

# Infección VIH y embarazo. Actualización

Antonio Payà  
Carolina Rueda  
Ramón Carreras

Servicio  
de Obstetricia  
y Ginecología  
Hospital del Mar  
Universidad Autónoma  
Barcelona

## Resumen

Desde la publicación, en 1994, por parte de Connor *et al.*, de los resultados del estudio ACTG 076, según el cual se conseguía una reducción significativa de la transmisión vertical mediante la administración de zidovudina durante la gestación y el parto (Connor, 1994), hemos asistido a una evolución vertiginosa en el tratamiento y la conducta de la gestante infectada por el VIH. Actualmente nos encontramos en la época de la terapia antirretroviral de alta eficacia (Highly Active Antiretroviral Therapy -HAART-), de la práctica de la cesárea electiva y de una serie de actuaciones que tienen como objetivo disminuir la tasa de transmisión vertical del virus. En la mayoría de las ocasiones la conducta está clara, pero existen otras situaciones en las que pueden plantearse dudas en cuanto a las distintas estrategias que se deben llevar a cabo al plantear la finalización de la gestación o en el momento del inicio del parto espontáneo. Así, a continuación realizaremos una actualización de los últimos conocimientos referidos a la infección VIH durante el embarazo y de las estrategias a considerar para intentar minimizar los posibles efectos deletéreos de esta infección sobre la madre, el feto y el recién nacido.

**Palabras clave:** VIH. Transmisión. Antirretroviral. Parto

## Summary

From publication in 1994, by Connor and cols, of the results of ACTG 076 study, in which they obtained a significant diminution of vertical transmission of HIV by administration of Zidovudine during pregnancy and delivery, we have attended to a dizzy evolution of treatment and management of HIV infected pregnant women.

Actually we are in the age of high efficacy antiretroviral therapy (Highly Active Antiretroviral Therapy -HAART-), of the practise of elective caesarean section and some other actions, which intention is to diminish vertical transmission of the virus. In majority of cases the procedure is clear, but exist other situations in which dudes are established about different strategies to follow at the end of pregnancy, or at time of starting spontaneous labour. So, in the following we will accomplish a bring

up to date of the last knowledge about HIV infection during pregnancy, and strategies to consider to try to reduce possible bad effects of infection in the mother, fetus and newborn.

**Key words:** HIV. Transmission. Antiretroviral. Delivery.

## Epidemiología

Desde que las primeras pacientes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana quedaron gestantes hasta la actualidad, hemos asistido a una profunda evolución en cuanto al conocimiento de la enfermedad, de sus mecanismos de contagio, de la transmisión perinatal, de los factores involucrados en ella y de la conducta prenatal y postnatal tanto en la paciente seropositiva como en el recién nacido.

En 1984 se describió el primer caso documentado de SIDA y embarazo, que tuvo lugar en una paciente afecta de sarcoma de Kaposi diseminado (Rawlison, 1984). En los cuatro años posteriores llegaron a ser 902 los casos comunicados de SIDA pediátrico por parte del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, lo que suponía un 1,2% del total de los casos registrados de la enfermedad en los Estados Unidos (CDC, 1988).

Todas las estimaciones que se han ido realizando por parte de organismos internacionales, como la OMS y ONUSIDA, en cuanto a los posibles nuevos casos que se sucederían en determinadas partes del mundo y en un determinado momento, como podía ser a uno o dos años vista, han quedado siempre muy por debajo de la realidad. Poco se podía pensar que a finales del año 2001 existieran en el mundo más de 40 millones de personas que vivieran con la infección por el VIH, que sólo en el año 2001 se produjeran 5 millones de nuevas infecciones (declaradas) y que en ese mismo año hubieran muerto en

Correspondencia:  
Antonio Payà Panadés  
Servicio de Obstetricia  
y Ginecología  
Hospital del Mar  
Universidad Autónoma  
Passeig Marítim, 25  
08003 Barcelona

el mundo un total de 3 millones de personas, ascendiendo a un total de 24,8 millones las muertes relacionadas con el VIH desde el comienzo de la epidemia. En los países desarrollados, estas cifras parece que se han estabilizado gracias a la introducción de la terapéutica antirretroviral, pero la verdadera epidemia se encuentra localizada en unas determinadas áreas geográficas como son: el África Subsahariana y el sur y sudoeste asiático, donde se concentra el mayor número de casos y la más alta tasa de transmisión perinatal. En estos momentos se están poniendo en marcha una serie de programas, que tienen como finalidad controlar el crecimiento de la epidemia en estas zonas, mediante la utilización de medidas para impedir el contagio y disminuir la transmisión vertical.

En España, y tras los datos publicados por el Registro Nacional del SIDA, actualizados a Junio del 2001, parece observarse una franca disminución de los casos de SIDA producidos por transmisión vertical, como puede observarse en la Figura 1.

## Transmisión perinatal del VIH

Al igual que otros agentes infecciosos, el VIH puede transmitirse al feto intraútero a través de la placenta, por colonización fetal en el momento del parto y a través de la leche materna. Para conocer cuales son los principales factores de riesgo de transmisión vertical debemos conocer las principales vías de transmisión del virus y la importancia de cada una de ellas.

### Transmisión transplacentaria

Este mecanismo de transmisión perinatal del VIH fue el primero en conocerse desde el inicio de la difusión de la enfermedad. En los estudios de Lapointe (1985) y de Jovaisas (1985) se llega a demostrar la presencia del VIH en tejido fetal, el primero en un prematuro de 28 semanas cuya madre falleció por SIDA terminal a las dos horas del parto y el segundo en un feto de 20 semanas nacido de madre seropositiva. Posteriormente, Sprecher en 1986 aisló el virus en líquido amniótico y en el timo de un feto de 16 semanas.

Otros hechos que abogarían por la posible transmisión transplacentaria serían la presencia del virus en sangre periférica en la primera semana de vida en recién nacidos infectados y la rápida progresión de la enfermedad en algunos niños, lo que demostraría que

la infección se ha adquirido en etapas recientes de la gestación.

Tras estas evidencias, todos los autores aceptaron la vía transplacentaria de la transmisión, creyendo que se produce entre las semanas 15 y 20 de gestación (Jovaisas, 1985; Sprecher, 1986), aunque en algunos casos el virus había sido aislado con anterioridad, por ejemplo, en vellosidad corial en la 8ª semana de amenorrea (Lewis, 1990). El virus también ha sido aislado a partir de cultivos placentarios (Hill, 1987).

La transmisión transplacentaria puede producirse de tres formas distintas: por transferencia del virus libre en casos con antigenemia materna positiva, por el paso de linfocitos o macrófagos portadores del provirus en su material genético de la madre al feto (Shafer, 1988) y a través de una infección primaria de la placenta con posterior transmisión fetal, estando involucradas las llamadas células de Hofbauer (macrófagos placentarios) debido a su elevada concentración en placenta y por poseer receptores CD<sub>4</sub> en su membrana (Shafer, 1988).

### Transmisión intraparto

Este tipo de transmisión se produce en el momento del paso fetal a través del canal del parto, de forma similar a los casos de infección por herpes virus genital. Se ha aislado el VIH en las secreciones vaginales de mujeres infectadas (Wofsy, 1986), encontrándose asimismo hasta un 3% de células linfocitarias conteniendo antígenos p-17 y p-24 en dichas secreciones (Sprecher, 1988). Una circunstancia a favor de esta vía es que en los casos de gestaciones gemelares se afecta con más frecuencia el primer gemelo (Goedert, 1991), por lo que parece demostrada la importancia de ésta en la contaminación-infección fetal. El hecho de que se intercambie sangre materna y fetal en el momento del parto es otro factor a considerar como vía de transmisión del VIH (Newell, 1990).

