

## Capítulo 44

### EMBARAZO E INFECCIÓN VIH

---

*Emilio Pujol de la Llave, Pilar Rodríguez Ortega y José C. Santos Mora*

#### INTRODUCCIÓN

Cada año se producen más de 2 millones de embarazos en mujeres con infección por el VIH en todo el mundo (1) y se estima que 590.000 niños, también cada año, se infectan por el VIH a través de sus madres (2). En España a fecha del 30-06-2002 se han declarado un total de 932 casos de infección VIH de transmisión vertical, siendo las comunidades de Madrid, Cataluña y Andalucía las que mayor número de casos aportan. Lo más llamativo de estos datos es la drástica reducción de la transmisión vertical en los últimos años en nuestro país, representando esta vía de transmisión solo el 0,3%, aunque todavía España sigue siendo el país de Europa Occidental con el mayor número de casos de SIDA pediátricos (3). Este hecho unido al aumento de mujeres infectadas por vía heterosexual del VIH plantea un nuevo escenario del embarazo y la infección VIH.

Se puede estimar que en España hay unas 25.000 mujeres entre 19-49 años con infección VIH lo que unido a la mejoría de la calidad de vida y aumento de supervivencia de las mujeres con infección VIH aumenta la expectativa y posibilidades de embarazo en esta población.

#### EMBARAZO Y SEROLOGÍA VIH

La situación de embarazo constituye un riesgo potencial de transmisión de la infección VIH para la mujer, y un riesgo además de transmisión vertical por lo que el diagnóstico precoz de la infección VIH en el embarazo constituye un objetivo primordial para una política global de profilaxis de la transmisión vertical y de los programas de salud de la mujer embarazada (4). Además, los estudios de prevalencia de infección VIH en la embarazada constituye un buen indicador de la epidemiología de la infección.

Por todo ello, la serología VIH debe realizarse en toda mujer embarazada y debe incluirse dentro del protocolo a realizar en la primera visita. Este constituye el primer paso para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical. Algunas características que debe reunir la serología VIH en la embarazada son:

1. **Universal.** Debe realizarse a todas las mujeres, independientemente de los posibles factores de riesgo.

## 2. Voluntaria.

3. **Consejo.** La petición de serología VIH debe ir acompañada siempre de consejo pre-test y postest.

4. **Confirmación.** No debe informarse nunca una primera serología VIH de screening ya que en la población de bajo riesgo, como son el conjunto de las embarazadas, el valor predictivo positivo del ELISA VIH-1 es bajo. Siempre hay que realizar una segunda determinación de ELISA VIH seguida de la técnica confirmatoria de *Western Blot*.

La prevalencia de la Infección VIH en la mujer embarazada en nuestro país esta en torno al 0,3% en diversos estudios realizados en zonas geográficas diferentes (5).

## TRANSMISIÓN VERTICAL

La frecuencia de transmisión vertical en ausencia de intervenciones profilácticas varía desde el 15-25% en los países industrializados donde la lactancia está contraindicada, hasta el 25-40% en los países africanos (6). Aunque aún existen controversias sobre el momento exacto en que ocurre la transmisión vertical, hay suficientes evidencias clínicas y de laboratorio como para poder afirmar que la mayoría de los casos de TV ocurren en el momento del parto y en el postparto inmediato y solo un pequeño porcentaje en el útero durante el embarazo o en la lactancia, como puede verse en el siguiente cuadro (7):

	En Útero	Parto y postparto	> 3 meses	Total
Simenon	7,7%	12,7%	4,9%	25,3%
Bertolli	6%	18%	4%	26%

Algunos autores proponen una definición basada en pruebas de laboratorio para diferenciar la infección intrauterina de la infección intraparto:

- **Infección intraútero.** Cultivo (cocultivo) VIH ó PCR-VIH positivos antes de las 48 horas de vida (no es válida la sangre de cordón por su fácil contaminación).
- **Infección intraparto.** Cultivo (cocultivo) VIH y PCR-VIH negativos, o Ag p24 negativo, dentro de la primera semana de vida y cultivo VIH, PCR-VIH ó Ag p24 positivos, entre los 7 y los 90 días de vida (en niños no amamantados) (8).

