

VIH durante la gestación

Dr. Jáder Gómez Gallego

Especialista en Ginecología y Obstetricia
Ginecólogo y obstetra, Hospital San Vicente Fundación

El VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) es un retrovirus que se hizo pandémico en la década de 1980. Desde su caracterización inicial ha habido avances en el diagnóstico y en el manejo que han convertido a la infección de ser un diagnóstico terminal a una condición crónica y manejable.

El programa ONU/SIDA estima que, en 2017, aproximadamente, 36,7 millones de personas en el mundo (1% de la población adulta entre 15-49) estaban infectadas con VIH. Igualmente, estima que se presentaron 1,8 millones de infecciones nuevas. Para ONU/SIDA los enormes progresos en la lucha contra el SIDA de los últimos 15 años han servido de inspiración para alcanzar el compromiso mundial de poner fin a la epidemia para 2030 (compromiso histórico con los 39 millones de personas que han muerto por su causa). Plantea un ambicioso objetivo de tratamiento (que lo considera alcanzable): “90-90-90 tratamiento para todos”:

- Que en 2020 el 90% de las personas que viven con el VIH conozca su estado serológico: a la fecha el 70% lo sabe.
- Que en 2020 el 90% de las personas diagnosticadas con el VIH reciba terapia antirretrovírica continuada (TARc): a la fecha más de la mitad de las personas lo recibe.
- Que en 2020 el 90% de las personas que reciben TARc tenga supresión viral: a la fecha el 44% ha obtenido niveles indetectables del VIH.

La ONU plantea ahora una política de salud pública para el tratamiento y cuidado de los pacientes que tienen VIH. En una publicación reciente, de la revista Lancet, se destaca que

se están haciendo esfuerzos para que los medicamentos lleguen a los países pobres; que hay 16 nuevos medicamentos y combinación de ellos aprobados por la FDA (por sus siglas en inglés: Food and Drug Administration); que el costo de la primera terapia ha bajado de 10.000 dólares por paciente/año a < 100 dólares por paciente/año.

Para finales de 2016, más de 19,5 millones de personas con VIH recibieron TAR. El aumento proporcional de la TAR ha evitado 7,8 millones de muertes y contribuido a prevenir 30 millones de nuevas infecciones en países de ingresos económicos bajos y medios entre los años 2004 y 2014. Las proyecciones sugieren que si se logran las metas propuestas por la ONU en los próximos 15 años se prevendrán 21 millones de muertes y 28 millones de nuevas infecciones.

Aproximadamente, 1,4 millones de mujeres que tienen VIH quedan en embarazo cada año; y de estas, 1,1 millones, toman TAR para reducir el riesgo de desarrollar SIDA. (Ver tablas adjuntas). Sin ninguna intervención, aproximadamente el 15-40% de los recién nacidos adquirirán la infección.

La característica principal de la infección sintomática por VIH es que produce inmunodeficiencia secundaria a la multiplicación viral continua. El virus puede infectar a todas las células que expresen el antígeno CD4 (lo expresan en su superficie los linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas), que el virus utiliza para unirse a la célula. Para que el virus penetre, se necesita la presencia de quimiocinas receptoras (CCR5, CXCR4 o ambas). Una vez que el virus penetra en una célula, se multiplica y provoca que la célula se fusione o se muera. También se establece un

estado latente con la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula. La célula que más se infecta es el linfocito CD4 que es la célula que dirige a muchas otras células del sistema inmune. Al prolongarse la infección, se altera tanto el número como la función de los linfocitos CD4. El virus también puede afectar a los linfocitos B y a los macrófagos (que actúan como reservorios y diseminan el virus hacia otros órganos y sistemas como el sistema nervioso central). Por tanto, la inmunodeficiencia durante la infección es mixta, es decir, afecta tanto la inmunidad humoral como la celular.

El VIH tiene un ciclo de vida que cumple SIETE etapas:

1. Unión a la célula huésped
2. Fusión con la célula huésped
3. Transcripción reversa de su genoma RNA a DNA
4. Integración al genoma DNA de la célula huésped
5. Transcripción del RNA del virus
6. Ensamblaje del virión
7. Gemación de las partículas virales

Aunque no es posible dar una terapia completamente curativa de la infección, por la integración del genoma del VIH al DNA de la célula huésped, la TAR puede suprimir la replicación viral de manera duradera y reducir la probabilidad de la transmisión y de la presentación de las enfermedades relacionadas con VIH como el SIDA. Ver gráfico del ciclo de vida del virus y, además, el grupo de medicamentos que pueden afectarlo.

En general, aunque el embarazo no se asocia con riesgo de progresión del VIH, los proveedores en salud tienen la responsabilidad de brindar información adecuada a la paciente para que tome las decisiones informadas con respecto a la TAR; además de otras recomendaciones médicas que incluyen la vía del parto, la importancia de la adherencia al tratamiento, y de prácticas sexuales seguras para minimizar el riesgo de infección con cepas más virulentas o resistentes del virus o la adquisición de otras infecciones de transmisión sexual (ITS).

La reducción de la transmisión perinatal del VIH se considera una de las iniciativas de salud pública más efectivas porque, con el manejo protocolizado completo, la tasa de transmisión es menor del 1%. Infortunadamente, el 30% de las gestantes no se tamiza para VIH y otro 15-20% no reciben los cuidados prenatales adecuados, lo que permite la transmisión potencial al recién nacido.

En 1994 el protocolo PACTG 076 (por sus siglas en inglés: Pediatric Aids Clinical Trials Group) demostró que la administración de Zidovudina durante la gestación, el trabajo de parto y al recién nacido, disminuye el riesgo de transmisión perinatal en un 68% (de un 25,5% a 8,3%). (Ver Gráfica 1)

El mecanismo exacto de la transmisión perinatal del VIH no se conoce exactamente. Puede ocurrir durante la gestación, el nacimiento o la lactancia materna. El riesgo es más alto si la enfermedad materna está avanzada (por la alta carga viral). Otros factores que afectan la eficiencia y el riesgo de la transmisión son: la presencia de úlceras genitales y de otras infecciones de transmisión sexual, las prácticas sexuales con un alto número de contactos, la exposición sexual de alto riesgo, el contacto sexual con un hombre no circuncidado y el uso de drogas intravenosas.

