

## INFECCIÓN POR VIH DURANTE LA GESTACIÓN

**Orlando Restrepo Ochoa**

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Docente Departamento de Ginecología y Obstetricia

Servicio de Alto Riesgo Obstétrico

Universidad de Antioquia

**Etiopatogenia:** Los virus causantes del VIH/SIDA son los retrovirus de ARN del género Lentivirus denominados VIH-1 y VIH-2. La transmisión de la infección por el virus del VIH, es similar a la del virus de la hepatitis B y el principal mecanismo es el coito (a través del semen y secreciones cervicovaginales infectadas). El virus también se transmite por medio de la sangre o de productos contaminados con ella e igualmente las madres pueden infectar a sus hijos (transmisión perinatal). El denominador común de la enfermedad clínica es una inmunosupresión severa que origina diferentes infecciones oportunistas y neoplasias; además, la infección de las células de la microglía en el SNC, puede ocasionar diversas alteraciones neuropsiquiátricas.<sup>1,2</sup>

Los principales blancos del virus son los linfocitos CD4, así como los macrófagos. La transmisión sexual ocurre cuando las células dendríticas de la mucosa se unen a la glicoproteína gp 120 de la envoltura del VIH. Luego estas células dendríticas presentan la partícula viral a los linfocitos T, los cuales se definen fenotípicamente por el antígeno de superficie de glicoproteína, grupo de diferenciación 4 (CD4); el lugar de CD4 hace las veces de un receptor del virus. Igualmente, se necesitan correceptores para que el virus entre en la célula, siendo los más frecuentes los receptores de quimiocina CCR5 y CXCR4. El correceptor CCR5 se encuentra en la superficie de los linfocitos CD4 positivos (CD4<sup>+</sup>) en estados que cursan con concentraciones altas de progesterona, como el embarazo, lo que ayuda a la entrada del virus.

Luego de la infección inicial, la viremia suele disminuir y estabilizarse; los pacientes que tienen la máxima densidad viral en este momento evolucionan con más rapidez al SIDA y a la muerte. Con el tiempo, el número de linfocitos T desciende en forma gradual y progresiva, lo que tarde o temprano, lleva a una inmunosupresión intensa.<sup>1,2</sup>

**Epidemiología:** Según ONUSIDA y la OMS, a finales del año 2.004 el virus había infectado a más de 60 millones de personas en el mundo; se estimaba en ese momento que más de 20 millones habían fallecido por el SIDA y 40 millones vivían con VIH/SIDA (la gran mayoría de éstos en países en vía de desarrollo). Durante este año, se infectaron 5 millones de personas; de éstas, 2 millones eran mujeres y 700.000 eran niños, casi todos infectados por transmisión vertical.<sup>1</sup>

En Diciembre de 2005 ONUSIDA reportó 40,3 millones de personas infectadas por VIH en el mundo, de las cuales 17,5 millones son mujeres, la gran mayoría de ellas en edad reproductiva (entre 20 y 29 años); lo anterior indica de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, que la infección fue adquirida en la etapa de la adolescencia. En la misma fecha, el Ministerio de Protección Social (MPS) de Colombia reportó 54.805 casos de infección por VIH, con una relación hombre - mujer de 4 a 1; igualmente, se informaron

817 casos de infección por transmisión vertical (tener en cuenta el subregistro: la cifra real es mínimo cuatro veces más que la citada).

En el 2006, las mujeres representaban el 26 % de todos los casos de infección por VIH/SIDA en adultos y adolescentes, siendo la transmisión heterosexual la responsable del 75 % de los casos.<sup>1</sup> Para el año 2009, más de 2,5 millones de niños padecían la infección por el VIH/SIDA, la mayoría de ellos nacidos en la región más afectada por la enfermedad (África Subsahariana); dichos niños fueron infectados por transmisión vertical.<sup>3</sup>

El número de casos de VIH adquiridos en el período perinatal se ha reducido de manera considerable en los últimos 20 años; lo anterior relacionado con la implementación de estrategias efectivas a nivel mundial en: 1) Promoción y prevención, 2) la realización de las pruebas de tamización durante el control prenatal para detectar el VIH y 3) la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART) administrada a la gestante y luego al recién nacido (RN).<sup>1</sup> Sin embargo, en los países en vía de desarrollo, el número de casos continúa en ascenso, debido a la falta de compromiso, de recursos y de voluntad para poner en práctica programas efectivos que impacten la pandemia.

La prevalencia de la infección en nuestro país oscila entre 0,2 y 0,8 %. Debido a factores biológicos, socioeconómicos y culturales, la mujer es particularmente susceptible a la infección; de ahí, que de no implementarse estrategias efectivas para disminuir la transmisión vertical del virus, cada vez será mayor el número de casos de infección por VIH/SIDA informados en niños, con las consecuencias socioeconómicas que esto conlleva.

Existe amplio conocimiento de los factores de riesgo que favorecen la transmisión vertical y de las medidas exitosas para disminuirla, como son: la prevención primaria, la planificación familiar, el sexo seguro y protegido, la atención prenatal con calidad, la asesoría y las pruebas confidenciales voluntarias, la profilaxis y la HAART durante la gestación, el parto y la lactancia, la cesárea electiva y la intervención nutricional al RN.