Se han evidenciado una serie de factores asociados a la transmisión vertical:

- Estado inmunológico materno:
  - Estadío clínico avanzado. Linfocitos CD4+ bajos. Carga viral elevada.
- Procedimientos invasivos durante el embarazo (funiculocentesis, amniocentesis, etc.)
- Parto vaginal
- Uso de métodos instrumentales en el parto

- Rotura de membrana prolongada
- Complicaciones obstétricas: hemorragia placentaria, placenta previa
- Corioamnionitis
- Prematuridad
- Bajo peso al nacer
- Lactancia materna

La carga viral materna es el factor más importante para predecir la transmisión perinatal del VIH-1 (9) como se recoge en el siguiente cuadro:

**CARGA VIRAL Y RIESGO DE TRANSMISIÓN:**

Carga Viral	% Transmisión Vertical
< 1.000 copias/ml	0%
1.000-10.000 copias/ml	16,6%
10.000-50.000 copias/ml	21,3%
50.000- 100.000 copias/ml	30,9%
> 100.000 copias/ml	40,6%
> 100.000 copias/ml y no PACTG076	63,3%

En mujeres que han recibido profilaxis con AZT ( PACTG 076) en un análisis multivariante el factor predictivo de la transmisión vertical fue la carga viral materna basal y en el momento del parto. Así, en 84 mujeres estudiadas con carga viral indetectable en el parto la frecuencia de TV fue de 0% (10).

En general existe una buena correlación entre la carga viral plasmática y la carga viral en el tracto genital, pero en ocasiones existen importantes discrepancias que pueden explicar que mujeres con niveles bajos de viremia plasmática tengan una carga viral en el tracto genital elevado y que se produzca transmisión vertical. Se han identificado algunos factores asociados a la detección de ADN-VIH en las secreciones cervicovaginales durante el embarazo: Subtipo B del VIH; ausencia de profilaxis con AZT; infección bacteriana cervicovaginal (11).

Aunque la carga viral sea el factor que mejor predice la TV, no existe un nivel de carga viral por encima del cual la transmisión sea del 100%. De igual forma, aunque no se observa ningún caso de transmisión en hijos de madres con carga viral por debajo de 1000 copias, no se puede asegurar un "umbral" de carga viral por debajo del cual no hay transmisión.

La lactancia es un riesgo importante para la transmisión del VIH al RN y su magnitud se ha establecido recientemente en torno al 16,2% y la mayoría de las infecciones ocurren en el comienzo de la misma (12). El riesgo de infección por esta vía se incrementa con el tiempo de duración del amamantamiento de forma que la prolongación de la lactancia más allá de los 3 meses y en especial durante más de 6 meses supone

un riesgo elevado de infección postnatal (13). El uso de leches maternizadas sustituyendo a la lactancia previene el 44% de las infecciones en el RN. La lactancia mixta no reduce el riesgo de infección y algunos factores como la presencia de mastitis o el déficit de vitamina A incrementa asimismo este riesgo (14) .

### TIPO DE PARTO Y TRANSMISIÓN VERTICAL (Tabla nº 1)

Las intervenciones que prevengan la exposición del recién nacido a la sangre materna infectada y a las secreciones en el canal del parto durante éste confieren protección contra la transmisión vertical. De esta forma los partos vaginales, aquellos que son instrumentales, cuando ha existido rotura de membrana varias horas antes y la presencia de corioamnionitis se asocian con un incremento de la transmisión vertical.

Las contracciones uterinas durante el parto provocan microtransfusiones desde la madre al feto, que pueden evitarse con la realización de cesárea electiva antes de que comience el trabajo de parto. En un meta-análisis de 15 estudios prospectivos de cohorte, la cesárea programada antes de la ruptura de membranas redujo el riesgo de transmisión vertical en 50% en ausencia de profilaxis con AZT y cuando la cesárea programada se acompañó de profilaxis con AZT (anteparto, intraparto y postparto) la reducción de la transmisión fue del 87% comparado con otras formas de parto y no uso de antirretrovirales (15). Resultados similares se han señalado en otros trabajos sin encontrar un riesgo significativo de complicaciones de la cesárea, sin embargo los estudios más rigurosos para investigar el efecto protector de la cesárea serían los ensayos multicéntricos y aleatorizados. De este tipo sólo disponemos de uno realizado en Europa, pero aporta evidencia insuficiente de que la cesárea reduzca sustancialmente la transmisión perinatal en mujeres tratadas con AZT y no analiza el papel de la cesárea en mujeres con terapias combinadas (o TARGA) durante el embarazo (16) .

En mujeres que han realizado profilaxis para la transmisión vertical, se ha conseguido llegar al parto con una carga viral indetectable y cuando además se realiza cesárea electiva el riesgo de transmisión vertical es < 1%. (17).

En resumen podemos decir que:

- ↳ La cesárea disminuye el riesgo de TV en hijos de madres no tratadas.
- ↳ La cesárea probablemente disminuye (aunque no está demostrado) el riesgo de TV en hijos de madres tratadas.
- ↳ Se desconoce si la cesárea puede disminuir TV en hijos de madres con tratamiento antirretroviral combinado con carga viral indetectable (con un riesgo ya bajo de entrada).