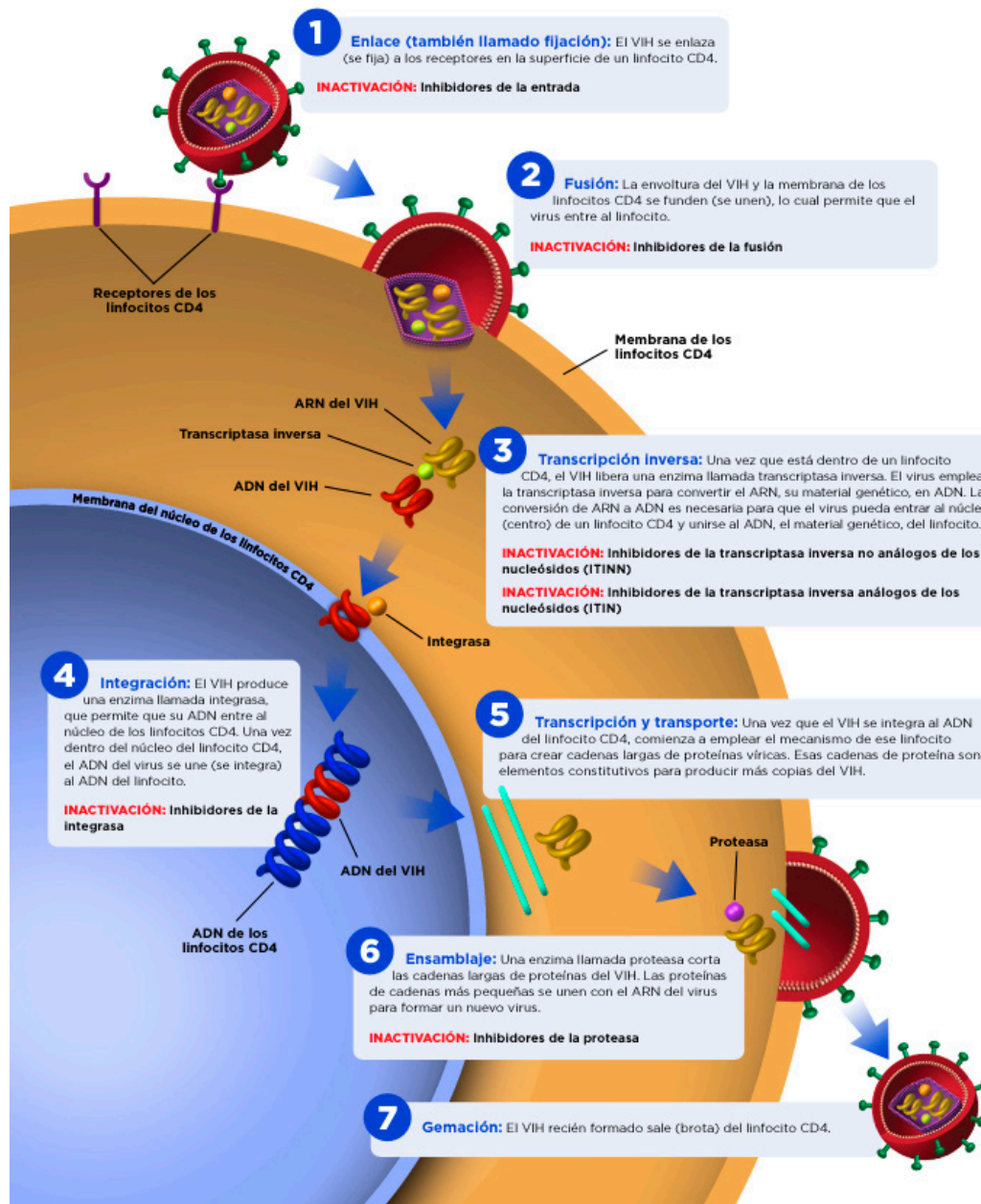
El ACOG (por sus siglas en inglés: American College of Obstetrics and Gynecology) recomienda la tamización rutinaria de todas las mujeres entre 19-64 años de edad o por fuera de este rango etáreo si la paciente se considera en riesgo de adquirir la infección. A todas las mujeres gestantes se les debe evaluar su estado serológico durante la primera visita del control prenatal, aunque tienen todo el derecho de rehusarse a la realización de la prueba después de ser informada.

Históricamente, la infección por VIH se diagnosticaba con una prueba de Elisa (por sus siglas en inglés: Enzyme Linked Immunosorbent Assay) como tamización y se confirmaba con un Western blot o una prueba de anticuerpos por inmunofluorescencia. Sin embargo, estas pruebas de anticuerpos virus específicas tenían una habilidad limitada

Gráfica 1.

El ciclo de vida del VIH

Varios medicamentos contra el VIH pertenecientes a seis clases distintas inactivan **INACTIVACIÓN** el virus en diferentes etapas de su ciclo de vida.



Fuente: Tomado de: www.aidsinfo.nih.gov.

para diagnosticar el VIH-2 o la infección aguda por el VIH-1. La recomendación actual es realizar la tamización con una prueba de inmunoensayo combinado (combo ensayo) antígeno/anticuerpo VIH 1 y 2 de cuarta generación; y la confirmación con un inmunoensayo con diferenciación de anticuerpos VIH-1 y VIH-2 y con una prueba de ácidos nucleicos para el VIH-1. El combo ensayo detecta anticuerpos contra VIH-1 y VIH-2 así como el antígeno viral P 24, de tal manera que se aumenta la posibilidad de diagnosticar la infección por VIH-2 y la infección aguda por VIH-1 antes del desarrollo de anticuerpos. (Ver Flujoograma en Gráfica 2).