**Factores de riesgo para la transmisión vertical:** Son factores predictores importantes de la infección del niño: la carga y el fenotipo viral, el estado inmunológico materno (recuento de CD4), la prematurez, la ruptura prematura de membranas ovulares (RPMO), la vía del parto y la hemorragia intraparto.<sup>1,4</sup>

- **F. virales:** la carga viral es el principal factor de riesgo en la transmisión vertical. Según Cooper y col., la transmisión vertical fue de 1 % cuando la carga viral era < 400 copias/ml y del 32 % cuando era > 100.000 copias/ml. Recordar que la transmisión vertical puede ocurrir aún con cargas virales indetectables.
- **F. maternos:** Infección primaria o SIDA avanzado, recuento de linfocitos CD4 bajo (relacionado generalmente con una carga viral alta), coinfección con el virus de la hepatitis C, presencia de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) durante el parto y el estado nutricional materno.
- **F. obstétricos** (son determinantes en la transmisión vertical): *la RPMO > 4 horas*, duplica el riesgo de transmisión y ésta se aumenta continuamente con la duración de la misma, *la*

corio-amnionitis (por disrupción de la integridad placentaria), los procedimientos invasivos (amniocopia, amniocentesis, cordocentesis, biopsia de vellosidades coriales), el parto vaginal instrumentado (fórceps, extractor al vacío), la vigilancia fetal invasiva (electrodos o toma de muestras de sangre en cuero cabelludo), la episiotomía, los desgarros vaginales, la hemorragia durante el parto, el líquido amniótico sanguinolento y meconiado, la deficiencia de vitamina A durante la gestación (existe correlación entre niveles bajos de ella, incremento de la carga viral en la leche y el riesgo de transmisión), la amenaza de parto pretérmino (APP) y el trabajo de parto prolongado (aunque la duración de la fase activa del trabajo de parto, no parece afectar la transmisión).

- **F. fetales:** el bajo peso al nacer (BPN), el parto pretérmino (PPT), sobretodo menor de 34 semanas (el estudio colaborativo europeo encontró que 33 % de los nacidos antes de la semana 33 estaban infectados, comparados con el 14 % de niños de gestaciones más avanzadas); también, ser el primer gemelo en embarazo gemelar de cualquier orden (efecto que es más pronunciado en el parto vaginal).
- **F. de la conducta:** el tabaquismo, el uso de sustancias psicoactivas y el coito no protegido durante la gestación.
- **F. placentarios:** se han informado infecciones placentarias por VIH-1; las células de Hofbauer y el trofoblasto expresan CD4 y son susceptibles de infección.

**Prevención de la infección en el niño:** la mejor manera es prevenir la infección en la madre. Adicionalmente, es necesaria la detección precoz de la mujer infectada en la consulta preconcepcional y durante el embarazo. Son útiles las siguientes recomendaciones:

1. Informar a toda mujer en edad fértil los mecanismos de transmisión del VIH y las formas adecuadas de prevenirla.
2. Retrasar el inicio de la actividad sexual y reducir el número de parejas sexuales, recalcando la importancia de las relaciones monogámicas, (IIIA).
3. Detección precoz y el manejo sindrómico de las ITS (IA).
4. El uso correcto del condón es una herramienta útil y recomendable (IIA).
5. La HAART es útil para prevenir la transmisión del VIH (IIA).
6. A toda mujer en consulta preconcepcional o en el embarazo, se le debe ofrecer la prueba de detección del VIH.
7. Toda gestante con infección por VIH debe ser remitida a un programa de atención integral, para ser evaluada por médicos expertos.
8. Es indispensable el tratamiento de la mujer embarazada infectada para prevenir la infección en el niño.

**Desenlaces materno – perinatales:** si bien las mujeres embarazadas con infección por VIH presentan una curva de recuperación más lenta de sus cifras basales de CD4/CD8, no se ha demostrado que la gestación altere la carga viral, la progresión a SIDA o la sobrevida de las mujeres. Por el contrario, el efecto de la infección por VIH sobre el embarazo, y específicamente sobre el resultado perinatal, no es favorable; estudios realizados en países

en vía de desarrollo reportan mayor frecuencia de PPT, BPN, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y mortalidad perinatal.<sup>1,2,5</sup>

Aunque las tasas de morbi – mortalidad materna no se incrementan en las mujeres asintomáticas seropositivas, pueden aumentar los desenlaces fetales adversos. Straton y col. (1.999) encontraron que éstos estaban asociados a una proporción de linfocitos CD4<sup>+</sup> < 15 %, informando tasas de PPT del 20 % y de RCIU del 24 %. Aún con tratamiento se aumenta la frecuencia de complicaciones perinatales en las mujeres infectadas por VIH. Lorenzi y col. (1998) informaron que el 78 % de las mujeres tratadas con dos inhibidores de la transcriptasa reversa, tenían uno o más efectos adversos, sobretodo PPT; la mitad de los RN tenían episodios adversos. Los esquemas farmacológicos más recientes pueden disminuir estas complicaciones.

Tuomala y col. (2002) no descubrieron ninguna asociación entre eventos adversos (PPT, BPN u óbitos) y la administración de HAART, excepto cuando las mujeres recibían esquemas de HAART con inhibidores de proteasa, observándose un aumento del riesgo de lactantes con muy bajo peso al nacer. En dos estudios de seguimiento del PACTG 076 (Aids Clinical Trial Group), no se demostraron efectos adversos en los niños después del manejo con AZT, a los 18 meses y hasta una media de 5,6 años. No hay datos que relacionen la infección por VIH con la presencia de malformaciones congénitas.