Además, es preciso recordar que la cesárea se acompaña de un aumento del riesgo de morbilidad postoperatoria confirmada por algunos estudios que comparan complicaciones postquirúrgicas entre VIH (+) y VIH (-) (18,19).

Estrategias para reducir la transmisión vertical (Tabla nº 2):

- Serología VIH universal y voluntaria a todas las embarazadas
- Reducir la carga viral materna : Tratamiento antirretroviral potente

- Reducir la exposición del recién nacido a la sangre o secreciones maternas: Cesárea electiva
- Tratar factores que facilitan transmisión: Corioamnionitis con antibioterapia
- Profilaxis transmisión al RN : Zidovudina oral ( PACTG 076)
- Supresión de lactancia

## PROFILAXIS DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

En 1994 se publicaron los resultados del Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 (PACTG 076) que demostraba que un régimen terapéutico de zidovudina utilizada durante el embarazo, el parto y en el recién nacido reduce el riesgo de transmisión vertical en un 67,5% ( 8,3% en el grupo tratado versus 25,5% en el grupo placebo) (Tabla nº 3) (20).

La dosis de zidovudina utilizada en el PACTG 076 fue de 100 mg cinco veces al día entre las semanas 14 y 34, pero puede utilizarse con la misma eficacia las dosis equivalentes de 200 mg cada 8 horas o la más generalizada de 300 mg cada 12 horas.

Durante el parto debe realizarse una infusión de zidovudina 2 mg/kg durante 1 hora seguido de 1 mg/kg hasta el final del parto. Al recién nacido debe suministrarse a partir de la hora 8-12 de nacimiento, zidovudina oral en jarabe a dosis de 2 mg/kg cada 6 horas durante 6 semanas.

Los datos finales del análisis del PACTG 076 fueron similares a los publicados en 1994. El grupo que recibía zidovudina tuvo una transmisión vertical del 7,5% frente al 22,5% del grupo que recibió placebo. El régimen con AZT fue bien tolerado por la madre, el feto y el recién nacido. En éste se ha descrito anemia reversible durante las primeras 6 semanas y se han señalado algunos pocos casos de niños con toxicidad mitocondrial. Recientemente se han comunicado casos de hijos de madres tratadas con TAR con acidosis láctica e hipoglucemia como consecuencia de toxicidad mitocondrial aguda, por lo que a pesar de su baja incidencia es recomendable una estrecha vigilancia del neonato desde el punto de vista metabólico (21).

El desarrollo de resistencia a la AZT en el PACTG 076 no fue elevado. El uso limitado de AZT durante el segundo y tercer trimestre del embarazo es poco probable que induzca desarrollo de resistencias, debido a la baja replicación viral en estas pacientes y a la limitada exposición al fármaco. Además, el AZT disminuye la transmisión vertical independientemente de los niveles maternos de ARN-VIH. En mujeres con infección VIH no avanzada, CD4+ > 350 cel/ $\mu$ L y carga viral indetectable o muy baja se les debe ofertar los beneficios de la terapia combinada estándar pero si la mujer prefiere restringir el uso de antirretrovirales durante el embarazo el empleo de AZT en monoterapia es una opción para la profilaxis vertical. No ocurre así en los casos de infección VIH avanzada donde la alta replicación viral hace muy probable el desarrollo de resistencia si se usa monoterapia con AZT y por ello para disminuir la transmisión vertical y mejorar a la madre hay que recomendar el tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo siempre que sea posible el AZT.

La infección en la embarazada por una cepa VIH con resistencia al AZT se asocia a un importante aumento de la transmisión vertical (22) por lo que hoy se considera la infección VIH en el embarazo como una indicación obligada del estudio genotípico de resistencias (23). Si la mujer no ha sido seguida durante el embarazo y por tanto no ha realizado profilaxis durante el mismo, debe llevarse a cabo la profilaxis durante el parto con AZT intravenosa y al recién nacido según las normas del PACTG 076 u otros regímenes como se señalan en la tabla nº 4. Si no se ha podido realizar la profilaxis durante el parto, debe hacerse la profilaxis al recién nacido siguiendo las recomendaciones del PACTG 076 ó una opción alternativa con AZT+3TC+Nevirapina, de la que aún no hay datos suficientes.

Si no se conoce la serología VIH en el momento del parto, debe realizarse una serología VIH urgente y si es positiva aplicar el protocolo PACTG 076, pudiendo añadirse una dosis única de nevirapina.