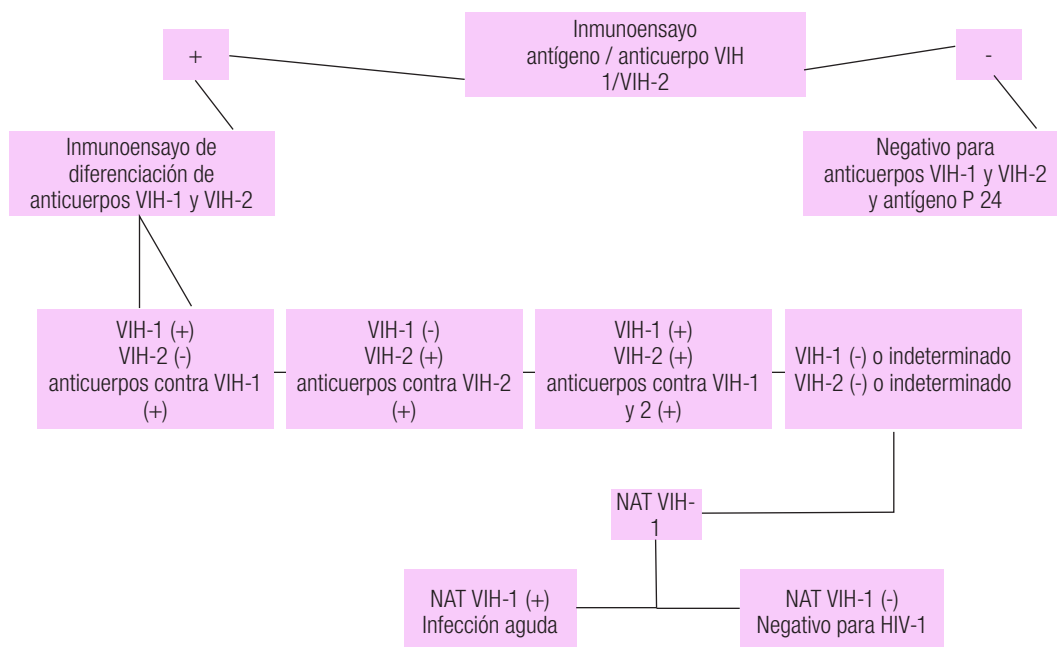
Este flujoograma permite un diagnóstico más rápido y preciso de la infección por VIH-1 y 2; y si se realiza de manera combinada la prueba de ácidos nucleicos para VIH-1 también permite diagnosticar la infección aguda por VIH-1 (que no se podía hacer con Elisa o con el Western blot).

Esta nueva estrategia diagnóstica puede reducir la transmisión perinatal porque disminuye el número de pacientes no diagnosticadas y detecta las pacientes infectadas de manera aguda que son dos grupos poblacionales de alto riesgo.

Se les debe ofrecer una prueba rápida para el VIH (resultado disponible en una hora) a todas las mujeres que se presentan con trabajo de parto y no se la hayan realizado. Tiene un valor predictivo negativo del 100%; sin embargo, el valor predictivo positivo durante el embarazo varía del 44-100% (dependiendo de la prevalencia del VIH en cada población estudiada) Las pacientes con una prueba rápida positiva deben ser tratadas como VIH positivas, hasta que se tenga el resultado de la prueba confirmatoria.

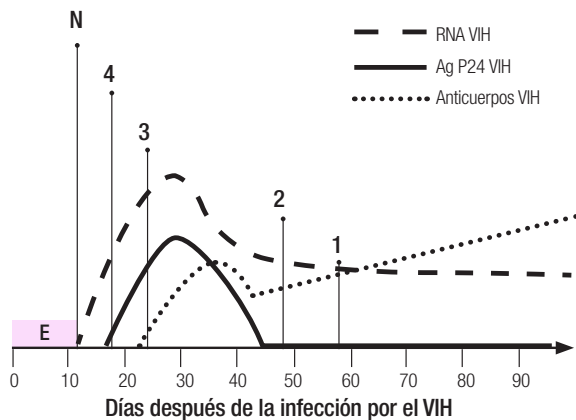
La Gráfica 3 ilustra los marcadores diagnósticos de la infección por VIH-1 y el tiempo en el que se positivizan las

Gráfica 2.



Fuente: Tomado de: Clinical Infectious Diseases 2013; 57(5):712-8.

❁ **Gráfica 3.** Los números del 1 al 4 se refieren a las diferentes pruebas diagnósticas desde la primera hasta la cuarta generación, la N se refiere a la prueba de amplificación de ácidos nucleicos



Fuente: Tomado de: Clinical Infectious Diseases 2013; 57(5):712-8.

diferentes generaciones de pruebas diagnósticas luego de adquirida la infección; además de la cinética de circulación del RNA VIH, antígeno P 24 y los anticuerpos del VIH.

La infección primaria (aguda) por el VIH se presenta como un síndrome retroviral agudo en el 50-70% de las pacientes, puede durar varias semanas y se presenta 2-4 semanas pos exposición. Las pacientes presentan, a menudo, una corta fase sintomática caracterizada por la presencia de fiebre, linfadenopatía generalizada, rash no específico, mialgias, artralgias, úlceras mucocutánea y malestar; pueden ocurrir también complicaciones más graves como la meningitis. Durante este periodo, los niveles plasmáticos del RNA viral se encuentran aproximadamente en $10^6 - 10^7$ copias/mL.

Después de la infección aguda, las pacientes entran en una fase latente asintomática que puede durar 5-10 años y, finalmente, entran en una fase sintomática incluida la evolución al SIDA (en especial si no toman TAR).

Durante la primera visita prenatal se debe realizar una historia clínica completa y preguntar por la duración de la infección y del tratamiento antirretroviral que ha recibido la paciente, la adherencia y tolerancia a la TAR, hábitos de alto riesgo y la historia obstétrica previa. Se deben evaluar el estado de la enfermedad y medir la carga viral (número de copias de RNA del VIH por mL de plasma) y el recuento de los linfocitos CD4⁺; además de la necesidad para comenzar o cambiar la TAR. Se debe preguntar por el estado inmunológico del compañero sexual y si la paciente recibe apoyo del mismo. La tasa de transmisión global en parejas serodiscordantes (un constituyente de la pareja tiene la infección y el otro no la tiene) sin TAR es de 0.12% por cada relación sexual.

El recuento de los linfocitos CD4 se realiza a través de citometría de flujo. El recuento de los CD4 es también un indicador consistente de la respuesta al tratamiento. En individuos inmunocompetentes la relación CD4/CD8 es > de 1.

Los estudios poblacionales de la historia natural de la infección por VIH han demostrado que el recuento de CD4 antes de la seroconversión es cercano a 1,000 células/uL. A los seis meses posconversión el recuento baja a 780 células/uL y al año de seguimiento a 670 células/uL; después el recuento de CD4 disminuye a una tasa promedio anual de 50 células/uL.