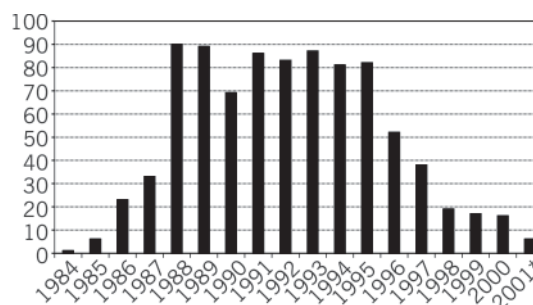


Figura 1. Evolución de los casos de SIDA producidos por transmisión vertical en España

Otras evidencias que demuestran la importancia de esta vía son, la ausencia del virus en sangre periférica en el 50% de los recién nacidos infectados en la primera semana de vida, la disminución de la transmisión vertical mediante la realización de cesáreas electivas, los bajos niveles de transmisión al administrar Zidovudina a la madre en las últimas semanas de gestación, en el parto y al neonato, la existencia de dos patrones de progresión de la enfermedad en los recién nacidos infectados y la ausencia de malformaciones congénitas que se podrían producir por la acción directa del virus en las primeras etapas de la gestación.

### **Transmisión a través de la lactancia materna**

El VIH ha sido aislado en la fracción celular del calostro humano (Thiry, 1985). La posibilidad de transmisión vertical de la infección mediante lactancia ha sido demostrada en aquellos casos en los que la infección materna ha sido adquirida por transfusión en el postparto, presentando el neonato posteriormente seropositividad (Oxtoby, 1988; Ziegler, 1985).

Algunos autores indican la posibilidad de que puedan existir determinados factores que favorezcan la transmisión del virus a través de la leche materna. Así, la presencia de células infectadas o el déficit de sustancias antiinfecciosas en la leche, o ambos factores, pueden facilitar esta transmisión (Van de Perre, 1993).

A pesar del gran número de trabajos realizados sobre el tema, siguen existiendo dudas respecto al papel de esta vía de transmisión, así Blanche (1989) y Ryder (1989) encuentran altas tasas de transmisión en los niños con lactancia materna mientras que Hutto (1991) encuentra sólo un leve y marginal aumento de la transmisión vertical. En el Estudio Colaborativo Europeo (ECE) (ECS, 1992) el riesgo de transmisión en niños con lactancia materna fue del 31%, significativamente superior al riesgo de los niños con lactancia artificial (11%). La OMS (WHO, 1987) recomienda la necesidad de valorar los beneficios de la lactancia materna con respecto al riesgo adicional de transmisión vertical, sobre todo en el ámbito de los países en vías de desarrollo, donde la introducción de fórmulas lácteas podría acarrear más problemas de malnutrición y otros trastornos gastrointestinales graves.

Han sido varios los intentos para cuantificar cuál de las tres vías de transmisión tiene mayor importancia y se han usado distintos modelos metodológicos. Uno

de los primeros modelos fue el utilizado por Rouzioux *et al.* (1995), usando el modelo matemático de Markov y los resultados de 95 niños infectados nacidos de madres seropositivas para el VIH y no alimentados con lactancia materna. Hicieron una estimación del momento de la transmisión, el tiempo desde el nacimiento hasta el momento de la detección del virus y el tiempo desde el nacimiento hasta la seroconversión. El modelo indicó que aproximadamente el 35% de las infecciones neonatales se producían intraútero y el 65% restante lo hacía en las etapas cercanas al parto o intraparto. Posteriormente otros autores, usando diferentes métodos, encontraron resultados similares (Chouquet, 1997; Dunn, 1995; Kalish, 1997; Kuhn, 1996).

Independientemente de los métodos estadísticos utilizados, todos estos datos sugieren que en aquellas poblaciones con lactancia artificial, aproximadamente una cuarta parte o un tercio de los niños infectados lo han sido intraútero.

### **Factores de riesgo de transmisión vertical**

Es de gran importancia el conocimiento de una serie de factores que, al incidir en la gestación, favorecen, o en el mejor de los casos impiden o disminuyen, el riesgo de transmisión perinatal del VIH. En la bibliografía médica existen multitud de trabajos que analizan toda una serie de factores o situaciones, implicados de una u otra forma, en la transmisión vertical del virus. El trabajo que ha analizado un mayor número de factores de riesgo fue el realizado por el ECE en 1992 (ECS, 1992), presentando un amplio estudio estadístico de cada uno de los factores implicados y de su interrelación multifactorial junto con el seguimiento de 721 hijos de madre seropositiva. A continuación expondremos los factores de riesgo, que de alguna forma, han estado implicados en la transmisión vertical. Algunos de ellos ya están totalmente rechazados.

#### **Factor geográfico**

El primer punto que se planteó al observar las diferentes tasas de transmisión que existían en el mundo era si existía algún factor geográfico relacionado con variaciones estructurales del virus que determinara estas tasas. Diferentes cepas del virus podrían influir en la variabilidad de la transmisión. Sin embargo, Ryder, encontró tasas de transmisión perinatal del 33 y 73% en dos hospitales de la misma ciudad

(Ryder, 1989). Todo ello obligó a investigar las características de las gestantes. En el ECE no se detectaron diferencias significativas de las tasas de transmisión entre ninguno de los centros participantes del estudio (ECS, 1992).

### **Edad materna y paridad**

La edad materna se valoró como factor de riesgo a partir de la descripción de Hutto, donde se concluía que las mujeres con edad superior a los 30 años tendrían un mayor riesgo de transmisión vertical de la enfermedad (Hutto, 1989). En una serie presentada por Foradada en 1991, con una baja tasa de transmisión, la edad media de la madre fue de 22,8 años (Foradada, 1990). En el ECE no se encontraron diferencias de transmisión con respecto a la edad de la madre en el momento del parto ni con la paridad (ECS, 1992). En la actualidad tanto el factor geográfico como la edad materna y la paridad han sido descartados como factores de riesgo de transmisión perinatal.

### **Adicción a drogas por vía parenteral**

Otro factor de riesgo invocado en la transmisión perinatal ha sido la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), apoyándose en la hipótesis de que en estas pacientes se produciría una alteración del sistema inmunitario la cual favorecería la transmisión vertical del virus. A pesar de que en Europa el factor de riesgo más frecuente en la gestante es la adicción a drogas, en el ECE la tasa de transmisión para ADVP fue del 19%, cifra que no difería, de forma estadísticamente significativa, de la tasa de aquellas pacientes que nunca habían consumido drogas (13,9%). Landesman en 1996 concluye, en un gran trabajo sobre factores obstétricos de transmisión vertical, que la ADVP es un factor de riesgo independiente de transmisión (Landesman, 1996).

### **Estadio clínico materno**

El estadio clínico de la madre y la duración de la enfermedad pueden influenciar la tasa de transmisión. Éste se evalúa por las manifestaciones clínicas y por el recuento de las subpoblaciones linfocitarias. Los estudios sobre niveles de linfocitos CD<sub>4</sub> y CD<sub>8</sub> positivos y riesgo de transmisión vertical fueron contradictorios (Goedert, 1989; Ryder, 1989) y la existencia de antigenemia se asoció con un aumento de la infección neonatal. En el ECE se encontró una asociación entre la existencia de antigenemia positiva, el recuento de linfocitos CD<sub>4</sub> positivos inferior a

700/mm<sup>3</sup> y el aumento de la tasa de transmisión vertical (ECS, 1992). Este aspecto tenía gran interés en las pacientes que consultaban al inicio del embarazo, ya que si se detectaba un valor de CD<sub>4</sub> inferior a 700 y la antigenemia era positiva, el riesgo de transmisión era aproximadamente el doble con respecto a las pacientes con normalidad inmunológica y sin antigenemia. Otra cifra de CD<sub>4</sub> relacionada con una mayor transmisión fue aquella por debajo del 29% de CD<sub>4</sub> (Landesman, 1996). Aquellas pacientes afectas de alguna enfermedad de las llamadas definitivas de SIDA, tienen un mayor riesgo de transmisión perinatal, al igual que aquellas en las que la primoinfección se produce durante el embarazo, ya que es en este momento de la infección donde la viremia es alta, aumentando el riesgo de transmisión vertical (Nesheim, 1996).