**Diagnóstico clínico:** el síndrome retroviral agudo dura menos de 10 días, se presenta pocas semanas después de adquirir la infección y antes de la aparición de anticuerpos (ACs) contra el VIH. Son síntomas frecuentes: fiebre, sudoración nocturna, exantema, cefalea, linfadenopatía, faringitis, mialgias, artralgias, náuseas, vómito y diarrea. Al desaparecer los síntomas, la viremia crónica se estabiliza. El tiempo transcurrido entre la viremia asintomática y la aparición del SIDA es en promedio de 10 años, influyendo en la rapidez de la evolución: la vía de la infección, la patogenicidad de la cepa viral infectante, el inóculo viral inicial y el estado inmunológico del huésped.<sup>2</sup> Son síntomas clínicos de enfermedad avanzada: la candidiasis oral, la disnea progresiva y la pérdida significativa de peso; estas pacientes tienen altas cargas virales, altas concentraciones virales en el tracto genital y por tanto, tienen el riesgo más alto de transmisión vertical.

Hay manifestaciones clínicas y datos de laboratorio que pronostican el avance de la enfermedad: la linfadenopatía generalizada, la leucoplasia vellosa oral, las úlceras aftosas y la trombocitopenia. Algunas infecciones oportunistas asociadas con SIDA son: candidiasis esofágica o pulmonar, molusco contagioso, condilomas acuminados, lesiones de herpes simple o zoster persistentes, neumonía, retinitis o enfermedades digestivas por citomegalovirus (CMV), neumonía por Pneumocystis Jiroveci, TBC pulmonar y encefalitis por toxoplasma. El 50 % de los casos tiene síntomas de compromiso del SNC. Una cifra de linfocitos CD4<sup>+</sup> menor de 200 células/mm<sup>3</sup> se considera definitiva para el diagnóstico de SIDA. Otros problemas ginecológicos relacionados con VIH, son: anomalías menstruales, neoplasias genitales, otras ITS y necesidades de anticoncepción.

**Diagnóstico paraclínico:** tanto para la asesoría como para realizar actividades dirigidas a la detección del VIH, deben respetarse dos principios básicos: la confidencialidad y el consentimiento informado por escrito.<sup>5</sup> Todas las gestantes deben ser tamizadas para la

infección por VIH en la primera consulta prenatal (idealmente en el primer trimestre), tal como lo establece la resolución 412 de 2000 del MPS de Colombia, informándoles que el examen hace parte de los protocolos del control prenatal, a menos que ellas lo rechacen (tamización con la estrategia inclusión-exclusión voluntaria). Ninguna mujer debe ser tamizada sin su conocimiento <sup>3,5,6</sup>.

Las pruebas de tamización incluyen: *las pruebas serológicas de ELISA y las pruebas rápidas de detección*, ambas con sensibilidad (S) y especificidad (E) altas ( $\geq 99\%$ ). Las pruebas de ELISA requieren una complejidad de laboratorio alta, mientras que las rápidas, una intermedia. Debe repetirse la prueba de tamización en el tercer trimestre, antes de la semana 36 cuando la tamización es negativa y la paciente (además de la gestación) tiene otros factores de riesgo o cuando el área tenga una prevalencia superior al 0,5%. Además, se debe ofrecer la prueba en el tercer trimestre a las gestantes que no la aceptaron antes.<sup>5</sup>

El examen de tamización es un ELISA para VIH, que detecta ACs contra el virus en el 95% de las personas infectadas, entre las 6 - 12 semanas después de la infección; en casos raros, la detección puede tomar hasta 6 meses.<sup>7</sup> Si el resultado es negativo, se considera que la madre no está infectada; dada la altísima sensibilidad ( $> 99,5\%$ ) y no necesita repetirse la prueba en madres sin posible exposición de riesgo reciente (seis meses previos a la prueba).<sup>5,6</sup> Ahora, si se trata de realizar el diagnóstico muy temprano luego de la infección, al no tener ACs en niveles detectables, el resultado será falso negativo o indeterminado; en este denominado “período de ventana”, la infección sólo se puede descubrir por métodos directos de detección del virus: de genoma viral (PCR), de antígeno viral (Elisa para p24) o por aislamiento del virus.

Si el resultado es positivo, se repite la prueba de tamización (la prevalencia del VIH en Colombia es  $<$  al 1%; por tanto las pruebas de tamización positivas deben ser repetidas y confirmadas). Si la segunda prueba es positiva (las dos pruebas son positivas), se debe confirmar el resultado mediante la realización de una prueba confirmatoria: Western Blot o un ensayo de inmunofluorescencia (IFA), las cuales tienen una gran E, conservando una muy alta S. Si la segunda prueba es negativa, se debe realizar una tercera prueba; si la tercera prueba es negativa (dos de tres negativas), la paciente se puede manejar como presuntiva negativa y no requiere prueba confirmatoria.<sup>5</sup>

Pero si la tercera prueba es positiva (dos de tres positivas), se debe confirmar el resultado mediante una prueba confirmatoria. Si la prueba confirmatoria es positiva, se considera a la madre como infectada por VIH. El criterio más utilizado para la positividad del Western Blot es el de los CDC de Atlanta, el cual indica que una muestra positiva deberá presentar por lo menos dos de las siguientes tres bandas fundamentales: gp160/120 (deben figurar las dos bandas), gp41 y p24.