El recuento normal de los linfocitos CD4 en los adultos es de 800 a 1,050 células/uL. Su recuento es el producto de tres variables: el recuento de los glóbulos blancos, el porcentaje de linfocitos y el porcentaje de linfocitos CD4. La citometría de flujo reporta el porcentaje de los CD4; el recuento absoluto de los CD4 se calcula multiplicando el porcentaje de los CD4 por el recuento total de los glóbulos blancos. En general, estos dos números son concordantes y se corresponden de la siguiente manera:

- Recuento absoluto de CD4 > 500 células/uL corresponde a un porcentaje de CD4 > 29%.

- Recuento absoluto de CD4 entre 200-500 células/uL corresponde a un porcentaje de CD4 de 14-28%.
- Recuento absoluto de CD4 < 200 células/uL corresponde a un porcentaje de CD4 < 14%.

Las pacientes con infección por VIH que tienen recuentos de CD4 < 200 células/uL tienen SIDA y se encuentran en riesgo para adquirir infecciones oportunistas. Ver tablas adjuntas.

Durante la gestación el recuento absoluto de CD4 se debe interpretar en el contexto del porcentaje de CD4.

En las pacientes que reciben TAR y logran supresión viral efectiva, el incremento esperado en el número de células CD4 es de 100-150 células/uL en un año y un aumento adicional de 20-50 células/uL anualmente por los siguientes tres-cinco años.

Con respecto al seguimiento del recuento de CD4+, se aconseja: evaluarlos cada tres-seis meses, y luego con menos frecuencia si la paciente tiene carga viral indetectable y recuentos por encima del umbral considerado de riesgo para el desarrollo de infecciones oportunistas.

Con respecto a la carga viral, un estudio realizado entre los años 2000 a 2011 en Gran Bretaña e Irlanda, con 12.486 mujeres, y que obtuvo resultado de 11.515 nacidos vivos, encontró que la transmisión perinatal con cargas virales < 50 copias/mL, 50-399 copias/mL, 400-999 copias/ml era de 0.09%, 1% y 2.6%, respectivamente.

La carga viral se debe reevaluar a las dos-cuatro semanas después de iniciar (o cambiar) la TAR; luego, mensualmente, hasta que sea indetectable y al menos cada tres meses durante la gestación; en las semanas 34-36 para tomar las decisiones de la vía del parto y para optimizar el tratamiento del recién nacido.

Si la carga viral es detectada, se deben enviar estudios de resistencia a los medicamentos antirretrovirales (genotipi-

ficación VIH). Con el tratamiento apropiado, la carga viral debe caer 1 log dentro del primer mes y hacerse indetectable en los primeros seis meses de su uso. Las cargas virales más altas pueden demorarse más para disminuir; sin embargo, si persiste igual o aumenta en estos seis meses, se debe considerar una falla en el tratamiento.

Los estudios de resistencia a los antirretrovirales se deben solicitar en pacientes con cargas virales > 500-1,000 copias de RNA/mL antes del inicio de la TAR, y no deben retrasar el inicio del tratamiento (los periodos más largos de tratamiento se asocian con tasas de transmisión más bajas). La TAR se debe modificar con base en los resultados obtenidos de los estudios de resistencia. Los ensayos clínicos que exploran las estrategias de cambio de la TAR, han definido supresión, como la carga viral VIH < 50 copias/mL durante al menos seis meses; supresión incompleta como una carga viral VIH > 200 copias/mL seis meses después de comenzar el tratamiento en la paciente que no ha sido tratada nunca previamente; y rebote, como una carga viral VIH > 50 copias/mL, en pacientes con carga viral indetectable previamente.

Es menester recordar que durante la primera consulta prenatal se deben solicitar las serologías para el virus de la hepatitis B (VHB): antígeno superficial (Ags VHB), anticuerpos totales VHB; para el virus de hepatitis C (VHC): anticuerpos contra el VHC o si está indicado RNA VHC.

Las pacientes que no tienen inmunidad para VHB (Ags VHB negativo – anticuerpos Ags VHB negativo – anticuerpos anticore VHB negativos) deben recibir la vacuna. No hay evidencia de eventos adversos para el feto en desarrollo o para el recién nacido porque las vacunas actuales contienen Ags VHB no infectante. Al mes de completar el esquema de vacunación, se deben realizar títulos para anticuerpos contra el Ags VHB y las pacientes con títulos < 10 UI/mL a pesar de haber recibido el esquema completo de vacunación, deben recibir un nuevo esquema completo. Algunos expertos recomiendan usar una dosis doble de la vacuna (40 mg) y retrasar su aplicación hasta que se logre

un incremento sostenido en el recuento de CD4 con la TAR. Se deben medir los títulos de anticuerpos al mes de completar el esquema de vacunación.

En las pacientes con coinfección con virus de hepatitis B (VHB) la transmisión vertical del VHB ocurre en el 38% de los niños nacidos de madres con infección activa por el virus que no reciben tratamiento profiláctico; y se disminuye al 1% cuando el recién nacido recibe la profilaxis con inmunoglobulina para hepatitis B y vacunación temprana y completa (tres dosis hasta el primer año de vida). La transmisión, generalmente, se presenta en las pacientes que tienen alta actividad de la enfermedad (las que tienen antígeno de la envoltura viral detectable en suero – fase temprana de la infección) y cargas virales altas (> 200,000 UI/mL o > 1 millón de copias/mL). Las pacientes deben recibir tratamiento con tenofovir, lamivudine, telbivudine o emtricitabina y vigilar signos o síntomas de toxicidad hepática (se recomienda seguimiento periódico con niveles de aminotransferasas).

La coinfección con el virus de hepatitis C (VHC) es común (17-54%). El diagnóstico se confirma a través de la identificación de anticuerpos contra el VHC con una prueba de Elisa. Si el recuento de CD4 es muy bajo pueden presentarse resultados falsos negativos. El embarazo no parece alterar el curso de la infección por virus de hepatitis C (VHC). Sin embargo, la coinfección con VIH parece incrementar el riesgo de transmisión perinatal del VHC. Se recomienda tratar la paciente con tres medicamentos antirretrovirales sin importar la carga viral.

Al igual que con el VIH (el riesgo de transmisión vertical se incrementa en un 2% por cada hora de membranas rotas); la rotura prematura prolongada de las membranas ovulares puede incrementar el riesgo de transmisión perinatal del VHC. Las recomendaciones con respecto a la vía del parto son las propias de la infección por VIH.