### **Enfermedades de transmisión sexual**

La presencia concomitante de enfermedades de transmisión sexual en aquellas pacientes seropositivas provoca un aumento de la carga viral a nivel genital, aumentando también la plasmática (Plummer, 1998), por lo que aumenta la posibilidad de transmisión perinatal. Distintos autores han descrito un aumento en la tasa de transmisión vertical en pacientes afectas de Sífilis (Lee, 1998), vaginosis bacteriana (Taha, 1998) y malaria a nivel placentario, así como en pacientes con un elevado grado de células inflamatorias a nivel del tracto genital (Panther, 2000).

### **Déficit de vitamina A**

Uno de los factores de transmisión de los que más se ha hablado en los últimos años es el déficit severo de vitamina A. La vitamina A es esencial para el mantenimiento de la integridad de la superficie de las mucosas, para modular la normal respuesta de los anticuerpos y para la función y crecimiento de las células T y B (Semba, 1994). El aumento del riesgo de transmisión podría ser debido a una alteración de la inmunidad de las mucosas que provocaría alteraciones tanto en el ámbito genital como en la superficie placentaria. Otro posible mecanismo sería el relacionado con un desarrollo defectuoso del sistema inmunológico fetal, aumentando la susceptibilidad de éste a la infección. Basados en estas hipótesis aparecieron una serie de trabajos que apoyaban estas suposiciones. Greenberg *et al.* comunicaron, en un estudio prospectivo realizado en zonas urbanas de Nueva York, un aumento de 4 a 5 veces en el riesgo de transmisión vertical (Greenberg, 1997),

corroborando los resultados obtenidos en Kenya por Nduati (1995) y en Malawi por Semba (1997). En estudios posteriores no se ha llegado a demostrar que el aporte continuado durante la gestación de vitamina A consiga disminuir la tasa de transmisión (Fawzi, 2000; Kennedy, 2000).

### **Prematuridad**

Otro de los aspectos controvertidos es si la tasa de transmisión es más alta en los neonatos nacidos prematuramente. Goedert (Goedert, 1989) describió una alta tasa de transmisión en los niños nacidos antes de la 38ª semana y lo atribuyó a la baja concentración de anticuerpos maternos transferidos al feto. Una mayor tasa de infección neonatal podía deberse también a que el neonato prematuro era más sensible a la infección por su baja inmunocompetencia. Por otra parte, existe un aumento de la tasa de prematuridad en aquellas pacientes con una disminución de la cifra de linfocitos CD<sub>4</sub> positivos (Zurrer, 1995) o por la frecuente existencia en ellas de flora vaginal patógena capaz de desencadenar el parto prematuro. Kuhn en los años 1997 y 1999 también ratificó a la prematuridad como factor de transmisión, pero añadiendo otro que probablemente tenga una mayor importancia: la ruptura prolongada de membranas (Kuhn, 1997; Kuhn, 1999).

### **Maniobras intraparto**

La utilización de electrodos internos de frecuencia cardiaca fetal y la realización de microtoma de calota, para el estudio de equilibrio ácido-base, están relacionados con un mayor riesgo de transmisión, por lo que no se recomienda su práctica.

### **Tiempo de amniorraxis**

Uno de los factores de riesgo reconocido y aceptado en la actualidad, es la duración del segundo estadio del parto y el tiempo desde la ruptura de las membranas hasta el expulsivo. Uno de los trabajos en los que se demostró, de forma más fehaciente, este hecho fue el publicado por Landesman en 1996. Sus hallazgos indican que la duración de la ruptura de membranas es un factor determinante en la transmisión perinatal, sugiriendo que esta variable podría explicar la asociación de la transmisión con la vía de parto, que había sido observada por otros autores (1994; Goedert, 1991; Kuhn, 1994; Minkoff, 1995). Cuando la duración de la ruptura de membranas era superior a 4 horas la tasa de transmisión vertical fue

del 18,7%, mientras que cuando era inferior o igual a las 4 horas, la tasa disminuyó hasta el 13,9%, lo que suponía una reducción de la transmisión perinatal del 26% (Landesman, 1996).

### **Tipo de parto**

La vía de parto, es decir vía vaginal o vía cesárea, es otro de los factores de riesgo más debatidos en los últimos años. En 1987, Mok no encontró asociación entre la vía del parto y la tasa de transmisión vertical (Mok, 1987). Posteriormente, otros autores corroboraron sus hallazgos (Blanche, 1989; Goedert, 1991). En el Estudio Colaborativo Europeo de 1992 se empezó a vislumbrar un cierto efecto protector de la cesárea frente al parto vaginal, en cuanto a la transmisión vertical, aunque las diferencias no fueron significativas (ECS, 1992). Este efecto protector se producía en aquellas cesáreas realizadas de forma programada o electiva, es decir, antes del inicio de los diferentes mecanismos del parto (dinámica uterina, amniorraxis...).

En los estudios realizados hasta ese momento, no se diferenciaba la realización de una cesárea urgente de una electiva, factor muy importante, pues las diferencias son muy obvias, dado que en el caso de la cesárea urgente, realizada durante el curso de parto, ya han podido intervenir multitud de factores que pueden favorecer la transmisión vertical, como son la duración del tiempo de amniorraxis, la dinámica uterina, etc.

La práctica de la cesárea electiva en los casos de infección materna era asimismo controvertida porque, aunque empíricamente podía prevenir la transmisión de la enfermedad (Newell, 1990), debemos tener en cuenta que durante la intervención también se produce contacto del neonato con la sangre y las secreciones maternas. Era necesario objetivar el potencial efecto protector de la cesárea electiva frente al parto vaginal. Para ello se llevó a cabo un estudio multicéntrico, randomizado y aleatorio que constaba, en su fase final, de 1500 gestantes seropositivas a las que se randomizó entre parto vaginal y cesárea electiva, para poder llegar a una conclusión definitiva (MOD Trial "Mode Of Delivery Trial"). Tras la finalización de este estudio se llegó a la conclusión de que se produce una reducción de la tasa de transmisión en aquellas pacientes en las que la gestación se finaliza mediante cesárea electiva (ECS, 1999)

Posteriormente se llevó a cabo un meta-análisis para valorar este efecto protector, pues, tras la introducción de la zidovudina, el efecto de la cesárea podía no ser tan eficaz. El estudio constaba de los datos de

15 estudios prospectivos (5 europeos y 10 norteamericanos), realizados desde 1982 hasta 1996. El meta-análisis comparaba la tasa de transmisión después de una cesárea electiva, antes del inicio del parto o de la ruptura de las membranas, con la producida tras el parto vaginal o tras la cesárea realizada después del inicio del parto o de la ruptura de membranas. Después de ajustar una serie de covariables, incluyendo el uso de antirretrovirales, estadio materno avanzado y bajo peso al nacer (< 2500 gramos), la cesárea electiva estuvo fuertemente asociada con una disminución de la transmisión vertical del VIH (OR: 0,43; Intervalo de confianza 95%: 0,33-0,56). En ausencia de tratamiento antirretroviral, la tasa de transmisión en los casos de cesárea electiva, fue del 10,4%, siendo del 19% en los otros tipos de parto. En presencia del tratamiento antirretroviral, la tasa de transmisión en el grupo de cesárea electiva fue sólo del 2% y en el grupo de parto vaginal/cesárea urgente fue del 7,3%. Analizando los diferentes subgrupos de parejas madre-hijo se objetivó que el efecto protector de la cesárea electiva permanecía, siempre y cuando el periodo desde la amniorrhexis hasta el parto fuera corto. Los datos obtenidos sugieren que tanto la ruptura de membranas, como el parto por sí mismo aumentaban el riesgo de transmisión vertical. Estos resultados son también congruentes con los provenientes de otro estudio controlado y randomizado que informa de una tasa de transmisión del 3% en los partos finalizados mediante cesárea electiva a las 38 semanas de gestación, frente a un 10% entre los partos finalizados por vía vaginal (Semprini, 1998).