Un resultado de ELISA positivo no es diagnóstico de la infección, a menos que se confirme con una prueba confirmatoria. Si el resultado del ELISA es positivo y el Western Blot es negativo, la paciente no está infectada y no hay indicación para repetir el Western Blot <sup>6</sup>. La S y E del ELISA con un Western Blot confirmatorio son mayores del 99%, y la tasa de falsos positivos es de 1/59.000 pruebas.

En ocasiones, pacientes doblemente positivas por pruebas de tamización, tienen pruebas confirmatorias indeterminadas debido a una respuesta incompleta ante la infección por VIH o a reacciones inespecíficas en personas no infectadas. La mayoría de las personas con Western Blot indeterminado y que están infectadas por VIH, desarrollan ACs detectables al mes. En estos casos se debe repetir la prueba de Western Blot uno a tres meses después; si la prueba continúa indeterminada, la paciente debe considerarse como no infectada.

Cuando el resultado del ELISA es repetidamente positivo y el resultado del Western Blot no contiene todas las bandas virales requeridas para hacer un diagnóstico definitivo, el resultado de la prueba es indeterminado. Recordar que la mayoría de las pacientes que tienen una prueba indeterminada no tienen infección por el VIH; en estos casos se debe ordenar una carga viral o repetir el Western Blot más adelante en el embarazo, para descartar una infección reciente.

Las pruebas rápidas: permiten detectar ACs contra el VIH en 10 o 30 minutos y están indicadas: 1) en la mujer gestante a quien no se le ha realizado prueba de tamización (ELISA) durante la gestación y se presenta en T de P (aplicando la estrategia de tamización inclusión - exclusión voluntaria). Algunos estudios muestran como el 40 a 85 % de los niños infectados con VIH nacen de mujeres cuya infección es desconocida antes del parto.<sup>1,6</sup> 2) en mujeres que se presentan en T de P, con una prueba de ELISA para VIH negativa practicada al inicio de la gestación, y que tienen otros factores de riesgo para adquirir la infección (usuaria de sustancias psicoactivas, con diagnóstico de otras ITS, trabajadoras sexuales, promiscuas, con compañeros promiscuos o que tienen clínica de infección aguda), a quienes no se les repitió el ELISA para VIH en el tercer trimestre.<sup>5,6</sup>

Un estudio multicéntrico patrocinado por los CDC (MIRIAD) con 5.744 mujeres gestantes en T de P, a quienes se les ofreció la prueba rápida, encuentra una **S** del 100 % y una **E** del 99,9. Las pruebas rápidas aprobadas por la FDA tienen una **S** y **E**  $\geq$  a 99 %; un resultado negativo descarta la infección, pero uno positivo, tiene que ser confirmado con un Western Blot o un ensayo de IFA.<sup>2,6</sup> La OMS y ONUSIDA han propuesto algoritmos diagnósticos alternativos, basados en la utilización de dos o tres pruebas rápidas como tamización y Western Blot o ensayo de IFA como confirmatorias; ésta es una opción llamativa para Colombia, como país con recursos limitados.<sup>5</sup>

Confirmada la infección por VIH, debe informarse el resultado personalmente a la paciente, explicándole las implicaciones que tiene el diagnóstico y el riesgo de transmisión vertical; igualmente, la gestante debe recibir evaluación médica por parte de personal capacitado, quien ordenará la medición de los linfocitos CD4 y la carga viral, con el fin de conocer su estado inmunológico y virológico, establecer la clasificación de la enfermedad, evaluar la necesidad de profilaxis para infecciones oportunistas (como *Pneumocystis jirovecii*, el complejo *Mycobacterium avium* o toxoplasmosis) e implementar la HAART adecuada.

La paciente gestante con diagnóstico confirmado de infección por VIH, debe ser remitida a la consulta de alto riesgo obstétrico (ARO), donde será manejada por un equipo transdisciplinario; durante la primera consulta prenatal se interrogará a la paciente con respecto al consumo de sustancias psicoactivas por vía intravenosa, antecedentes o

presentación actual de otras ITS, múltiples compañeros sexuales y relaciones sexuales no protegidas durante la gestación.

En dicha consulta se solicitarán los siguientes paraclínicos: citología oncológica, hemoleucograma con sedimentación y plaquetas, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, carga viral, recuento de linfocitos CD4, CD8, CD3, relación CD4/CD8, ACs contra el virus de hepatitis C, antígeno de superficie para hepatitis B, tamización para otras ITS y para vaginosis bacteriana, IgG e IgM para CMV y toxoplasma.<sup>2</sup> Solicitar carga viral cuantitativa al menos cada tres meses, en la semana 36 en mujeres con HAART establecida, dos semanas después del comienzo o cambio de terapia y en el parto.

En caso de coinfección con el virus de hepatitis C, se debe determinar la carga viral, ya que estas pacientes tienen mayor riesgo de transmisión vertical de esta infección, la cual no es prevenible con la cesárea.<sup>6</sup> Igualmente, es importante aclarar el estado de inmunización para hepatitis A, B, influenza y neumococo.