La tamización con la curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 g de carga se debe realizar a las 24-28 semanas de ges-

tación. Se recomienda realizarla de manera más temprana en pacientes que reciben inhibidores de proteasas (IP).

A la paciente se le deben realizar además: la citología oncológica (las mujeres con VIH tienen más alta incidencia de displasia cervical); un hemoleucograma con plaquetas, pruebas de función renal y hepática, perfil lipídico, pruebas para sífilis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae y Trichomonas. Se deben tratar prontamente todas las infecciones de transmisión sexual. Las verrugas genitales y la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) son más comunes entre las pacientes VIH positivas.

Se debe realizar una ecografía gestacional para fechar adecuadamente durante el embarazo y determinar la fecha de terminación del mismo. El riesgo de teratogenicidad es mayor durante las primeras 12 semanas de la gestación, por lo que algunas pacientes prefieren diferir el inicio de las medicaciones antirretrovirales.

Todas las pacientes deben aconsejarse para que reciban la vacunación para influenza, H1N1, neumococo; además DPTa (difteria, tosferina y tétanos) entre la semana 27-36 de gestación. En el periodo del posparto y, si no tienen inmunidad, se deben vacunar para varicela, rubeola y papilomavirus (vacuna cuadrivalente). Se debe evitar la vacunación con virus vivos atenuados (sarampión, rubeola, varicela, BCG).

La coinfección VIH – tuberculosis es muy común en países en vías de desarrollo. La inmunosupresión del VIH contribuye a una más alta tasa de reactivación y al incremento en la gravedad de la enfermedad. Se les debe realizar una prueba de tamización con PPD (derivado proteico purificado), y un resultado ≥ 5 mm se interpreta como positivo e indica la realización de una radiografía del tórax.

Se les debe ofrecer a todas las pacientes la terapia antirretroviral anteparto para reducir el riesgo de transmisión perinatal a < 1%; si la paciente tomaba la TAR antes de la concepción la tasa se reduce al 0.2%. Deben tomar terapias antirretrovirales combinadas (TARc) que actúen en las

múltiples etapas del ciclo de vida del virus y que supriman de manera duradera su replicación, preserve la salud materna y prevenga la transmisión al feto. Los clínicos deben ser conscientes de los cambios farmacocinéticos durante la gestación que pueden llevar a bajos niveles plasmáticos de los medicamentos, para lo que se puede necesitar un aumento de la dosis o incrementar la frecuencia de la dosificación o potenciar el medicamento (boosting). Para una mejor comprensión del mecanismo de acción de los diferentes grupos de medicamentos antirretrovirales se le recomienda al lector volver al gráfico del ciclo de vida del virus.

No hay datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de la TARc en mujeres gestantes con VIH, ya que hasta la fecha la mayoría de la información se ha recogido de estudios observacionales y no de estudios aleatorizados controlados. Sin embargo, ninguno de los medicamentos utilizados actualmente es teratogénico.

El estudio Promise (por sus siglas en inglés: Promoting Maternal and Infant Survival Everywhere), publicado en 2016, empezó a cuestionar el uso de las terapias antirretrovirales combinadas de uso más común. El estudio aleatorizó a pacientes infectadas con VIH que tenían ≥ 14 semanas de gestación y con recuentos de CD4 ≥ 350 células/mL a:

- Zidovudina 300 mg bid (dos veces al día), nevirapina 200 mg cuando se presentó el trabajo de parto, emtricitabina 200 mg/tenofovir 300 mg qd (una vez al día) por 6-14 días posparto.
- Zidovudina 300 mg/lamivudina 150 mg bid (dos veces al día), lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg bid (dos veces al día), lopinavir 600 mg/ritonavir 150 mg bid (dos veces al día) durante el tercer trimestre.
- Emtricitabina 200 mg/tenofovir 300 mg qd (una vez al día), lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg bid (dos veces al día), lopinavir 600 mg/ritonavir 150 mg bid (dos veces al día) durante el tercer trimestre.

El estudio concluyó que la TAR resultó en tasas significativamente más bajas de transmisión temprana del VIH que la

zidovudina sola (0,5 Vs 1,8%), pero con mayores riesgos de resultados adversos maternos y neonatales.

Los datos epidemiológicos sugieren un pequeño incremento en el riesgo de parto prematuro, pero, dado el beneficio ya mencionado de la TAR, no se debe suspender. Las decisiones sobre el inicio o mantenimiento de la terapia se basan en los mismos criterios de las pacientes no gestantes (respuesta, pruebas de resistencia, edad gestacional, toxicidad potencial para el feto y el neonato).

Para una mejor comprensión de la TARc en las gestantes, se hace una discusión por escenarios clínicos:

1. Mujer gestante que ha recibido medicación antirretroviral en el pasado pero actualmente no la está tomando: el esquema de tratamiento varía de acuerdo con la historia de uso previa, la indicación para suspender el tratamiento, la edad gestacional y las pruebas de resistencia. Si no hay resistencia a los medicamentos y el esquema suprimió la carga viral, se puede volver a iniciar de nuevo; pero es preciso sugerir que se eviten los medicamentos con potencial teratogénico o efectos maternos adversos.
2. Mujer que recibe tratamiento antirretroviral e inicia el control prenatal: debe continuar su tratamiento durante el primer trimestre de la gestación (evitar los medicamentos contraindicados: stavudine, didanosina, dosis completa de ritonavir). Si la carga viral es detectable, se debe realizar una prueba de resistencia a los medicamentos antirretrovirales.
3. Mujer gestante que nunca ha recibido medicación antirretroviral: el esquema de tratamiento es similar al de pacientes no gestantes y evitar dolutegravir, elvitegravir y tenofovir alafenamida. La TAR debe ser iniciada tan pronto como sea posible, incluso durante el primer trimestre de la gestación.

La supresión viral requiere el uso de TARc que incluya tres medicamentos activos de dos o más grupos. Para seleccionar los medicamentos se deben considerar factores como

la eficacia virológica (recuento de CD4, carga viral, pruebas de resistencia), la tolerancia (efectos adversos potenciales), la conveniencia (concentración del medicamento, frecuencia de la dosificación, costo y acceso); las potenciales interacciones entre los medicamentos y las condiciones de comorbilidad.