Uno de los factores a tener en cuenta es el hecho de que el parto mediante cesárea tiene una mayor índice de morbilidad que el parto por vía vaginal, siendo más frecuente la aparición de: mayor pérdida hemática, infección de la herida quirúrgica, endometritis postparto y otras infecciones (Miller, 1988). Además, el deteriorado estado inmunitario de algunas de las pacientes eleva el riesgo de estas complicaciones, sobre todo si tenemos en cuenta que, son estas pacientes las que tienen una carga viral más elevada, lo que provoca un mayor riesgo de transmisión y por lo tanto son las que se beneficiarían de la cesárea electiva. La mayoría de trabajos informan que tanto la cifra absoluta como el porcentaje de linfocitos CD<sub>4</sub> no están tan relacionados con la transmisión vertical como lo está la carga viral (Contopoulos-Ioannidis, 1998; Dickover, 1996).

La mayoría de estudios incluidos en el meta-análisis fueron llevados a cabo antes del año 1996, cuando el estándar de tratamiento era la monoterapia con zidovudina. Desde entonces hasta la actualidad han

aparecido en la escena terapéutica perinatólogica nuevos antirretrovirales y nuevas combinaciones de ellos con los que conseguimos descensos muy importantes de la carga viral, incluso hasta valores indetectables. Entonces surge la pregunta: *¿es la cesárea electiva protectora en aquellos casos que se utiliza terapia antirretroviral de alta eficacia?* En estos momentos sería muy difícil realizar un estudio para responder a esta pregunta, pues el número de pacientes que debería incluir rozaría el "infinito".

El enfoque óptimo para prevenir la transmisión vertical del VIH requiere la detección precoz de la infección materna mediante el cribaje universal, el uso de la terapia antirretroviral durante el embarazo y en el recién nacido y la selección de las intervenciones obstétricas, incluyendo la cesárea electiva.

### **Lactancia materna**

Uno de los factores, completamente aceptados, de transmisión perinatal es la lactancia materna. La detección del virus de la inmunodeficiencia humana en la leche materna, a través del cultivo viral o mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), no necesariamente significa que tenga que ser la vía de transmisión, aunque las evidencias hasta ahora recogidas así lo demuestran. Esta transmisión puede producirse en aquellas situaciones en las que la madre adquiere la infección en el postparto inmediato o en pacientes infectadas previamente. El riesgo adicional de transmitir la infección a través de la lactancia materna se sitúa entre un 7 y un 22%. Esta observación fue publicada por Dunn *et al.* en un meta-análisis realizado en el año 1992. Estimaron que el riesgo de transmisión en aquellas pacientes que adquirían la infección postnatalmente y amamantaban a su hijo, era del 29% (I.C. 95%: 16-42%), mientras que las que se infectaban con anterioridad al parto, el riesgo adicional (añadido al riesgo de transmisión intraútero e intraparto) de la lactancia materna era del 14% (I.C. 95%: 7-22%) (Dunn, 1992).

La transmisión parece estar más relacionada con el tiempo de exposición, con la infectividad de la leche y con la susceptibilidad del niño que con la cantidad del inóculo, sugiriendo que el riesgo puede ser incluso mayor en aquellos niños que reciben otro tipo de alimentación, además de la lactancia materna, y que habitualmente están más tiempo lactando (de Martino, 1992).

Actualmente, en las poblaciones en las que se inhibe la lactancia materna, sabemos que las tres cuartas partes de la transmisión se producen durante el parto. Sin embargo, en las poblaciones en las que no se

inhibe este tipo de lactancia, es casi imposible distinguir entre la transmisión intraparto y la debida a la lactancia materna.

### **Carga viral**

Inicialmente, los datos que existían respecto a la relación entre la carga viral plasmática (niveles de RNA-VIH-1) y transmisión perinatal eran conflictivos. Mientras en algunos estudios se hablaba de una correlación absoluta entre ambos parámetros (Dickover, 1996), otros autores informaban sobre una escasa correlación, es decir, pacientes con altas cargas virales en los que no se había producido transmisión vertical y viceversa. Se ha comunicado transmisión vertical en todos los rangos de carga viral, incluidas aquellas gestantes con niveles por debajo del límite de detección, con lo que la carga viral tendría un valor predictivo bastante pobre (Cao, 1997; Mayaux, 1997; Thea, 1997).

En el PACTG 076 (Pediatric AIDS Control Trial Group), la carga viral estuvo relacionada con la transmisión vertical en el grupo placebo, mientras que esta relación resultó mucho más atenuada en el grupo de pacientes tratadas con zidovudina (Sperling, 1996), sin poderse hallar un valor por debajo del cual no existiera riesgo de transmisión.

Datos más recientes, procedentes de amplias series de gestantes tratadas con zidovudina, indican que los niveles de carga viral se correlacionan con el riesgo de transmisión en las pacientes tratadas. Aunque el riesgo de transmisión perinatal en mujeres con carga viral por debajo del límite de detección es bajo, se han comunicado casos de transmisión en todos los niveles, de ahí que como citan los autores del Estudio Colaborativo Europeo, "la carga viral es un factor de riesgo importante, pero no es el único" (ECS, 1999).

Una de las causas de la escasa correlación encontrada podría deberse a la posible discordancia entre la carga viral plasmática y la llamada carga viral genital (Hart, 1999; Iverson, 1998; Rasheed, 1996; Shaheen, 1999). Si esto resultara cierto, la carga viral plasmática no sería un buen indicador del riesgo de transmisión. Los cambios que se producen en un compartimiento (plasma), por ejemplo, durante el tratamiento antirretroviral, pudieran no estar asociados con los mismos cambios en el otro compartimiento (genital). En estudios posteriores se ha demostrado una disminución de la carga viral genital, gracias al tratamiento con antirretrovirales. Así, en un trabajo realizado en Tailandia sobre regímenes cortos de tratamiento con zidovudina, se demuestra

este hecho, observando una reducción tanto de la carga viral plasmática como de la vaginal (Chuachoowong, 2000).

### **Tratamiento**

Antes de la utilización de los fármacos antirretrovirales durante la gestación, el obstetra estaba limitado a la observación de lo que acontecía durante la gestación de la paciente seropositiva. Sólo podíamos prevenir la aparición de determinadas enfermedades oportunistas, mediante la utilización de fármacos como la pentamidina, para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis Carinii*, basándonos en la cifra de linfocitos CD4, y evitar algunos de los factores de transmisión conocidos hasta ese momento.

Desde la publicación en 1994, por Connor *et al.* del tratamiento con zidovudina (ZDV), durante el embarazo, parto y posteriormente al recién nacido, el panorama cambió substancialmente (ACTG 076) (Connor, 1994). Podíamos intervenir de una forma más activa, haciendo más para evitar no sólo la aparición de estas enfermedades, si no disminuir la transmisión vertical. En 1994 se publican las recomendaciones, por parte del CDC, sobre el uso de zidovudina a partir de las 14 semanas de gestación (Public-Health-Service, 1994).

El mecanismo por el cual la zidovudina reduce la transmisión vertical no ha sido totalmente definido. El efecto de la ZDV sobre la carga viral no es el principal responsable de la eficacia en la disminución de la transmisión vertical del VIH. El paso transplacentario del fármaco parece ser crucial para la prevención de la transmisión. En estudios de perfusión placentaria se ha observado cómo la ZDV sufre un proceso de fosforilización dentro de la placenta, metabolizándose a trifosfato activo (Garland, 1998; Patterson, 1997), que puede ser el responsable de la protección contra la exposición intraútero. Este proceso es único para la ZDV, pues no ha sido observado en ninguno de los otros fármacos utilizados con este fin.

La introducción de los inhibidores de la proteasas marcó otro hito en la historia del tratamiento del paciente infectado por el VIH, y su asociación con los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, puso en marcha lo que a partir de entonces se llamaría "HAART" (Highly Active Antirretroviral Therapy) o terapia antirretroviral de alta eficacia.

Actualmente, el régimen terapéutico estándar recomendado para toda paciente infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana consiste en la aso-

ciación de dos análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa y un inhibidor de las proteasas.

El embarazo no debería ser una situación en la que se evitara el uso de un régimen terapéutico óptimo, sin embargo, las recomendaciones con respecto a la elección de los fármacos antirretrovirales deben estar sujetas a una serie de consideraciones, entre las que se incluyen: los cambios potenciales en la dosificación resultantes de las modificaciones fisiológicas que se producen durante la gestación, los posibles efectos adversos que pueden tener los fármacos sobre la madre y aquellos a corto y a largo plazo que puedan producirse sobre el feto y el recién nacido, los cuales no son todavía conocidos en muchos de los fármacos utilizados.