**Transmisión del VIH de la madre al hijo:** La transmisión placentaria del VIH puede ocurrir en etapas tempranas del embarazo e incluso se ha identificado el virus en muestras de abortos provocados<sup>2</sup>. La HAART suministrada antes del parto a las mujeres con VIH y a sus recién nacidos en las primeras semanas de vida, reducen la tasa de transmisión vertical del 28 % al 2% o menos. La mayoría de los casos de transmisión ocurren durante el período intraparto (65 - 70%); le sigue la transmisión en el posparto (25,6 - 30,6 %) y por último in útero (4,4 %). La transmisión vertical es más frecuente en los PPT, sobretodo cuando hay RPMO.<sup>2</sup>

La transmisión vertical puede presentarse a través de 3 vías:

1) Transplacentaria. Durante la gestación, la placenta proporciona una barrera física e inmune entre las circulaciones materna y fetal que protege al feto de la transmisión in útero<sup>7</sup>. Se acepta actualmente, que prácticamente todo caso nuevo de infección por VIH en niños, es debida a transmisión vertical.

2) Exposición intraparto a la sangre materna y secreciones cervico-vaginales infectadas. La transmisión intraparto ocurre por el acceso directo de partículas virales a la circulación sistémica fetal, a través de un mecanismo de transfusión materno - fetal, producido durante las contracciones uterinas; o por la deglución por parte del feto de sangre y secreciones del tracto genital infectadas, con el paso del virus a través de la mucosa del tracto digestivo a las células linfoides subyacentes y su posterior diseminación sistémica.

3) Posparto a través de la leche materna. Son factores que facilitan la transmisión: el tiempo de exposición del niño a la leche, el tipo de alimentación que reciba (el mayor riesgo ocurre con la alimentación mixta: leche materna complementada con leches artificiales); la alta carga viral materna en plasma y en leche, factores inmunológicos en la leche, patologías mamarias (grietas, sangrado por el pezón, mastitis), bajo recuento materno de CD4, primoinfección materna durante la lactancia y patologías del tracto gastrointestinal del RN como la candidiasis<sup>4,7</sup>

**Estrategias para disminuir la transmisión vertical:**

Terapia antirretroviral: los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación pueden afectar la absorción, biotransformación, distribución y eliminación de los medicamentos antirretrovirales (MARV); por otro lado, los efectos de los MARV sobre el feto dependen del medicamento en sí, de la dosis utilizada, de la edad gestacional en la que se administra y de la duración de la exposición.<sup>5</sup>

Como la mayoría de las transmisiones perinatales ocurren intraparto, una medida exitosa hacia la prevención consiste en incluir HAART, con el fin de disminuir la carga viral durante las últimas semanas de la gestación y el parto; dicha HAART se debe iniciar inmediatamente si la paciente lo requiere para su propia salud, sin importar la edad gestacional, evitando el uso de medicamentos teratogénicos, como el Efavirenz, en el primer trimestre.

Los objetivos de la HAART son: a) suprimir la viremia materna, b) reducir la tasa de transmisión perinatal y c) tratar la enfermedad en la madre para prevenir su progresión. La HAART tiene acción en diferentes etapas del ciclo de vida del virus, mantiene más efectivamente la función inmune y disminuye la resistencia. Según el manejo, la frecuencia de transmisión vertical es de 28 % sin tratamiento, 10,4 % con monoterapia, 3,8 % con biterapia y 1,2 % con HAART.<sup>3,4,7</sup>

Las mujeres que no necesitan el tratamiento para su propia salud, deben tomarlo a manera de profilaxis para prevenir la transmisión materno – fetal del virus durante el embarazo, el T de P y durante la lactancia<sup>4,7</sup>. El cumplimiento (en el número de dosis y en el horario) está asociado claramente con el éxito de la HAART. Son factores determinantes del cumplimiento: las drogas psicoactivas, la depresión, el alcohol, la edad joven, ser mujer, bajo nivel educativo, el hogar inestable o con muchos miembros y la indigencia.

El protocolo 076 de 1994 (The Pediatric Aids Clinical Trial Group - PACTG) demostró una disminución en la tasa de transmisión vertical del VIH de  $\pm$  el 70% con el uso de zidovudina (AZT); la asignación de las mujeres fue aleatoria y las que recibieron la AZT tuvieron un riesgo significativamente más bajo de transmitir la infección que aquellas que no la recibieron (8,3 % vs 25,5 %). Este protocolo se basa en la administración de AZT a la madre y al RN en tres etapas: antenatal a la madre desde la semana 14 de gestación, IV durante el T de P y por VO al RN durante las seis primeras semanas de vida (ver cuadro 1):<sup>8</sup>

Cuadro 1. Protocolo 076 (The Pediatric Aids Clinical Trial Group - PACTG)

Tiempo admción.	Esquema de Zidovudina
Antes del parto	300 mg dos veces al día, vo, iniciados a las 14 semanas y continuados durante todo el embarazo
Durante el T de P	AZT IV: dosis inicial 2 mg/kg en 1 h, seguida de una infusión venosa continua de 1 mg/kg hasta el parto. Cesárea electiva: AZT IV 3 h antes cirugía. RPMO o T de P con cesárea planificada: administrar dosis de carga media h antes cirugía.
Recién nacido	AZT a las 8 - 12 h posparto, en jarabe en dosis de 2 mg/kg o 1,5 mg/kg IV (lactantes que no toleran vo), cada 6 h durante 6 sem.

