nada

2 Sí, a veces

3 Sí, a menudo

**5. He sentido miedo y pánico sin motivo alguno**

3 Sí, bastante

2 Sí, a veces

1 No, no mucho

0 No, nada

**6. Las cosas me superan, me sobrepasan**

3 Sí, la mayor parte de las veces

2 Sí, a veces

1 No, casi nunca

0 No, nada

**7. Me he sentido tan infeliz que he tenido dificultad para dormir**

3 Sí, la mayoría de las veces

2 Sí, a veces

1 No muy a menudo

0 No, nada

**8. Me he sentido triste y desgraciada**

3 Sí, casi siempre

2 Sí, bastante a menudo

1 No muy a menudo

0 No, nada

**9. He sido tan infeliz que he estado llorando**

3 Sí, casi siempre

2 Sí, bastante a menudo

1 Sólo en ocasiones

0 No, nunca

**10. He pensado en hacerme daño a mí misma**

3 Sí, bastante a menudo

2 A veces

1 Casi nunca

0 No, nunca

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

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