Las modificaciones fisiológicas que se producen durante la gestación pueden afectar a la farmacocinética, alterando la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los antirretrovirales, por lo que puede afectar a la dosificación requerida, pudiendo alterar la susceptibilidad de la gestante a la toxicidad del fármaco.

Otras consideraciones, que no deben olvidarse, relacionadas con el uso de fármacos durante la gestación son los posibles efectos teratogénicos, mutagénicos, carcinogénicos (Tabla 2), la farmacocinética y toxicidad de estas sustancias vía transplacentaria. El daño potencial de un fármaco sobre el feto dependerá, no sólo del fármaco en sí mismo, sino de la dosis, de la edad gestacional en la que se administra, del tiempo de exposición, de la

interacción con otros agentes terapéuticos y de un factor extensamente desconocido como es la constitución genética materna y fetal.

La información sobre seguridad terapéutica durante la gestación proviene, en la mayoría de las veces, de estudios sobre toxicidad animal, experiencias de tipo anecdótico, datos registrados y protocolos clínicos. Los estudios sobre los antirretrovirales, y sobre todo sobre sus asociaciones, son muy escasos, de ahí que la elección de los fármacos deba de ser individualizada y discutida con la paciente, según la información preclínica y clínica conocida hasta ese momento.

Desde la introducción de los antirretrovirales en perinatología hasta la actualidad han aparecido diversas publicaciones dedicadas a recoger posibles efectos adversos sobre la madre, el feto y el recién nacido. En un estudio retrospectivo suizo, realizado en 1998, se evaluó el resultado perinatal de 37 gestantes infectadas por el VIH, las cuales siguieron tratamiento combinado con dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa y 16 recibieron además, uno o dos inhibidores de las proteasas (Lorenzi P, 1998). Cerca del 80% de las mujeres del estudio presentaron uno o más de los efectos adversos conocidos de los fármacos, como anemia, náuseas y vómitos, elevación de enzimas hepáticas o hiperglicemia, y además 10 de 30 niños nacieron de forma prematura. La tasa de prematuridad no difería entre las pacientes que recibieron terapia combinada asociada o no con inhibidores de la proteasas. La posible contribución del estadio materno de la enfermedad y de otras variables que pudieron estar rela-

Fármaco	Categoría FDA	Paso transplacentario (RN/madre)	Estudios carcinogénesis (animales)	Teratogenicidad ratones
Zidovudina	C	Sí (humanos)(0,85)	+ (tumores vaginales roedores)	+ (cercano a dosis letal)
Zalcitabina	C	Sí (reshus)(0,30-0,50)	+ (linfomas timo roedores)	+ (Hidrocefalia altas dosis)
Didanosina	B	Sí (humanos)(0,50)	- (no tumores)	negativo
Estavudina	C	Sí (reshus)(0,76)	No completado	- (Disminución Ca esternón)
Lamivudina	C	Sí (humanos)(1,0)	- (no tumores)	Negativo
Abacavir	C	Si (ratas)	No completado	+ (Anasarca, malformaciones Esqueléticas)
Saquinavir	B	Desconocido	No completado	Negativo
Indinavir	C	Sí (ratas) (Significativo en ratas, bajo en conejos)	No completado	-(Costillas supernumerarias conejos)
Ritonavir	B	Sí (ratas) (0,15-0,64)	No completado	-(Criptorquidia en ratas)
Nelfinavir	B	Desconocido	No completado	Negativo
Amprenavir	C	Desconocido	No completado	+ (elongación timo, incompleta osificación, bajo peso)
Lopinavir / Ritonavir	C	Desconocido	No completado	-(retraso en la osificación del esqueleto a altas dosis)
Nevirapina	C	Sí (Humanos) (1,0)	No completado	Negativo
Delavirdina	C	Sí (ratas)(0,04-0,15)	No completado	Defectos del septo interventricular
Efavirenz	C	Sí (monos, ratas y conejos) (1,0)	No completado	Anencefalia, anoftalmia, microftalmia

Tabla 2.  
Datos relevantes del uso de antirretrovirales durante la gestación

cionadas con la prematuridad no fue taxativamente reconocida.

En el año 2000 el "European Collaborative Study" y el "Swiss Mother+Child HIV Cohort Study" publicaron datos provenientes de 3920 pares madre-hijo, encontrando un incremento de 2,6 veces el riesgo de prematuridad en aquellos casos en los que se utilizó terapia combinada con o sin inhibidores de las proteasas comparadas con las pacientes que no realizaron tratamiento. Dicha tasa de prematuridad también resultó más elevada en aquellas gestantes que iniciaron el tratamiento combinado antes de la gestación, que en las que lo iniciaron en el tercer trimestre (Study, 2000). Sin embargo, hay que destacar que sólo habían seguido tratamiento combinado un 8% de las pacientes del estudio. La exposición a la monoterapia no estuvo asociada a prematuridad. En contraste, en otro estudio realizado el mismo año, en los Estados Unidos, 1150 de 1472 mujeres (78%) utilizaron triple terapia (PACTG 367) sin hallarse la asociación entre prematuridad y uso de terapia combinada (Tuomala, 2000). El mayor porcentaje de prematuridad lo encontraron entre aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral, lo que ya había sido comunicado por otros autores.

Otros de los efectos secundarios observados durante el tratamiento con inhibidores de las proteasas han sido las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, como hiperglicemia, el debut de una diabetes mellitus latente, la exacerbación de una diabetes existente y la cetoacidosis diabética (Dube, 1998; Eastone, 1997). Además, no debemos olvidar que la gestación por sí misma es un factor de riesgo en cuanto a dichas alteraciones.

En el año 1991, en un estudio francés, publicado por Blanche *et al.* se describieron los primeros casos de niños afectados de disfunción mitocondrial, potencialmente provocada por la administración de inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa durante la gestación (Blanche, 1999). Los hallazgos clínicos provocados por la disfunción mitocondrial incluyen neuropatía, miopatía, miocardiopatía, pancreatitis, estatois hepática y acidosis láctica. El cuadro clínico es parecido al acontecido en el llamado Síndrome HELLP, que puede producirse durante el tercer trimestre de gestación, con hemólisis, aumento de las transaminasas hepáticas y plaquetopenia. Varios investigadores han relacionado estos desórdenes producidos durante la gestación con una alteración mitocondrial recesiva, que produce una incapacidad para realizar la oxidación de los ácidos grasos (Brinkman, 1998; Martin, 1994). En aquellas madres portadoras del gen, esta incapacidad de oxidación podría produ-

cir una acumulación de estos ácidos grasos a nivel materno y fetal.

Algunos de los antirretrovirales que se utilizan habitualmente pueden inhibir la gamma-polimerasa del DNA a nivel mitocondrial, provocando una disminución de la actividad de esta enzima a este nivel. *In vitro*, los inhibidores nucleótidos con mayor capacidad para inhibir la polimerasa son, por orden de mayor a menor potencia, la zalcitabina (ddC), seguida de la didanosina (ddI), la estavudina (d4T), la lamivudina (3TC), la zidovudina (ZDV) y el abacabir (ABC). El estudio citado anteriormente, de Blanche *et al.* estaba formado por una cohorte de 1754 niños no infectados, nacidos de madres que habían sido tratadas durante la gestación con ZDV/3TC (cuatro niños) y ZDV aislada (cuatro niños). Estos 8 niños desarrollaron síntomas compatibles con disfunción mitocondrial después de los primeros meses de vida. Dos de los expuestos a ZDV/3TC murieron, tres tenían síntomas leves o moderados y el resto sólo presentaban alteraciones analíticas transitorias. En estudios posteriores, tras el seguimiento durante la primera infancia, no se ha encontrado esta relación causal. En una larga base de datos, en la que se incluyen más de 20000 niños tratados y no tratados con antirretrovirales, se observaron un total de 223 muertes y de todas ellas en ningún caso se sospecho la existencia de síntomas atribuibles a disfunción mitocondrial (McIntosh, 2000). Sin embargo, en esta cohorte destaca que la mayoría de los niños habían estado expuestos a ZDV aislada y sólo en un 6% de los casos a la asociación de ZDV/3TC. En 1798 niños que participaron en el protocolo africano de tratamiento PETRA, en el que se comparaban tres regímenes de administración de ZDV/3TC (antes, durante y una semana postparto, y sólo durante el parto) con placebo para la prevención de la transmisión, no se detectó un mayor riesgo de alteraciones neurológicas entre los niños tratados y no tratados (PETRA-Study, 2002).

