

CAPÍTULO 21 • OBSTETRICIA



VII Y EMBARAZO

Dr. Fernando Abarzúa C.

Ginecoobstetra. Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

Ya han pasado más de dos décadas desde que se describieron los primeros casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) causado por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Desde ese momento a la fecha el curso de la epidemia ha ido tomando dos cursos diferentes. En los países desarrollados, debido a los rápidos avances en la comprensión de la virología y la historia natural de la enfermedad se desarrollaron intervenciones que la transformaron desde una infección progresiva y uniformemente letal a una enfermedad crónica, controlable por largos períodos de tiempo. Las medidas aplicadas son de elevado costo, y no exentas de morbilidad, que ha comenzado a observarse ahora que los pacientes infectados conviven con el virus, y con los fármacos, por una larga cantidad de años. La incidencia de infecciones oportunistas, necesidad de hospitalizaciones y el riesgo de transmisión perinatal se han reducido en forma muy significativa. Esta situación no ha podido ser extrapolada a los países subdesarrollados. Allí los casos siguen aumentando en forma alarmante, al igual que los casos de defunciones por SIDA. El acceso a terapias antiretrovirales de alta potencia (HAART) es escaso o nulo, y se continúa con protocolos sub-óptimos de mono o biterapias.

EPIDEMIOLOGÍA

El primer caso de personas infectadas se remonta a junio de 1981. Correspondió a hombres homosexuales. Pero pocos meses después se presentaron ya casos en mujeres. A finales de los años “80 y los 90”, llegó a ser la quinta causa de muerte en personas entre 25 y 44 años en EE.UU. Lo mismo ocurre en Chile, que en 1998 también correspondió a la quinta causa de muerte en ese grupo etario (a considerar que las primeras cuatro causas son

atribuidas a muertes violentas y accidentes).

En el año 2000 se estimaba en 35 millones las personas infectadas por el virus en el mundo. Los continentes más afectados son África y Asia.

Un fenómeno que se ha producido a nivel mundial es el aumento proporcional de las mujeres en relación a los hombres. Nuestro país ha vivido la misma situación: la relación hombre / mujer disminuyó de 20 es a 1 en los “80” a 7 es a 1 a fines de los “90”. En EE.UU. en 1999 el 32% de los casos nuevos diagnosticados de infección VIH se presentaron en mujeres.

En Norte-América y Europa, en mujeres la transmisión heterosexual ha superado a la drogadicción intravenosa como forma de adquisición. Hoy en día se atribuye a la vía heterosexual más del 66% de los casos, y 25% por drogadicción intravenosa. En nuestro país, de acuerdo a los datos disponibles, predomina la vía heterosexual.

Una importante preocupación es la juventud de las mujeres que adquieren la infección. Un cuarto a la mitad de ellas están en su segunda o tercera década de vida, y tienden a ser más jóvenes que los hombres (igual fenómeno ocurre con otras enfermedades de transmisión sexual, como herpes genital).

VIROLOGÍA

HIV-1 y HIV-2 son miembros de la familia Retroviridae, y de la subfamilia Lentivirus. Son los únicos lentivirus conocidos que infectan al hombre. Son virus del tipo RNA, monohebra, que incorporan su material genético en el ADN de la célula huésped. Si bien es un lentivirus, su infección se caracteriza por una fase aguda, similar a un síndrome mononucleósico producido por otros virus, y su fase de cronicidad es consistente con su designación de lentivirus.

VIH infecta principalmente las células que poseen el antígeno CD4 en su membrana,

particularmente linfocitos T Helper, pero también macrófagos, células del sistema nervioso central, y de acuerdo a alguna evidencia, a células de la placenta. Pero para lograr entrar a la célula que tiene el CD4, el virus debe reconocer además, al menos a otros dos antígenos de superficie. Estos co-receptores, llamados CXCR4 y CCR5, son receptores para quimioquinas. Existe evidencia que muestra que individuos que son homocigotos para una delección en el par de base 32 del gen que codifica para CCR5, son «resistentes» a la infección por VIH y los heterocigotos tienen una infección cuya progresión es especialmente lenta.