### **Tipo de parto**

El Colegio americano de Obstetricia y Ginecología después de analizar el meta-análisis del International Perinatal HIV Group recomienda que se ofrezca a todas las mujeres embarazadas con infección VIH a partir de las 38 semanas de gestación una cesárea electiva (24). Sin embargo, existen dudas sobre el beneficio adicional que puede aportar la cesárea electiva en las mujeres donde el tratamiento antirretroviral consigue llegar al parto con carga viral indetectable. Por este motivo, actualmente las indicaciones de la cesárea electiva son:

-  Mujeres que no han recibido TARGA durante el embarazo
-  Mujeres que llegan al final del embarazo con carga viral detectable pese al TARGA
-  Si existe inmunodepresión avanzada, linfocitos CD4+ < 200 cel/ $\mu$ L
-  En caso de parto prematuro
-  Si se prevé parto prolongado o rotura prematura de membranas

### **REGÍMENES DE PROFILAXIS CORTOS**

Con el objetivo de simplificar la profilaxis, abaratar costos y hacerla posible en países no industrializados, donde el PACTG 076 no es factible, se han ensayado regímenes de profilaxis cortas con resultados muy positivos en cuanto a reducción de la transmisión vertical y costos, que se recogen en las Tablas nº 5 y 6 (25).

### **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN VIH EN EL EMBARAZO (Tablas nº 7 y 8)**

Ya nadie pone en duda el principio de que la mejor quimioprofilaxis para el niño es justamente el tratamiento óptimo de la madre ni que la mujer embarazada debe recibir el mejor TAR posible (8,26).

Las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral en la mujer embarazada debe seguir las mismas normas y principios que en la mujer no embarazada. Debe realizarse una completa evaluación clínica, inmunológica ( linfocitos CD4+) y virológica

(carga viral) y ofertar tratamiento antirretroviral tipo TARGA. Solo excepcionalmente en las mujeres que tienen linfocitos CD4+ >350 cel/ $\mu$ L y carga viral indetectable o muy baja (< 1000 copias/ml) y no desea someterse a los riesgos potenciales de las drogas antirretrovirales en el embarazo (26,27), podría ofertarse monoterapia con AZT según el PACTG076 asumiendo los riesgos de aparición de resistencias o no llegar al final del embarazo con carga viral indetectable.

El tratamiento antirretroviral potente combinado ( Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad :TARGA) en el embarazo es, a su vez, la mejor profilaxis de la transmisión vertical ya que consigue mantener durante todo el embarazo y el parto una carga viral materna indetectable o muy baja, que es el mejor predictor de no transmisión vertical de la infección VIH. El objetivo principal del tratamiento antirretroviral en el embarazo es conseguir una supresión viral completa y sostenida durante todo el embarazo y en el momento del parto. Debe monitorizarse la viremia plasmática de forma más estrecha y planificar el parto coincidiendo con carga viral indetectable.

Podemos encontrarnos básicamente dos situaciones concretas en relación al tratamiento:

**Situación A)** Mujer embarazada sin tratamiento antirretroviral previo y con indicación de tratamiento antirretroviral por situación de la madre. Si la mujer está en el primer trimestre de embarazo puede retrasarse el inicio del tratamiento hasta la semana 14 de gestación, con lo que se minimizarían los posibles efectos teratógenos pero no se evitaría el pequeño porcentaje de TV (< 10%) que ocurre en el primer trimestre.

Después de explicar a la paciente los pros y contras de los antirretrovirales en el embarazo, hay que recomendar un régimen terapéutico triple que contenga siempre zidovudina + lamivudina y un IP ó 1 ITINAN como la nevirapina, que atraviesa fácilmente la barrera placentaria. Los IP no atraviesan la barrera placentaria en un grado apreciable, su eficacia se basa en reducir la viremia plasmática durante el embarazo y no en un efecto protector directo sobre el feto (28). La elección de la IP debe hacerse en función de los efectos secundarios y efectos teratogénicos conocidos (Tabla nº 9). El indinavir no debe utilizarse debido a la hiperbilirrubinemia y nefrolitiasis que pueden afectar al feto. En los ensayos clínicos no controlados realizados con diversos IP no han aparecido importantes efectos teratógenos, la mayoría de las mujeres tenían carga viral indetectable o muy baja y no se documentó ningún caso de transmisión vertical (29) . En el ensayo clínico PACTG 353 la combinación de AZT y 3TC con nelfinavir fue bien tolerada en las mujeres y sus hijos y no hubo ningún caso de transmisión vertical.

En pacientes en que se desee iniciar un régimen terapéutico sin IP, puede utilizarse como ITINAN la nevirapina + 2 ITIAN (AZT+3TC). Es un régimen de fácil cumplimentación, potente, con escasos efectos secundarios y no genera síndrome lipodistrófico, que en la mujer embarazada puede suscitar graves problemas añadidos a los propios del embarazo (diabetes mellitus gestacional, HTA). Recientemente se han publicado datos sobre la seguridad y eficacia de tratamientos antirretrovirales en la mujer embarazada con nevirapina más dos ITIAN destacándose la buena tolerancia para la madre y los recién nacidos así como la eficacia en prevenir la transmisión vertical (todos los niños son hasta el momento VIH negativos) (30) .