Los medicamentos antirretrovirales usados durante la gestación se encuentran en cuatro categorías:

1. **Inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos (ITRN):** son análogos nucleósidos que actúan como sustratos competitivos inhibidores. Se incorporan al DNA del VIH lo que conlleva la terminación prematura de la transcripción. Son bien tolerados, cruzan la placenta con perfiles de seguridad variable y pueden causar disfunción mitocondrial que se manifiesta como cardiomiopatía, neuropatía, acidosis láctica y disfunción hepática.
Son ITRN: tenofovir, emtricitabina, zidovudina, lamivudina, abacavir.
2. **Inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN):** se unen a la transcriptasa reversa cerca al sitio catalítico y producen un bloqueo de la polimerización del DNA (inhibición no competitiva). Hay cinco medicamentos aprobados en este grupo por la FDA: delavirdine (rescriptor), efavirenz (sustiva), etravirine (intelence), nevirapina (viramune) y rilpivirine (edurant). Nevirapina y efavirenz cruzan la placenta. El efecto secundario más frecuente es el rash (puede ocurrir hasta en el 17% de las pacientes que toman nevirapina). El efavirenz actualmente y con base en los datos del NIH, (por sus siglas en inglés: National Institute of Health) se clasifica como un medicamento aceptable para su uso durante el primer trimestre de la gestación. Con respecto a la Nevirapina, se han reportado toxicidad hepática y rash graves asociados con su uso durante la gestación; se presenta en pacientes con recuento de CD4 > 250 células/mL. La nevirapina no debe ser usada como medicamento de primera línea, a menos que no haya otras opciones.

En pacientes con recuento de CD4 < 200 células/mL y que fueron previamente expuestas a una dosis de nevirapina periparto, el tratamiento con lopinavir/ritonavir más tenofovir/emtricitabina fue superior a nevirapina más tenofovir/emtricitabina como terapia antirretroviral inicial.

3. **Inhibidores de proteasa (IP):** inhiben la proteasa del VIH y previenen la maduración del virus infectante. No cruzan la placenta fácilmente y no se les ha encontrado efectos teratogénicos en animales. Son IP: lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir.
4. **Inhibidores de la integrasa:** son los medicamentos más nuevos para el tratamiento de la infección por VIH. Inhiben la enzima integrasa viral, que inserta el DNA del virus en el genoma de la célula hospedera.

Hay cada vez mayor evidencia para el uso del Raltegravir; las pacientes que lo toman presentan una rápida caída de la carga viral. Se recomienda realizar un control periódico de las aminotransferasas. En caso de elevación marcada, se debe suspender el tratamiento. Se recomienda darla dos veces al día.

La mayoría de los esquemas de manejo recomendados combina dos inhibidores de transcriptasa reversa nucleósidos (ITRN) con un tercer antirretroviral con un mecanismo de acción diferente. Los esquemas de tratamiento deben incluir un ITRN combinado con un inhibidor de la integrasa o un IP (con ritonavir - un potenciador farmacocinético).

Actualmente, la mayoría de las guías, recomienda el uso de la combinación tenofovir disoproxil fumarato (TDF)/emtricitabina (FTC) como la primera línea de tratamiento en las mujeres gestantes.

La combinación de didanosina y stavudine se ha asociado con acidosis láctica y falla hepática. Debe ser usada con precaución; en casos en los que otros inhibidores de transcriptasa reversa análogos nucleósidos no se puedan usar por resistencia o toxicidad. Se debe evitar también la combinación de zidovudina (AZT) y stavudine porque se antagonizan y sus toxicidades se potencian.

La Tabla 1 ilustra los esquemas de tratamiento recomendados en pacientes que iniciarán la TARc:

Los medicamentos considerados como alternativos durante la gestación por la experiencia limitada; datos incompletos con respecto a la teratogenicidad, o por la dosificación, la formulación, la toxicidad o la interacción con otros medicamentos, son:

- **Zidovudina 300 mg / lamivudina 150 mg:** dos veces al día. Se considera como un esquema alternativo para pacientes que iniciarán la TAR por su dosificación y

porque su consumo está asociado con efectos adversos como náuseas, cefalea, anemia, neutropenia materna y neonatal reversibles.

- **Efavirenz:** 600 mg/día. Se considera un esquema alternativo en gestantes y no gestantes que inician su TAR. Tiene como beneficios reconocidos la vasta experiencia con su uso y su disponibilidad en una tableta única combinada llamada atripla (EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg). El Efavirenz no incrementa el riesgo global de defectos al nacimiento y se ha descartado su asociación con defectos del tubo neural.

🌸 **Tabla 1.**

Esquemas de tratamiento recomendados para pacientes que inician la TAR	
ITRN	
ABC/3TC 600/300 mg o ABC (600 mg) con FTC (200 mg)	Tomado en una dosis al día. ABC no debe ser usado en pacientes con prueba positiva para HLA-B 5701 por el riesgo de reacción de hipersensibilidad. No está recomendado usar ABC/3TC con ATV/r o con EFV si la carga viral pretratamiento es > 100,000 copias/mL
TDF/FTC 300/200 mg o TDF (300 mg) con 3 TC (300 mg)	Tomado en una dosis al día. TDF tiene toxicidad renal potencial, así que se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal sobre todo si se combina con un ITRN.
Inhibidor de la integrasa administrado con 2 ITRN	
RAL 400 mg dos veces al día	Tomado dos veces al día. Reduce rápidamente la carga viral (uso potencial en mujeres que inician la TAR de manera tardía). Es útil cuando las interacciones medicamentosas con IP son una preocupación.
IP administrados con 2 ITRN, requiere un medicamento potenciado con Ritonavir (r)	
DRV/r 600 mg con 100 mg de RTV	Tomado dos veces al día.
ATV/r 300 mg ATV con 100 mg RTV	Tomado una dosis al día. Extensa experiencia durante la gestación. Puede producir hiperbilirrubinemia materna sin hiperbilirrubinemia neonatal o kernicterus clínicamente significativos. Se recomienda vigilar las bilirrubinas en el neonato. No se puede administrar con inhibidores de la bomba de protones.