El efecto de la AZT en la disminución de la tasa de transmisión vertical, tiene que ver con la disminución de la carga viral y con el hecho de que atraviesa la barrera placentaria y se acumula en forma de fosfato altamente activo; dada su eficacia, se recomienda que la AZT haga parte de la HAART. Debido a que la transmisión del virus puede ocurrir aun con cargas virales bajas o indetectables, todas las mujeres infectadas deben ser aconsejadas para que tomen HAART durante el embarazo sin importar la carga viral. Los MARV preferidos por grupo son (ver cuadro 2) <sup>2</sup>:

Cuadro 2. Clase de fármaco y categoría

Inhibidores T. R. nucleósidos (ITRN)	Inhibidores T. R. no nucleósidos (ITRNN)	Inhibidores de proteasas (IP)	Inhibidores de la entrada	Inhibidores de la integrasa
Zidovudina C	Nevirapina B	Nelfinavir B	Enfuvirtida B	Raltegravir C
Lamivudina C	Efavirenz D	Lopinavir C	Maraviroc B	
Estavudina C	Delavirdina C	Ritonavir B		
Didanosina B		Saquinavir B		
Tenofovir B		Atazanavir B		
Abacavir C		Fosamprenavir C		
Emtricitabina B		Indinavir C		
Zalcitabina C		Darunavir B		
		Amprenavir C		

La Nevirapina (NEV) se debe usar en mujeres con recuentos de CD4 < 250 células/mm<sup>3</sup>; no se recomienda su uso cuando el recuento de CD4 es > 250 células/mm<sup>3</sup> debido al mayor riesgo del síndrome de hipersensibilidad (que puede ser fatal), el cual se caracteriza por erupción en la piel y hepatotoxicidad <sup>4</sup>. Aunque el Efavirenz (EFV) es un agente de primera línea en el grupo de ITRNN, no se recomienda durante el primer trimestre de la gestación, debido al riesgo de teratogenicidad (defectos del tubo neural, síndrome de Dandy-Walker, anencefalia, microftalmía, anoftalmía, paladar hendido).<sup>4</sup> El Raltegravir no se recomienda, ya que se conoce poco acerca de su seguridad.

El uso de ITRN por largos periodos de tiempo, se ha asociado con toxicidad mitocondrial, la cual lleva a miopatía, neuropatía, cardiomiopatía, pancreatitis, esteatosis hepática y acidosis láctica (que se resuelven al discontinuar los medicamentos). La combinación de Estavudina (D4T) y Didanosina (DDL) se relaciona con acidosis láctica y se aconseja no usarse durante la gestación. Los ITR tomados por largos periodos de tiempo, causan intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, hiperlipidemia, redistribución grasa, aumento de las aminotransferasas. <sup>4</sup>

En general, el esquema HAART inicial consiste en administrar dos ITRN (como columna vertebral) más un ITRNN ó un IP. <sup>9,10</sup> Siguiendo las recomendaciones de la U. S. Public Health Service Task Force para el uso de MARV durante el embarazo (2009),<sup>9</sup> en el Parkland Hospital y entre nosotros, el esquema que se recomienda para el tratamiento de la gestante con VIH es Zidovudina/lamivudina, conocido comercialmente como Combivir y

que viene en tabletas de 300/150 mg respectivamente, para tomar una tableta cada 12 horas más Lopinavir/ritonavir, que se conoce comercialmente como Kaletra y que viene en tabletas de 200/50 mg respectivamente, para tomar 2 tabletas cada 12 horas. Si la Kaletra no se tolera, se sustituye con NEV (si el conteo de CD4 es  $< 250$  células/mm<sup>3</sup>) o con Nelfinavir (NFV), el cual es seguro durante la gestación, pero tiene menor eficacia virológica global.

Las guías actuales de la Asociación Británica de VIH (ABVIH), guías NICE, recomiendan los siguientes escenarios.<sup>11</sup>

#### Escenario 1: Gestantes que no requieren tratamiento para su infección por VIH:

Las mujeres asintomáticas que no requieren TARV para su propia salud, pueden ser manejadas con terapia antirretroviral de corto tiempo (TARVCT), comenzando en el 2° trimestre con regímenes estándar de HAART, conteniendo AZT + 3TC (como columna vertebral) y un IP (que pasan menos la barrera placentaria), con el objetivo de alcanzar cargas virales indetectables ( $< 50$  copias/ml) antes del parto (semana 36). La TARVCT debe comenzarse a la semana 28, pero puede ser conveniente iniciarla antes de la viabilidad fetal (entre las 20 y las 24 semanas), para mujeres con una alta carga viral de base.

Si la carga viral es  $< 50$  copias/ml a la semana 36, se dará prueba de T de P. La AZT IV no se considera necesaria en esta situación y la HAART VO debe continuarse durante todo el parto. Algunas madres quienes alcanzan una carga viral indetectable, preferirán todavía una cesárea preparto, la cual deberá programarse a las 39 semanas.

Una alternativa en mujeres que no requieren HAART para su salud y quienes repetidamente tienen una carga viral  $< 6 - 10.000$  copias/ml, es usar monoterapia con AZT, combinada con una cesárea preparto a las 38 semanas y con una infusión de AZT IV, comenzando 4 horas antes de la misma; esta opción es soportada por nuevos datos de la cohorte del Reino Unido y de Irlanda. Ventajas: 1) el riesgo de transmisión vertical es bajo, 2) se reduce la exposición del feto a los MARV, 3) el riesgo de TPPT es significativamente más bajo con monoterapia que con el uso de HAART, 4) se reduce la toxicidad materna y 5) se disminuye el riesgo de desarrollo de resistencia en ella. El tiempo óptimo para comenzar la monoterapia con AZT es a la semana 28; comenzar antes puede ser prudente.