La acidosis láctica con esteatosis microvacuolar hepática es otro tipo de toxicidad relacionada con los análogos nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, que pudiera estar relacionado con la toxicidad mitocondrial. Inicialmente la mayoría de los casos tuvieron que ver con la administración prolongada de Zidovudina (más de 6 meses), pero posteriormente otros análogos nucleótidos han sido asociados con este cuadro, en particular, la estavudina. La frecuencia de este síndrome en las gestantes infectadas por el VIH que reciben estos fármacos es desconocida. Los casos publicados hasta la actualidad se produjeron en gestantes que recibieron tratamiento con estos agentes desde el momento de la concep-

ción, presentando el cuadro en las etapas finales del embarazo y progresando hasta la muerte en el periodo postparto. En dos casos se asoció con muerte fetal (Luzzati, 1999).

En la actualidad se recomienda que en todas aquellas gestantes infectadas por el VIH y tratadas con este tipo de fármacos se realicen controles periódicos de sus niveles enzimáticos hepáticos y de electrolitos, sobre todo durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, para detectar de forma precoz cualquier alteración al respecto, y sobre todo en aquellas pacientes en las que se haya asociado estavudina y didanosina.

Todos estos datos enfatizan la importancia de la existencia de un registro mundial para el seguimiento a corto y largo plazo de todos los niños expuestos intraútero a fármacos antirretrovirales, para que se puedan extraer conclusiones válidas para futuros regímenes terapéuticos.

La bibliografía médica acumulada hasta estos momentos sugiere que el uso prenatal de regímenes terapéuticos combinados de antirretrovirales reduce la transmisión perinatal. En un estudio no randomizado francés, compuesto por 445 gestantes infectadas por el VIH, se evaluó la adición de lamivudina a la zidovudina, a partir de las 32 semanas de gestación, añadiéndola también a la pauta de zidovudina seguida por los recién nacidos durante 6 semanas (Mandelbrot, 2001). La tasa de transmisión en las pacientes tratadas con 3TC/ZDV fue de 1,6% (intervalo de confianza 95%, 0,7-3,3%), mientras que la transmisión en el grupo de pacientes con ZDV aislada fue del 6,8% (intervalo de confianza 95%, 5,1-8,7%). En un estudio epidemiológico longitudinal, realizado en Estados Unidos desde 1990, la transmisión perinatal observada fue del 20% en las pacientes que no recibieron ningún fármaco, del 10,4%, en aquellas que sólo recibieron ZDV del 3,8% en las tratadas con combinaciones de antirretrovirales, sin incluir inhibidores de las proteasas; y de 1,2% en el grupo que recibió terapéutica combinada con un inhibidor de las proteasas (Cooper, 2002)

## Protocolo de actuación

Presentamos a continuación, con un fin eminentemente práctico, el protocolo actual de control gestacional frente a una paciente con seropositividad VIH, desde el momento de diagnosticarse la gestación hasta el puerperio.

En primer lugar debemos clasificar o estadiar a la paciente según la clasificación vigente de los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta para la infección por VIH-1 en los adultos (CDC, 1992).

*Control y seguimiento obstétrico:* además de los controles habituales de toda gestante, debemos investigar una serie de parámetros, a través de los cuales podamos detectar cualquier cambio de su enfermedad de base o del curso de la gestación.

### Primer trimestre

- a. Estadiaje y patología médica asociada: en primer lugar averiguamos el estadio de la enfermedad, para lo cual se realiza una anamnesis y exploración adecuadas, destacando aquellas patologías derivadas de una inmunodeficiencia subyacente.
- b. Valoración de inicio o continuación de la terapia antirretroviral: se realiza conjuntamente con el Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas, dado que en muchas de las ocasiones se trata de pacientes controladas por este servicio con anterioridad a la gestación. Es recomendable el cese de cualquier medicación antirretroviral durante el primer trimestre, para reiniciarla transcurrido este periodo (aproximadamente a las 14 semanas de amenorrea)
- c. Control de enfermedades infecciosas de transmisión perinatal:
  - Serología de Rubéola, Toxoplasmosis, Lues, Hepatitis B y C.
  - Frotis y cultivo vaginal y endocervical, con medios selectivos para *Neisseria Gonorrhoeae* y *Streptococcus Agalactiae*.
- d. Estudio inmunológico: a nivel de sangre periférica determinamos:
  - Linfocitos totales
  - Subpoblaciones linfocitarias (CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>)
  - VIH-RNA (carga viral) determinada por PCR
- e. Valoración de la drogodependencia: toda gestante seropositiva y adicta a drogas por vía parenteral (ADVP) es evaluada en la Unidad de Toxicomanías para llegar a determinar el grado de drogodependencia e iniciar el mecanismo de deshabituación correspondiente, si procede. Es muy importante evitar la aparición del síndrome de abstinencia durante la gestación dado el riesgo obstétrico que conlleva (producción de hiperdinamia).

### Segundo trimestre

- a. Estudio inmunológico en sangre periférica:
  - Linfocitos totales
  - Subpoblaciones linfocitarias (CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>)
  - VIH-RNA (carga viral) determinada por PCR
- b. Un punto que tenemos en cuenta es la posible aparición de enfermedades de tipo oportunista que pueden afectar a la gestante VIH positiva. Así realizamos profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis Carinii* en aquellas pacientes con recuentos de linfocitos CD<sub>4</sub> positivos inferiores a 300 cels/mm<sup>3</sup>, mediante la administración de Pentamidina en aerosol
- c. *Screening* de Tuberculosis mediante la realización del test de la tuberculina (Mantoux). Debemos tener presente que en pacientes con menos de 200 células CD<sub>4</sub> positivas por milímetro cúbico, el test puede ser negativo y encontrarnos frente a una TBC activa.
- d. Tratamiento antirretroviral: todas aquellas pacientes que siguen pauta de fármacos antirretrovirales, además de seguir los controles pertinentes por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, son monitorizadas clínica y analíticamente, dependiendo de los diferentes fármacos que utilicen.

### Tercer trimestre

- a. Estudio inmunológico:
  - Linfocitos totales
  - Subpoblaciones linfocitarias (CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub>, CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>)
  - VIH-RNA (carga viral) determinada por PCR

La patología obstétrica en la paciente VIH positiva suele hacer su aparición en esta fase de la gestación, básicamente el crecimiento intrauterino restringido y la prematuridad. Los controles van dirigidos a detectar y tratar estas patologías, sin olvidarnos de la aparición de complicaciones médicas debidas a la infección por el VIH.

- b. Control ecográfico del crecimiento fetal: junto a los estudios habituales en toda gestante (primer trimestre, 18-20 semanas, 32-34 semanas). Controlamos la posible aparición de alteraciones en el crecimiento fetal.
- c. Cardiotocografía externa semanal a partir de las 34 semanas. En caso de amenaza de parto prematuro, contraindicamos de forma relativa la utilización de beta-miméticos, por el riesgo de

cardiopatía infecciosa latente (endocarditis bacteriana), que dicho fármaco podría descompensar, aunque pueden utilizarse con estricta monitorización cardiaca, o en su defecto utilizar antagonistas de la Oxitocina.

- d. Detallar el consumo de drogas: el desprendimiento precoz de la placenta normalmente inserta se ha relacionado, por ejemplo, con el consumo de cocaína.

### Parto

El parto en este tipo de pacientes debe de ser considerado de riesgo elevado.

No utilizamos técnicas que aumenten el riesgo de transmisión vertical: cardiotocografía interna, microtoma de calota fetal para el control del equilibrio ácido-base.