**Situación B)** Mujer con tratamiento antirretroviral previo. Si el embarazo se diagnostica precozmente puede ofertarse a la mujer suspender temporalmente el tratamiento durante el primer trimestre para evitar los posibles efectos teratógenos de los antirretrovirales sobre el feto. Si se realiza esta interrupción ("vacaciones de tratamiento") deben suspenderse todos los antirretrovirales y luego reintroducirlos de manera simultánea a partir de la semana 14 de gestación. Sin embargo, esta interrupción temporal puede determinar un importante rebote de la viremia plasmática que puede originar un aumento de riesgo de transmisión precoz ("intra útero") del VIH y además se podría producir una progresión de la infección VIH en la madre. La decisión de suprimir temporalmente el tratamiento o asumir los riesgos teratógenos y continuar el tratamiento debe hacerse de común acuerdo con la madre y después de debatir ampliamente todos los aspectos relacionados con esta situación. En cualquier caso, en la práctica clínica suele ser poco frecuente que la paciente refiera estar embarazada antes de las 6-8 semanas del mismo, por lo que lo habitual es mantener el tratamiento o bien modificarlo.

Si el régimen terapéutico que realizaba la mujer antes del embarazo incluía 1 IP más dos ITIAN y había supresión viral completa puede ofertarse el cambiar el IP por la nevirapina. Esta simplificación del tratamiento evitaría los efectos adversos de los IP durante el embarazo, mejoraría la cumplimentación e implementaría la prevención de la transmisión vertical por el conocido buen efecto sobre la misma de la nevirapina (HIV-NET 12) (31). Si el régimen terapéutico incluía efavirenz, indinavir deben cambiarse por otros fármacos más seguros en el embarazo (nevirapina, nelfinavir).

Si el régimen antirretroviral antenatal no incluía el AZT debe intentar incluirse el mismo, siempre que sea posible. Si esto no es posible por toxicidad grave previa, sigue recomendándose la administración intraparto y en el recién nacido del AZT, además de la administración por vía oral durante el trabajo del parto de los fármacos que se incluían en el TARGA que la madre realizaba durante el embarazo. Si la administración del AZT está totalmente contraindicada hay que suspender la administración intraparto pero debe mantenerse la administración al recién nacido del AZT.

En los casos de uso previo de AZT, de adquisición de la infección VIH de cepas con resistencia al AZT o de alta prevalencia de resistencia primaria al AZT está indicado realizar estudio genotípico de resistencia y en función de sus resultados utilizar el AZT.

En los casos en que la mujer embarazada llegue al último mes de embarazo con carga viral detectable pese al tratamiento antirretroviral puede intentarse una intensificación, con nevirapina si el régimen no la incluía ó 1 IP en caso contrario, con el objetivo de llegar al momento del parto con carga viral indetectable, que es la mejor garantía para evitar la transmisión vertical.

En general, desde la perspectiva del riesgo infantil, están proscritos durante el embarazo la hidroxiurea, efavirenz y delavirdina y además no se recomienda el uso de zalcitabina, abacavir, tenofovir, amprenavir ni lopinavir por la escasa información disponible. Desde la perspectiva del riesgo materno no hay datos definitivos para proscribir ningún otro fármaco durante el embarazo pero se recomienda especial vigilancia de

la acidosis láctica en las pautas con ITIAN (especialmente con d4T+ddl) y de la hiperglucemia en las pautas con IP (26).

Resulta conveniente mencionar el posible efecto pernicioso que pudiera provocar el tratamiento antirretroviral en cuanto al desarrollo de preeclampsia se refiere, de acuerdo con algunos estudios recientes (32). Las alteraciones en el sistema inmune se encuentran entre los factores etiológicos de la preeclampsia y las mayores tasas de preeclampsia encontradas en mujeres seropositivas tratadas con antirretrovirales apoya este hecho.

## TRATAMIENTO DEL RECIÉN NACIDO

Se ha demostrado la efectividad del tratamiento antirretroviral en la prevención cuando se inicia precozmente. Podemos encontrarnos con las siguientes situaciones:

**Situación A)** Hijo de madre infectada y tratada durante el embarazo. Se recomienda iniciar en las primeras 8 horas postparto la profilaxis con AZT oral a 2 mg/kg/cada 6 horas al recién nacido en las 6 primeras semanas. En el niño menor de 34 semanas la dosis recomendada es de 1.5 mg/kg/cada 12 horas oral durante las dos primeras semanas, seguida de 2 mg/kg/8 horas hasta completar las seis semanas de tratamiento.