ABC: Abacavir; 3TC: Lamivudina; FTC: Emtricitabina; TDF: Tenofovir; RAL: Raltegravir; DRV: Darunavir; RTV: Ritonavir; ATV: Atazanavir;
 Fuente: HIV infection: Antepartum Treatment and Management. Clinical Obstetrics and Gynecology. March 2018; Vol 61/No 1: 122-136.

- **Lopinavir/Ritonavir:** se considera un medicamento alternativo por los efectos secundarios como las náuseas, y por la necesidad de incrementar la dosis durante el segundo y tercer trimestre del embarazo por los cambios farmacocinéticos asociados a la misma gestación.
- **DTG:** es un medicamento altamente efectivo, categorizado como un inhibidor de la integrasa alternativo por su experiencia limitada. Se sugiere su uso en pacientes con infección aguda por su baja resistencia.
- **Elvitegravir/cobicistat:** los estudios farmacocinéticos recientes demostraron que los niveles en el tercer trimestre son significativamente más bajos que en el posparto (por debajo de los niveles que se espera conduzcan a la supresión virológica). El 74% de las pacientes mantuvo la supresión viral al nacimiento. Para las pacientes que inician la gestación tomando este medicamento se recomienda cambiar el tratamiento o vigilar la carga viral.

Tratamiento periparto

Cualquier mujer gestante infectada con VIH, y que se presente en trabajo de parto, debe continuar su TAR para proveer un efecto virológico máximo y evitar el desarrollo de resistencia.

Las pacientes con carga viral indetectable deben manejarse según la indicación obstétrica.

Todas las pacientes que, en el momento del parto tengan carga viral desconocida o $> 1,000$ copias de RNA/mL, deben recibir zidovudina (AZT) intraparto además de la TAR que ya toman; independientemente de la vía del parto. Esta recomendación no aplica si la carga viral es $< 1,000$ copias de RNA/mL (múltiples estudios han demostrado que no se incrementa la transmisión perinatal). La dosis recomendada de zidovudina es de 2 mg/kg intravenosa (iv) infundida en alrededor de una hora seguido por una infusión continua de 1 mg/kg/hora hasta el parto. Si la paciente está programada para una cesárea electiva, se debe iniciar la aplica-

ción del medicamento tres horas antes del procedimiento. La zidovudina debe administrarse independientemente de si hay o no resistencia a la TARc, ya que cruza rápidamente la barrera placentaria, y es metabólicamente activada dentro de la placenta, provee profilaxis pre y pos exposición al feto. La administración de zidovudina no debe retrasar el nacimiento indicado por las condiciones obstétricas. Este esquema, junto con la TAR anteparto y la zidovudina al recién nacido, reducen la transmisión perinatal en un 66%.

Se recomienda realizar una cesárea programada a la semana 38 de gestación en todas las pacientes que tengan carga viral $> 1,000$ copias/mL o con carga viral desconocida cerca de término, sin importar si la paciente recibe o no TAR. Las pacientes deben recibir zidovudina iv por tres horas antes de la cirugía y deben tomar la TAR normalmente. Igualmente, se debe aplicar el antibiótico profiláctico. El nacimiento por cesárea, una vez se ha presentado el trabajo de parto, o una vez se ha presentado la rotura espontánea de las membranas ovulares, no ha demostrado proteger al recién nacido de la transmisión perinatal. Por lo tanto, sin importar la carga viral, se debe dar un manejo según la indicación obstétrica a las pacientes que se encuentran en dicho escenario clínico.

A las pacientes que entran en trabajo de parto con un estado desconocido frente a la infección por el VIH, se les debe realizar una prueba rápida (a menos que la paciente no la autorice). Se conoce que el 40-85% de los niños infectados por el VIH nacen de pacientes que no conocían su estado serológico frente a la infección. La prueba debe estar aprobada por la FDA; generalmente, se realiza una prueba combinada antígeno/anticuerpo para VIH-1 y VIH-2 y antígeno p24 del VIH-1. Si se obtiene un resultado positivo, se debe iniciar zidovudina a la paciente sin esperar el resultado de la prueba confirmatoria. La cesárea no parece reducir el riesgo de transmisión perinatal en este escenario clínico. Se recomienda, por tanto, el manejo obstétrico estándar.

Durante el trabajo de parto se deben realizar todos los esfuerzos para minimizar la exposición del neonato a la

sangre y secreciones infectadas de la madre. Se debe evitar puncionar el cuero cabelludo del feto (para toma de muestras); realizar la episiotomía en circunstancias muy seleccionadas, evitar la rotura artificial de las membranas ovulares (especialmente si hay viremia). La duración de la rotura de las membranas ovulares no está asociada con un aumento en la transmisión del VIH en pacientes con carga viral < 1,000 copias de RNA/mL y, por lo tanto, en este grupo de pacientes se puede realizar la rotura artificial de las membranas por indicación obstétrica.

Si la paciente tiene > 1,000 copias de RNA/mL de carga viral y rompe membranas ovulares de manera espontánea, se debe iniciar la inducción del trabajo de parto con oxitocina de manera rápida.

Si se presenta atonía uterina, se debe evitar, en lo posible, el uso de metergina, o aplicarla en la dosis más baja efectiva por cuanto los IP son inhibidores del sistema CYP 3A4 y, por lo tanto, se desencadenaría con su uso concomitante una respuesta vasoconstrictora exagerada. Los ITRNN (nevirapina, efavirenz, etravirine) son CYP 3A4 inductores y pueden llevar a disminución en los niveles de metergina con un inadecuado efecto terapéutico.

En pacientes que se encuentran en protocolo de parto vaginal que reciben TAR y tienen la carga viral suprimida, se puede realizar amniotomía según la indicación obstétrica. Si la carga viral no está suprimida no se recomiendan: la amniotomía, el parto con fórceps o con vacuum y la realización de episiotomía ya que se puede aumentar el riesgo de transmisión perinatal.

La TAR, de manera general, se debe continuar en el posparto, en común acuerdo con la paciente y su médico tratante. Actualmente, no hay datos suficientes para demostrar beneficios de la cesárea en pacientes con carga viral < 1,000 copias de RNA/mL. Las mujeres infectadas con VIH, a las que se les realiza cesárea, tienen mayores necesidades transfusionales intra operatorias y un incremento en la incidencia de endometritis, sepsis y neumonía, al igual que

un mayor ingreso a unidad de cuidados intensivos y muerte materna. El mayor riesgo lo presentan las pacientes con recuentos de CD4 < 200 células/mL.