#### Escenario 2: Gestantes que necesitan iniciar HAART para su propia salud:

Deben comenzar la terapia HAART tempranamente, aunque ella usualmente puede ser diferida hasta después del primer trimestre (diferencia con las guías de la OMS). Hay más experiencia en el embarazo con AZT + 3TC como columna vertebral; por lo tanto se recomienda esta combinación, asociada a un IP ó un ITRNN. Si la carga viral es indetectable a las 36 semanas, se dará prueba de T de P, como en el escenario 1. Si la carga viral es  $>$  de 50 copias/ml, ver escenario 4.

#### Escenario 3: Madre concibiendo con HAART:

Si la madre concibe en manejo con HAART, tiene una carga viral indetectable y está tolerando la medicación, debe ser informada acerca de los pro y los contra de continuar dicho régimen. Como un principio general, sin embargo, ella debe ser estimulada a continuar la terapia. El manejo obstétrico debe ser como en el escenario 2, con la opción de una prueba de T de P o una cesárea preparto a la semana 39, dependiendo de los deseos maternos o la historia obstétrica.

Si la madre concibe en manejo con HAART, la cual es suspendida, dicha terapia debe ser cambiada apropiadamente con el fin de asegurar la carga viral más baja posible al momento del parto. Las pruebas de resistencia ayudarán a identificar las mejores opciones. Si la carga viral es  $< 50$  copias/ml a la semana 36, proceder como se indicó antes (prueba de T de P); si no, ver escenario 4.

Escenario 4: Gestante con TARVCT ó HAART con carga viral  $> 50$  copias/ml a la semana 36:

Debe practicarse un test de genotipo y cambiar el tratamiento a la mejor opción. Planear una cesárea preparto para la semana 38, con 4 horas de AZT IV si el genotipo no muestra resistencia a la AZT. Terapia triple (AZT + 3TC + NVP) como profilaxis pos exposición (PPE) debe ser dada al neonato, basada en el genotipo. Considerar el uso de una dosis única de NVP a la madre, para beneficiar al niño.

Escenario 5: Presentación tardía ( $> 32$  sem.), antes del comienzo del T de P:

Una mujer con diagnóstico tardío (más allá de las 32 semanas), puede manejarse todavía con una perspectiva de un posible parto vaginal, si ella comienza HAART y logra una carga viral  $< 50$  copias/ml a la semana 36, como en el escenario 2. Si la carga viral es  $> 50$  copias/ml en dicha semana, la gestante debe programarse para una cesárea preparto a las 38 semanas, con aplicación de AZT IV. El niño debe recibir terapia triple (AZT + 3TC + NVP) como PPE.

Escenario 6: Amenaza de parto prematuro con o sin ruptura de membranas:

Realizar frotis vaginal para bacteriología; si la gestación es  $< 34$  semanas, debe realizarse maduración pulmonar fetal. Si la madre no ha recibido HAART, se debe solicitar conteo de CD4 y carga viral (si no son conocidas) y comenzar HAART. La NVP debe ser incluida en el régimen (ya que cruza rápidamente la barrera placentaria): a) como dosis única (200 mg), sumada a un régimen HAART que contenga un IP, si el conteo de células CD4 es alto o desconocido, o b) incluida en un régimen HAART que contenga NVP continua, ejemplo: AZT (300 mg) + 3TC (150 mg) + NVP (200 mg) 2 veces/día cada uno, si el conteo de células CD4 es bajo.

Si la madre está en manejo con HAART pero la carga viral es  $> 50$  copias/ml, se debe revisar y optimizar la HAART y añadir una dosis única de NVP como se indicó antes; con carga viral  $< 50$  copias/ml, debe continuarse la HAART, pero considerando la administración de una dosis única de NVP, especialmente si la gestación es  $< 32$  semanas y ella no tiene un ITRNN.

En gestaciones < 34 semanas debe realizarse una cesárea de emergencia, previa maduración pulmonar fetal; en gestaciones  $\geq$  34 semanas, la cesárea debe llevarse a cabo tan pronto como sea posible. En embarazos < de 30 semanas el tiempo escogido para este procedimiento, implicará poner en la balanza el riesgo de transmisión del virus de la madre al niño, contra el riesgo de prematuridad severa (con la morbilidad neurológica a largo plazo que ésta conlleva), teniendo en cuenta edad, peso y condiciones fetales. Por encima de 30 semanas, el balance puede favorecer una cesárea de emergencia, previa realización de la maduración pulmonar fetal.

En el escenario de TPPT o RPMOPT, en una paciente todavía sin HAART o con una carga viral conocida > 50 copias/ml, además de las medidas antes anotadas, puede ser de valor comenzar AZT intravenosa. No hay estudios aleatorizados controlados que avalen esta decisión.

#### Escenario 7: RPMO de término:

El manejo antirretroviral en esta situación es como en el escenario 6. Comenzar HAART, incluyendo una dosis única de NVP y AZT IV; proceder a una cesárea 2 a 4 horas después. Si la madre está con HAART, con una carga viral suprimida, debe considerarse la posibilidad de una inducción de T de P.

#### Escenario 8: Madre diagnosticada después del parto:

Cuando sólo se sabe después del parto que un niño ha nacido de una madre infectada con VIH, cuando las intervenciones maternas han disminuido o cuando estas fueron introducidas después que el T de P ha comenzado, la PPE (terapia triple por 4 semanas) para exposición de alto riesgo debe ser ofrecida al RN tan pronto como sea posible. Datos observacionales indican que la AZT puede reducir la transmisión en esta situación, si se administra dentro de las 48 horas posparto.