**Situación B)** Hijo nacido de madre con condición de infección desconocida. Si se identifica a la embarazada como VIH positiva en el momento del parto con tiempo para TARGA en la madre debe instaurarse AZT i.v. lo antes posible. La asociación de 3TC podría aumentar el efecto protector de el AZT. Si se decide triple terapia la nevirapina debería utilizarse siempre como tercer fármaco. Si se identifica a la embarazada como VIH positiva en el momento del parto pero sin tiempo para TARGA en la madre el tratamiento con AZT y 3TC debe comenzarse en el niño antes de las primeras 48 horas, ya que no existe evidencia de protección pasado este intervalo.

## REPRODUCCIÓN EN PAREJAS SERODISCORDANTES

Los tratamientos antirretrovirales actuales han permitido convertir la infección VIH en una enfermedad crónica, han mejorado la calidad de vida de los pacientes y todo ello hace que muchos infectados se planteen cada vez con mayor frecuencia tener descendencia y formar una familia. Si antes, nuestras recomendaciones en este campo eran restrictivas y poco optimistas, la situación actual permite hacer hoy un abordaje diferente.

### *Hombre infectado y mujer seronegativa*

Es la situación más frecuente en nuestro medio. En estos casos se puede realizar una inseminación artificial con semen preparado, con lo que la posibilidad de infección tanto para la mujer como para el feto son muy bajas. Desde hace años se utilizan diversas técnicas de "lavado de esperma" que permiten separar los espermatozoides móviles del resto de los componentes del semen, evitándose así los posibles virus VIH contenidos en el líquido seminal. Cuando se han estudiado los espermatozoides después del "lavado", el ARN viral o ADN proviral fue siempre negativo y no expresaban receptores para

linfocitos CD4+, CCR5 ó CXCR4 (33). Aunque el riesgo teórico de infección existe, esta técnica se ha empleado ya en más de 2.000 inseminaciones sin que hasta el momento se haya producido ningún caso de seroconversión ni en la mujer tratada ni en los recién nacidos (34,35).

Antes del procesamiento y lavado seminal es preciso realizar un estudio de esterilidad completo que contemple temperatura basal, analítica hormonal e histerosalpingografía en la mujer, así como un espermiograma en el varón, con el objetivo de descartar problemas de fertilidad en la pareja.

Los mejores resultados se obtienen con la inseminación intraútero y en ciclos inducidos, obteniendo tasas de embarazo entre 25-30% por ciclo de IAC y alrededor del 50% por pareja, aunque también se han descrito ciclos de fecundación in vitro con buenos resultados (36).

La exclusión de estos pacientes de programas de reproducción asistida de una forma sistemática plantea problemas éticos que ya no parecen justificables, debido a que hoy día se disponen de técnicas muy sensibles de comprobación de la negatividad de la muestra de espermatozoide y el hecho de que no se haya constatado ningún caso de infección a consecuencia de la inseminación .

#### ***Mujer infectada y hombre seronegativo***

La decisión para un embarazo en la mujer infectada debe hacerse después de una cuidadosa evaluación clínica y virológica, cuando exista un completo control de la infección por el tratamiento antirretroviral, bajo riesgo de progresión e infecciones oportunistas. Si se dan estas características, puede realizarse una técnica de reproducción asistida, la inseminación artificial con espermatozoide del hombre, para evitar los riesgos de infección en éste.

Tabla 1. **Transmisión vertical según tipo de parto.**

<b>Transmisión Vertical</b>	<b>Parto vaginal</b>	<b>Parto instrumental</b>	<b>Cesárea urgente</b>	<b>Cesárea electiva</b>
Lancet 1999;353:1035	10,2%		8%	2,4%
NEJM 1999;340:977	16,8%	18,3%	16,2%	8,2%
AIDS 1997;11:1851	20,8%	21,3%		6,3%
JAMA 1998;280:55		6,6%	11,4%	0,8%

Tabla 2. **Transmisión Vertical y Estrategias de Prevención.**

Factores de Riesgo para la TV	Estrategias de Prevención
Estadio clínico avanzado. Linfocitos CD4+ bajos Carga Viral materna elevada	TARGA PACTG 076 Regímenes profilácticos abreviados
Exposición fetal a la sangre materna: Parto vaginal Parto prolongado Parto instrumental Rotura membrana prolongada Cesárea de urgencia	Cesárea electiva  Evitar rotura de membrana  Evitar parto vaginal e instrumental

Tabla 3. **Profilaxis de la Transmisión Vertical con zidovudina. PACTG 076.**

Antes del Parto	Inicio en las semanas 14-34 de la gestación y continuación durante todo el embarazo. A. PACTG 076: AZT 100 mg 5 veces al día B. Régimen alternativo: AZT 300 mg dos veces al día.
Intraparto	Durante el parto, 2 mg/kg de AZT vía intravenosa durante 1 hora, seguidos de infusión continua de 1 mg/kg por vía intravenosa hasta el final del parto.
Postparto	Administración oral de AZT al recién nacido ( 2 mg/kg cada 6 horas) durante las 6 primeras semanas de vida.