Se debe recomendar el nacimiento por cesárea electiva en todas las pacientes VIH positivas que tengan carga viral > 1,000 copias de RNA/mL estén o no recibiendo TAR. Pero se debe respetar la autonomía de las pacientes a la hora de tomar las decisiones.

No hay vacuna disponible para la infección por VIH, así que la prevención es primordial para disminuir el riesgo de transmisión. Se les debe dar consejería a las pacientes sobre los métodos para evitar la transmisión a otras personas como: prácticas de sexo seguro, y evitar la donación de sangre y órganos; el uso regular de condones de látex, y evitar el sexo no protegido. Se deben tratar todas las infecciones del tracto genital. El uso frecuente de geles vaginales que contienen nueve nonoxynol se ha asociado con riesgo aumentado para adquirir el VIH en poblaciones de alto riesgo. Las pacientes no deben compartir cepillos de dientes, ni máquinas de afeitar, porque podrían contener pequeñas cantidades de sangre.

El periodo posparto es considerado un reto en términos de la adherencia a la TAR y en el mantenimiento de la salud de la paciente. Durante dicho periodo, se deben preferir los esquemas de tratamiento que se administren en dosis única diaria, ya que promueven la adherencia. Antes del egreso hospitalario, se le debe prescribir a la paciente un plan de anticoncepción, y debe tener disponibles los medicamentos antirretrovirales para ella y el recién nacido.

No se recomienda la lactancia materna, incluso, en pacientes que toman TAR. Se ha demostrado paso a la leche materna de medicamentos como zidovudina y lamivudina. ■

ANEXOS

Anexo 1

Clasificación de la CDC			
Categoría de acuerdo con el recuento de CD4	Categorías clínicas		
	A Asintomático, infección aguda o linfadenopatía	B Sintomático, no cumple criterios de A o C	C Patologías defensoras de SIDA
1: ≥ 500 cel/cc	A1	B1	C1
2: 200-500 cel/cc	A2	B2	C2
3: < 200 cel/cc	A3	B3	C3

Fuente: Tomado y modificado de: Revised Classification System for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1.992; 41 : 1-19

Anexo 2

Clasificación por etapas –CDC–		
Etapa	Laboratorio	Evidencia clínica
• Etapa 1	VIH confirmado por laboratorio y CD4 \geq 500 cel/uL o \geq 29%	Sin condición definitoria de SIDA
• Etapa 2	VIH confirmado por laboratorio y CD4 de 200-499 cel/uL o 14-28%	Sin condición definitoria de SIDA
• Etapa 3 (SIDA)	VIH confirmado por laboratorio y CD4 $<$ 200 cel/uL o $<$ 14%	Condición definitoria de SIDA documentada
• Etapa desconocida	VIH confirmado por laboratorio y sin información de CD4	Sin información de condición definitoria de SIDA
<ul style="list-style-type: none"> • Si el recuento de linfocitos CD4 y su porcentaje no corresponden a la misma etapa de la infección por VIH, se debe seleccionar la etapa más grave. • La documentación de una condición definitoria de SIDA sustituye a un recuento de CD4 \geq 200 cél/uL o \geq 14% 		

Fuente: MMWR 2008;57(RR10);1–8.

Anexo 3

Categorías clínicas de la infección por VIH		
Categoría A	Categoría B	Categoría C
<ul style="list-style-type: none"> • Asintomático • Linfadenopatía persistente generalizada • Infección aguda por VIH 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar • Candidiasis orofaríngea • Síntomas constitucionales, fiebre • Diarrea crónica • Herpes zoster • Listeriosis • Neuropatía periférica • Enfermedad pélvica inflamatoria 	<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis esofágica, traqueal o pulmonar • Cáncer de cérvix invasivo • Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar • Criptococosis extrapulmonar • Criptosporidiosis crónica intestinal (> un mes de duración) • Enfermedad por citomegalovirus (diferentes al compromiso hepático, bazo, ganglios) > un mes • Retinitis por citomegalovirus • Encefalopatía relacionada con VIH • Herpes simple: úlcera crónica (> un mes) o bronquitis, neumonitis o esofagitis (> un mes) • Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar • Isosporidiasis crónica intestinal (> un mes) • Sarcoma de Kaposi • Linfoma Burkitt • Linfoma inmunoblástico • Linfoma primario del SNC • Infección por Mycobacterium tuberculosis de cualquier sitio, pulmonar, diseminada, o extrapulmonar • Infección diseminada o extrapulmonar por Mycobacterium avium complex o Mycobacterium kansasii • Neumonía por Pneumocystis jirovecii • Neumonía recurrente • Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Sepsis recurrente por salmonella • Toxoplasmosis cerebral • Síndrome de desgaste por VIH

Fuente: Tomado y modificado de: CDC AIDS Defining Conditions 2008.



Referencias bibliográficas

1. Bernstein Helene and Wegman Adam. HIV infection: antepartum treatment and management. *Clinical Obstetrics and Gynecology*; marzo de 2018; Vol 61; No 1: 122-136.
2. Cornett Kang Julia. Laboratory Diagnosis of HIV in Adults: A Review of Current Methods. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 57 (5): 712-18.
3. Deeks Steven. HIV Infection. *Nature Reviews Disease Primers*; Vol 1; 2015: 1-22.
4. Ford Nathan; The WHO public health approach to HIV treatment and care: looking back and looking ahead. *Lancet infection Disease*, october 20; 2017: 1-11.
5. Fowler G. M. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *New England Journal Medicine* 2016; 375: 1726-37.
6. Katz Mitchell. Infección por VIH y sida. Libro *Diagnosis and Treatment 2017*; capítulo 31; pág: 1-74.
7. Peterson Ashley; Ramus Ronald. HIV in pregnancy. *Medscape*. Septiembre 7 de 2017; páginas: 1-21.
8. Touw Michelle. Update on Human Immunodeficiency Virus. *Physician Assist Clin 2* (2017): 327-343.
9. Townsend Claire. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28: 1049-57.
10. Sax Paul. Techniques and interpretation of measurement of the CD4 cell count in HIV-infected patients. *UpToDate*. 2017.
11. Siemieniuk Reed et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *British Medical Journal* 2017; 358: 1-10.