#### Escenario 9: Madre se presenta en T de P:

Si el estado de VIH de la madre es desconocido, debe realizarse una prueba rápida, donde sea posible. Si el resultado es positivo o si se conoce que ella es VIH positiva, deben tomarse exámenes básicos y comenzar HAART. Incluir NVP en el manejo: como dosis única (sumada a HAART que contenga un IP), si el conteo de células CD4 es alto o desconocido, o incluida en un régimen HAART que contenga NVP continua o si el conteo de CD4 es bajo. (Ver escenario 6). Debe comenzarse también AZT IV. Si la madre no está próxima al parto, debe realizarse una cesárea, al menos 2 horas pos NVP.

Nota: Si bien la TARV administrada intraparto o al neonato no previene la transmisión perinatal que ocurre antes del T de P, recordar que la mayoría de la transmisión ocurre en el T de P y parto. Varios estudios demuestran como la administración de AZT IV, seguida por AZT VO al neonato durante seis semanas, reduce la transmisión perinatal cuando se compara con ningún tratamiento (10% vs 27%). Por otro lado, el estudio Petra demostró

que la profilaxis intraparto sola, sin PPE al neonato, no es efectiva para reducir la transmisión vertical.<sup>4</sup>

Vía del parto: numerosos estudios han revisado la relación entre la vía del parto y la transmisión vertical. La cesárea electiva, aún sin HAART, disminuye a la mitad el riesgo de infección en el niño. Por otra parte, en mujeres asintomáticas, con cargas virales indetectables y con HAART durante la gestación, no hay datos que demuestren la ventaja de la cesárea sobre el parto vaginal.

Si la carga viral es indetectable, el T de P está evolucionando adecuadamente y las membranas están íntegras, el parto puede ser vaginal, evitando la ruptura artificial de las mismas y la vigilancia fetal invasiva; reforzar la actividad uterina cuando sea necesario, para abreviar el intervalo hasta el parto y disminuir el riesgo de transmisión; se debe evitar el parto intervenido con fórceps o extractor al vacío.<sup>2</sup>

En TPPT con membranas íntegras (MI), dilatación cervical mínima y madurez pulmonar fetal, se aconseja la cesárea más AZT IV, aplicada 3 – 4 horas antes de ella. Si la dilatación cervical es > 3 cm, atender el parto vía vaginal, con aplicación de AZT IV intraparto.<sup>1</sup> Muchos estudios han demostrado que el riesgo de transmisión vertical con cesárea practicada luego de T de P y RPMO, es similar al obtenido luego de parto vaginal. Igualmente, no se encuentra disminución importante del riesgo de transmisión en cesárea electiva sin quimioprofilaxis con AZT y en cesáreas emergentes.

El manejo farmacológico de la hemorragia posparto debido a atonía uterina, se debe realizar con oxitocina y análogos de prostaglandinas, ya que la methergina y otros alcaloides derivados del ergot interactúan con la transcriptasa reversa, el EFV y los IP (inhibidores potentes de la enzima CYP3A4), produciendo una grave vasoconstricción. Esta respuesta se presenta debido a que estos medicamentos se metabolizan por el mismo sistema enzimático hepático (sistema citocromo P450), lo cual puede causar un aumento en los niveles séricos de la methergina<sup>4</sup>.

3) Alternativas a la lactancia materna: modificar las prácticas de alimentación del RN, abolir la alimentación al pecho y la pasteurización de la leche. Además, el uso de antisépticos vaginales para la limpieza del canal del parto (clorhexidina y cloruro de benzalconio), disminuyen el riesgo de transmisión vertical.<sup>1,2,5</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VIH/SIDA: transmisión perinatal. En: Schwarcz R, Fescina R, Duverges C. Obstetricia de Schwarcz. 6a edición. Buenos Aires (Argentina). Editorial El Ateneo. 2005; 337-348.
2. Enfermedades de transmisión sexual: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. En: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD. Obstetricia de Williams. 23a edición. México. Mc Graw-Hill Interamericana Editores 2011; 1246-1257.
3. Giles Michelle. HIV and pregnancy: screening and management update. Curr Op Obst Gynecol 2009; 21:131-135.

4. 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. Sep. 14, 2011.
5. Guía para el manejo del VIH/SIDA. Basada en la Evidencia. Ministerio de la Protección Social de Colombia, Fundación para la Investigación y Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social (FEDESALUD), Panel de Expertos: Asociación Colombiana de Infectología (ACIN). Carlos Alvarez y Guillermo Prada (infectólogos). Bogotá, 2005.
6. ACOG Committee Opinion. Prenatal and perinatal Human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations 2008; 112(3): 739 - 42.
7. Roshan F. Anesthesia for the pregnant HIV patient. Anesthesiology Clinics 2008; 26:127 - 43.
8. Connor EM, Sperling R. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with Zidovudine treatment. N Eng. J Med 1994; 331(18): 1173-80.
9. U. S. 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. April 2009.
10. HIV/AIDS Programme. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants. Recommendations for a public health approach. World Health Organization, 2010 version.
11. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women. British HIV Association Guidelines (Guías NICE). 2008, 9, 452-502.

Febrero 27 de 2014

ORO