Tabla 4. **Profilaxis vertical en situaciones especiales.**

Mujeres sin profilaxis en el momento del parto	Recién Nacidos de madres que no han recibido profilaxis
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zidovudina intravenosa según PACTG 076 y Zidovudina oral al RN según PACTG 076.</li> <li>2. AZT+3TC en el parto y AZT+3TC al RN durante una semana.</li> <li>3. Nevirapina en dosis única en el parto y una dosis única de Nevirapina al RN a las 48 h.</li> <li>4. AZT intravenoso en el parto + dos dosis de Nevirapina y AZT al RN según PACTG076.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zidovudina oral según PACTG 076 desde las primeras horas del nacimiento.</li> <li>2. Zidovudina + 3TC+ Nevirapina como opción alternativa.</li> </ol>

Tabla 5. **Diversos tipos de Profilaxis de la Transmisión Vertical.**

	Anteparto	Parto	Postnatal	Disminución de la TV
<b>PACTG 076</b>	AZT oral > 14 semanas	AZT intravenosa	AZT oral 6 semanas	66 %
<b>Tailandia</b>	AZT oral 4 últimas semanas	AZT oral	No	55 %
<b>PETRA A</b> <b>PETRA B</b>	Si AZT/3TC No	AZT/3TC oral AZT/3TC oral	AZT/3TC 1 semana	50 % 37 %
<b>HIVNET 12</b>	No	Nevirapina 200 mg oral (monodosis)	Nevirapina 2 mg/kg	50 %

Tabla 6. **Diversos regímenes alternativos de profilaxis de transmisión vertical.**

	Tratamiento	Placebo	% Reducción	Valor de p.
PACTG 076	8,3%	25,5%	67%	0.00006
Tailandia	9,4%	18,9%	51%	0.008
ANRS 049a	17,8%	25,8%	31%	0.108
PETRA A	8,6%	17,2%	50%	0.001
PETRA B	10,8%	17,2%	37%	0.02

Tabla 7. **Profilaxis de transmisión vertical y tratamiento antirretroviral según la situación clínica de la embarazada.**

Mujer embarazada	Embarazo	Parto	Posparto
CD4+ > 350 cel/μL y CV indetectable o muy baja (< 1000 copias/ml).	TARGA PACTG 076*	PACTG 076	PACTG 076
CD4+ < 350 cel/μL > 200/μL y CV detectable < 100.000 copias/ml.	TARGA: 1° AZT+3TC+NEV 2° AZT+3TC+IP	Zidovudina intravenosa según PACTG 076	Zidovudina oral según PACTG 076
CD4+ < 350 cel/μL y CV > 100.000 copias/ml.	TARGA: AZT+3TC+ IP	Zidovudina intravenosa según PACTG 076	Zidovudina oral según PACTG 076

\* Situaciones excepcionales en que la madre no quiera realizar TARGA

Tabla 8. Tratamiento antirretroviral en el embarazo.

Mujeres sin TAR previos	Mujeres con TAR previo
a) CD4+ > 350 cel/μL y CV indetectable o muy baja: TARGA, PACTG 076* b) CD4 + < 350 cel/μL y CV detectable: TARGA	Continuar con TARGA previo 1. Opcional: "Vacaciones de TAR" en el 1 <sup>er</sup> trimestre 2. Incluir AZT en el régimen terapéutico si factible 3. En el Parto y Postparto: PACTG 076
*PACTG076 solo excepcionalmente si la madre no desea tomar más antirretrovirales	

Tabla 9. Empleo de fármacos antirretrovirales en el embarazo.