Ante la sospecha de sufrimiento fetal está contraindicado el uso de beta-miméticos, por el riesgo de descompensar una posible cardiopatía subyacente (endocarditis bacteriana).

No existe contraindicación para la utilización de técnicas de anestesia regional, excepto las inherentes a la propia técnica.

La administración de ZDV durante el parto se realiza a dosis de 2 mg/kg en bolus y posteriormente mediante perfusión endovenosa de 1 mg/kg/h. La ZDV intraparto se administra a toda gestante VIH positiva.

Tipo de parto: en estos momentos sabemos que la práctica sistemática de la cesárea electiva como forma de finalización de la gestación en la paciente VIH positiva, es un instrumento más para la disminución de la tasa de transmisión vertical, sobre todo en aquellos casos en que no se ha conseguido una disminución de la carga viral plasmática a niveles indetectables o en los que desconocemos este parámetro. En cambio, parece ser que en aquellas pacientes en tratamiento antirretroviral, que gozan de un buen estado inmunológico (CD<sub>4</sub> por encima de 500/mm<sup>3</sup> y carga viral indetectable), la cesárea no mejoraría la transmisión vertical. Así, seguimos el protocolo según los siguientes supuestos:

- Paciente tipo A: >36 semanas, sin tratamiento, con PCR-VIH-1 desconocida: finalización a las 38 semanas, tratamiento con ZDV intraparto + cesárea electiva + tratamiento al neonato.
- Paciente tipo B: En tratamiento ARV con PCR-VIH-1 >1000: a las 38 semanas: tratamiento

con ZDV intraparto + cesárea electiva + tratamiento al neonato.

- Paciente tipo C: 36 semanas, con tratamiento ARV, PCR-VIH-1 indetectable: en este caso podremos permitir el parto vaginal, valorando las condiciones obstétricas, la paridad, la posible duración del mismo, sin olvidar la realización del tratamiento con Zidovudina.
- Paciente tipo D: programada para cesárea electiva que inicia el parto/amniorrexia espontánea: valorar condiciones obstétricas y tiempo de amniorrexia, para parto vaginal o cesárea urgente

## Puerperio

Inhibimos la lactancia materna, dado que es un factor de riesgo demostrado de transmisión del virus al recién nacido.

## Bibliografía recomendada

- Blanche S, Rouzioux C, Moscato ML, Veber F, Mayaux MJ, Jacomet C, Tricoire J, Deville A, Vial M, Firtion G, *et al.* A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1989;320(25):1643-8.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999;354(9184):1084-9.
- Brinkman K, Ter Hofstede H, Burger D, *et al.* Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway". *AIDS* 1998;12:1735-44.
- Cao Y, Krogstad P, Korber BT, Koup RA, Muldoon M, Macken C, Song JL, Jin Z, Zhao JQ, Clapp S, Chen IS, Ho DD, Ammann AJ. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med* 1997.
- CDC. Clasificación clínica VIH. *MMWR* 1992;42(RR-17).
- CDC. AIDS weekly surveillance report. *MMWR* 1988;1:654.
- Chouquet C, Burgard M, Richardson S, Rouzioux C, Costagliola D. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission and diagnosis of infection based on polymerase chain reaction in the neonatal period by a non-parametric method [letter]. *AIDS* 1997.
- Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W, Chaisilwattana P, Young NL, Mock PA, Chearskul S, Waranawat N, Chaowanachan T, Karon J, Simonds RJ, Mastro TD. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission.
- Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *J Infect Dis* 2000;181(1):99-106.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, MJ OS, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, *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 [see comments]. *N Engl J Med* 1994;331(18):1173-80.
- Contopoulos-Loannidis DG, Loannidis JP. Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology* 1998;18(2):126-35.
- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5):484-94.
- De Martino M, Tovo P-A, Tozzi A, *et al.* HIV-1 transmission through breastmilk: appraisal of risk according to duration of feeding. *AIDS* 1992;6:991-7.
- Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ, Keller M, Deveikis A, Stiehm ER, Bryson YJ. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load [see comments]. *Jama* 1996;275(8):599-605.
- Dube M. Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS* 1998;10:41-8.
- Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, Cassol SA, Roques P, Borkowsky W, De Rossi A, Denamur E, Ehrnst A, Loveday C. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission [see comments]. *AIDS* 1995;9(9):F7-11.
- Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding [see comments]. *Lancet* 1992;340(8819):585-8.
- Eastone J, Decker C. New-onset Diabetes Mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1997;127:948.
- ECS. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. European Collaborative Study. *Lancet* 1992;339(8800):1007-12.
- ECS. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration [see comments]. *Lancet* 1999;353(9158):1035-9.

- ECS. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study. *AIDS* 1999;13:1377-85.
- European Collaborative Study. Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1994; 343(8911):1464-7.
- Fawzi WW, Msamanga G, Hunter D, Urassa E, Renjifo B, Mwakagile D, Hertzmark E, Coley J, Garland M, Kapiga S, Antelman G, Essex M, Spiegelman D. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(3):246-54.
- Foradada C. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina preventiva*. Bellaterra: Universidad Autónoma de Barcelona, 1990;360.
- García P, Kalish L, Pitt J. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med* 1999;341(6): 394-402.
- Garland M, Szeto HH, Daniel SS, Tropper PJ, Myers MM, Stark RI. Placental transfer and fetal metabolism of zidovudine in the baboon. *Pediatr Res* 1998;44(1): 47-53.
- Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-exposed Twins [see comments]. *Lancet* 1991;338(8781):1471-5.
- Goedert JJ, Mendez H, Drummond JE, Robert-Guroff M, Minkoff HL, Holman S, Stevens R, Rubinstein A, Blattner WA, Willoughby A, et al. Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1: association with prematurity or low anti-gp120 [see comments]. *Lancet* 1989;2(8676):1351-4.
- Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, Farley JJ, Sivapalasingam M, Steketee RW, Thea DM, Schoenbaum EE. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmissions of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS* 1997.
- Hart C, Lennox J, Pratt-Palmore M. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis* 1999;179(4): 871-82.
- Hill W, Bolton V, Carlson J. Isolation of acquired immunodeficiency syndrome virus from the placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:10-1.
- Hutto C, Parks WP, Lai SH, Mastrucci MT, Mitchell C, Munoz, J, Trapido E, Master IM, Scott GB. A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1991; 118(3):347-53.
- Hutto C, Scott G, Mitchell C, Parks W. Maternal risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1). Proceedings de la V Conferencia Internacional sobre el SIDA, Montreal (1989).
- Iverson A, Larsen A, Jensen T, et al. Distinct determinants of human immunodeficiency virus type 1 RNA and DNA loads in vaginal and cervical secretions. *J Infect Dis* 1998;177(5):1214-20.
- Jovaisas E, Koch M, Schäfer A, Stauber M, Löwenthal D. LAV/HTLV-III in 20-week fetus [letter]. *Lancet* 1985;ii:1129.
- Kalish LA, Pitt J, Lew J, Landesman S, Diaz C, Hershow R, Hollinger FB, Pagano M, Smeriglio V, Moye J. Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection on the basis of age at first positive culture. Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Infect Dis* 1997.
- Kennedy CM, Coutoudis A, Kuhn L, Pillay K, Mburu A, Stein Z, Coovadia H. Randomized controlled trial assessing the effect of vitamin A supplementation on maternal morbidity during pregnancy and postpartum among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24(1):37-44.
- Kuhn L, Abrams E, Chinchilla M, Tsai W, Thea D, Group N. Y.C.P.H.T.C.S. Sensitivity of DNA-Polymerase chain reaction in the neonatal period [letter]. *AIDS* 1996;10:1181-2.
- Kuhn L, Abrams EJ, Matheson PB, Thomas PA, Lambert G, Bamji M, Greenberg B, Steketee RW, Thea DM. Timing of maternal-infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS* 1997.
- Kuhn L, Stein ZA, Thomas PA, Singh T, Tsai WY. Maternal-infant HIV transmission and circumstances of delivery [see comments]. *Am J Public Health* 1994;84(7): 1110-5.
- Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, Abrams EJ, Lambert G, Bamji M, Schoenbaum E, Farley J, Nesheim SR, Palumbo P, Simonds RJ, Thea DM. Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *J Infect Dis* 1999; 179(1):52-8.
- Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C, Garcia P, Fowler MG, Mofenson L, Tuomala R. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study [see comments]. *N Engl J Med* 1996.
- Lapointe N, Michaud J, Pekovic D, Chausseau J, Dupuy J. Transplacental transmission of HTLV-III virus. *N Engl J Med* 1985;312:1325-6.
- Lee M, Hallmark R, Frenkel L, Del Priore G. Maternal Syphilis and vertical transmission of Human Immunodeficiency Virus type-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:247-52.
- Lewis S, Reynolds-Kohler C, Nelson J. HIV type 1 infect trophoblasts, villous macrophages, and hematologic precursors in eight week embryos. *Lancet* 1990;1:565-8.
- Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative

- HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998;12(18):F241-F7.
- Luzzati R, Del Bravo P, Di Perri G, Luzzani A, Concia E. Riboflavine and severe lactic acidosis [letter]. *Lancet* 1999;353(9156):901-2.
- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, Lachassine E, Barret B, Chaix ML, Bongain A, Ciraru-Vigneron N, Crenn-Hebert C, Delfraissy JF, Rouzioux C, Mayaux MJ, Blanche S. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001;285(16):2083-93.
- Martin J, Brown D, Matthews-Davis N, Reardon J. Effects of antiviral nucleoside analogues of human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. Antimicrobial agents and chemotherapy 1994;38:2743-9.
- Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekacewicz C, Mandelbrot L, Ciraru-Vigneron N, Allemon MC, Chambrin V, Katlama C, Delfraissy JF, Puel J. Maternal viral load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. *J Infect Dis* 1997.
- McIntosh K. Mitochondrial toxicity of perinatally administered zidovudine. 7th conference on retroviruses and opportunistic infections, San Francisco (2000).
- Miller JJ. Maternal and neonatal morbidity and mortality in cesarean section. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15:629-38.
- Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP, Muenz LR, Willoughby AD. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(2):585-9.
- Mofenson L, Lambert J, Stiehm E, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999;341(6):385-93.
- Mok J, De Rossi A, Ades A, Giaquinto C, Groschwarne I, Peckam C. Infants born to mothers seropositive for human immunodeficiency virus. *Lancet* 1987;1: 1164-8.
- Nduati RW, John GC, Richardson BA, Overbaugh J, Welch M, Ndinya-Achola J, Moses S, Holmes K, Onyango F, Kreiss JK. Human immunodeficiency virus type 1-infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1995;172(6):1461-8.
- Nesheim S, Sawyer M, Meadows L, Grimes V, Nahmias A, Lindsay M. Perinatal HIV transmission among women with primary infection during pregnancy. *Int Conf AIDS* 1996.
- Newell ML, Peckham CS, Lepage P. HIV-1 infection in pregnancy: implications for women and children. *AIDS* 1990.
- Oxtoby M. Human immunodeficiency virus and other viruses in human milk: placing the issues in broader perspective. *Pediatr Infect Dis* 1988;7:825-35.
- Panther LA, Tucker L, Xu C, Tuomala RE, Mullins JI, Anderson DJ. Genital tract human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) shedding and inflammation and HIV-1 env diversity in perinatal HIV-1 transmission. *J Infect Dis* 2000;181(2):555-63.
- Patterson TA, Binienda ZK, Lipe GW, Gillam MP, Slikker W, Jr, Sandberg JA. Transplacental pharmacokinetics and fetal distribution of azidothymidine, its glucuronide, and phosphorylated metabolites in late-term rhesus macaques after maternal infusion. *Drug Metab Dispos* 1997.
- PETRA-Study. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359(9313):1178-86.
- Plummer F. Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type-1 (HIV): interactions of conventional sexually transmitted diseases, hormonal contraception and HIV-1. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998;14 (suppl 1):S5-10.
- Public-Health-Service. Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43(Rr-11):1-20.
- Rasheed S, Li Z, Xu D, Kovacs A. Presence of cellfree human immunodeficiency virus in cervicovaginal secretions is independent of viral load in the blood of human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):122-9.
- Rawlison K, Zubrow A, Harris M, Jackson V, Chao S. Disseminated Kaposi's sarcoma in pregnancy: a manifestation of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Obstet Gynaecol* 1984;63:25-65.
- Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C, Valleron AJ. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am J Epidemiol* 1995;142(12):1330-7.
- Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, Behets F, Rayfield M, Ekungola B, Nelson AM, Mulenda U, Francis H, Mwandagaliwa K, et al. Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. *N Engl J Med* 1989; 320(25):1637-42.
- Semba R. Vitamin A, immunity and infection. *Clin Infect Dis* 1994;19:488-99.
- Semba RD. Overview of the potential role of vitamin A in mother-to-child transmission of HIV-1. *Acta Paediatr Suppl* 1997.
- Semprini A. An international randomised trial of mode of delivery in HIV infected women. In: Conference Supplement: 12th World AIDS Conference. Abstract, Geneva, June 28-July 3, 1998:20. Abstract (1998).

- Shafer A. *The effects of pregnancy on the natural evolution of HIV infection. The experience of Berlin. Infection a HIV chez la mère et l'enfant.* P.J. Berrebi A, Tricoire J, Pontonnier G eds. Toulouse 1988;105-25.
- Shaffer N, Chuachoowong R, Mock P, *et al.* Shortcourse zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9155):773-80.
- Shaheen F, Sison A, McIntosh L, *et al.* Analysis of HIV-1 in cervicovaginal secretions and blood of pregnant and non-pregnant women. *J Hum Virol* 1999;2(3):154-66.
- Sperling R, Shapiro DE, Coombs RW, *et al.* Group, T.P.A.C.T.G.P.S. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996;335:1621-9.
- Sprecher S, Levy J, Puissant FG, Z. Modes de transmission du virus HIV chez l'enfant. Infection chez la mère et l'enfant. P.J. Berrebi A, Tricoire J, Pontonnier G. Toulouse: Privat 1988. 57-61.
- Sprecher S, Soumenkoff G, Puissant F, Degueudre M. Vertical transmission of HIV in 15-week fetus [letter]. *Lancet* 1986; 2(8501):288-9.
- Study, E.C.S.a.t.S.M.C.H.C. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000;14(18):2913-20.
- Taha T, Kumwenda N, Liomba G, *et al.* Heterosexual and perinatal transmission of HIV-1: associations with Bacterial Vaginosis (BV). *Int Conf of AIDS* (1998).
- Thea DM, Steketee RW, Pliner V, Bornschlegel K, Brown T, Orloff S, Matheson PB, Abrams EJ, Bamji M, Lambert G, Schoenbaum EA, Thomas PA, Heagarty M, Kalish ML. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS* 1997.
- Thiry L, Sprecher S, Jonkhaer T. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985;2:891-2.
- Tuomala R, Shapiro D, Samelson R, *et al.* Antepartum antiretroviral therapy and viral load in 464 HIV-infected women in 1998-1999 (PACTG 367). *Am J Obstet Gynecol* 2000.
- Van de Perre P, Simonon A, Hitimana DG, *et al.* Infective and anti-infective properties of breastmilk from HIV-1-infected women. *Lancet* 1993;341:914-8.
- WHO. Breast-feeding/ breast milk and human immunodeficiency virus (HIV). *Weekly Epidemiol Rec* 1987;33:245-6.
- Wofsy C, Cohen J, Haver L, *et al.* Aislamiento del retrovirus asociado al SIDA en secreciones genitales de mujeres con anticuerpos frente al mismo. *Lancet* (ed. Esp) 1986;2:30-2.
- Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet* 1985;1(8434):896-8.
- Zurrer M, Biedermann K, Rudin C, Lauper U. Premature labor in HIV infected women. Swiss "HIV and Pregnancy" Study Group] Frühgeburlichkeit bei HIV-infizierten Frauen. Schweizerische Arbeitsgruppe "HIV und Schwangerschaft". *Z Geburtshilfe Neonatol* 1995;199(2):58-64.