Fármaco antirretroviral	Categoría de Embarazo FDA	Transferencia placentaria	Estudio sobre la carcinogenicidad	Teratogenidad en ratones
Zidovudina	C	Sí (humana)	Positivos	Positiva
Zalcitabina	C	Sí (rhesus)	Positivos	Positiva
Didanosina	B	Si (humana)	Negativos	Negativa
Estavudina	C	Sí (rhesus)	No completados	Negativa
Lamivudina	C	Sí (humana)	Negativos	Negativa
Abacavir	C	Sí (ratas)	No completados	Positivo
Saquinavir	B	Desconocido	No completados	Negativa
Indinavir	C	Sí (ratas)	No completados	Negativa
Ritonavir	B	Sí (ratas)	No completados	Negativa
Nelfinavir	B	Desconocida	No completados	Negativa
Amprenavir	C	Desconocida	No completados	Positiva
Lopinavir	C	Desconocida	No completados	Positiva
Nevirapina	C	Sí (humana)	No completados	Negativa
Delavirdina	C	Sí (ratas)	No completados	Defecto tabique ventricular
Efavirenz	C	Sí (monos)	No completados	Anencefalia

## Bibliografía

1. Rileg LE, Greene MF. Elective cesarean delivery to reduce the transmission of HIV. *N Engl J Med* 1999;340:1032-1033.
2. DeCok KM, Fowler MG, Mernier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmisión in resource-poor countries: traslating research into policy and prcatice. *JAMA* 2000;283:1175.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del SIDA en España. Informe Semestral nº1 2002.
4. Delgado-Irbarren A, Canedo T, Arribi A, et al. Necesidad del estudio sistematico del virus de la inmunodeficiencia humana durante la gestación. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:450-452.
5. Ramos Amador JT, Contreras JR, Bastero R, et al. Estimación de la prevalencia de la infección por el VIH-1 en la embarazada y efectividad de la zidovudina administrada durante la gestación en le prevención de la transmisión vertical. *Med Clin (Barc)* 2000;114:297-298.
6. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 en Africa, America and Europa: result a from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *J Acquired Immune Defic Synd Hum Retrov* 1995;8:506-510.
7. Newell ML. Mechanismis and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1998;12:831-837.
8. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la Infección VIH en la mujer embarazada. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2002;19:314-335.
9. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:394-402.
10. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus typo 1 in women treated with zidovudine. *N Eng J Med* 1999;341:385-393.
11. Loussert-Ajaka I, Mandelbrot L, Delmas MC, et al. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS* 1997;11:1575-1581.
12. Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D. et al. Effect of breastfeeding and formula feeding on tranmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000;283:1167-1174.
13. Leroy V, Newell ML, Dabis F, et al. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1998;352:597-600.
14. Coutsudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infants-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1999;354:471-476.
15. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med* 1999; 340:977-987.
16. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration *Lancet*: 1999;353:1035-1039.
17. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, et al. Perinatal HIV-1 transmission. Interaction between zidovudine prophaylaxis and mode of delivery in the French Perinatal cohort. *JAMA* 1998;280:55-60.
18. Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995;9:913-17.

19. Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: The Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:236-245.
20. Connor EM, Perling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.
21. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354:1084-1089.
22. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the women and infants transmission study. *AIDS* 2000;14:263-271.
23. Ledesma E, Soriano V. Spanish consensus conference on drug resistance testing in clinical practice. HIV drug resistance Spanish panel. *AIDS* 1999;13:1998-2001.
24. Stringer JS, Rouse DJ, Goldenberg RL. Prophylactic cesarean delivery for the prevention of perinatal human immunodeficiency virus transmission: the case for restraint. *JAMA* 1999; 281:1946-1949.
25. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short- course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:773-780.
26. Guidelines for Using Antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. The panel on clinical practices for treatment of HIV. *Ann Intern Med* 2002; 137:381-433.
27. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce Perinatal HIV-1 transmission in the United States. August 30, 2002. Available <http://www.hivatis.org>
28. Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, et al. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002;16:889-893.
29. Stik A, Kramer F, Fassett M, et al. The safety and efficacy of protease inhibitor therapy for HIV infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:57.
30. Coll P, Avila M, Ruda A, et al. Safety and efficacy of AZT+3TC+nevirapine in HIV infected pregnant women. En : Programs and abstracts of the 1ª IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. July 2001; Buenos Aires , Argentina, Abstrac 761.
31. Guay LM, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVINET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
32. Wimalasundera RC; Larbalestier N, Smith JH, et al. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy and immune reconstitution. *Lancet* 2002; 360: 1152.
33. Kim LU, Johnson MR, Barton S, et al. Evaluation of sperm washing as a potential method of reducing HIV transmission in HIV-discordant couples wishing to have children. *AIDS* 1999;13:645-651.
34. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. *Lancet* 1992;340:1317-1319.
35. Coll O, Vidal R, Marinez de Tejada B, et al. Management of HIV serodiscordant couples. The clinician point of view. *Contracept Fertil Sex* 1999;27: 399-404.
36. Veiga A, Coll O, Tur A, Barri PN. Assisted reproductive technologies and HIV-serodiscordant couples. *Prenat Neonat Med* 1999;4:356-361.