La cinética viral muestra una replicación constante, presente a todo lo largo de la infección, que permite conservar un stock de células infectadas que constituyen el reservorio viral. Los tratamientos anti-retrovirales hoy disponibles, no son capaces de erradicar la infección del organismo (no son capaces de eliminar el reservorio intracelular), sino simplemente son capaces de detener la replicación y con ello evitar la progresión hacia un déficit inmunitario significativo. Por ello los riesgos de progresión a SIDA y de transmisión viral (incluida la transmisión perinatal) son diferentes de una persona a otra. En razón del riesgo de efectos indeseables y de resistencia de los antiretrovirales, su prescripción es extremadamente compleja.

Una vez que el virus es internalizado, su RNA es liberado de la nucleocápside, y se produce una transcripción reversa a ADN pro-viral. El pro-virus se incorpora al genoma del huésped, y luego transcrito a ARN, éste a su vez es traducido produciéndose viriones, que son los que saldrán de la célula.

Los virus estarán compuestos de a) un núcleo (Core) que contiene las proteínas p18, p24 y p27; el ARN genómico, las enzimas Transcriptasa Reversa, que es fundamental en la transcripción del ARN mono-hebra viral en ADN, Proteasa e Integrasa. b) La envoltura que está compuesta de una bicapa lipídica en la que se insertan las glicoproteínas gp120 y gp41 que participan en la adhesión a la célula blanco. c) El genoma, cuyos genes principales son Gag, que codifica para las proteínas de matriz p17, p24 y de la nucleocápside; el gen Pol, que codifica para la transcriptasa reversa, proteasa e integrasa; y gen Env que lo hace para las proteínas de estructura, y que posee además un complejo set de genes (tat, vif, nef, vpr, ref) de regulación de la producción de viriones.

VIH-1 y VIH-2 constituyen las dos grandes familias de virus de inmunodeficiencia humana. Entre si presentan menos de 50% de homología en

sus secuencias. El análisis filogenético de VIH-1 ha permitido colocar en evidencia dos grupos: el grupo M (majeur) y el grupo O (Outlyer). Hoy se han identificado 10 sub-tipos dentro del grupo M (clasificados de la A hasta la J). En África central y occidental se encuentra la mayor parte de estas variantes. En América del norte y en Europa predomina el sub-tipo B. No se ha demostrado diferencia en la patogenicidad entre estos diferentes sub-tipos, mientras que los VIH-2 son menos agresivos que los VIH-1 en su conjunto. La diferencias de sub-tipos en VIH-1 puede tener importancia frente a la pesquisa de anticuerpos, diagnóstico virológico de la infección en el recién nacido y en la cuantificación del ARN viral plasmático en el seguimiento de personas infectadas.

La infección VIH conduce a un progresivo debilitamiento del sistema inmune, haciendo que el huésped se haga susceptible a infecciones oportunistas (por ejemplo, neumonía por *Pneumocystis carinii* o toxoplasmosis del sistema nervioso central, SNC) y neoplasias (ej: sarcoma de Kaposi), que rara vez afectan a personas con sistema inmune eficiente. Si una persona infectada por VIH desarrolla una infección oportunista, neoplasia, demencia/encefalopatía, se cataloga de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Además, en 1993, el CDC de EE.UU. incorporó a la definición a todos los pacientes con recuentos de linfocitos CD4 menores a 200 /mm³ y a personas con cáncer invasor cervico-uterino, tuberculosis pulmonar y neumonía recurrente.

La primoinfección puede ser asintomática, pero como se mencionó puede presentar un síndrome mononucleósico, a veces acompañado de meningitis aséptica. Se produce rápidamente una viremia, con un recambio viral que puede superar el billón de partículas virales por día, asociado a una gran actividad de linfocitos CD4. Luego de esta viremia, el nivel de viremia llega a un «basal». Los anticuerpos pueden detectarse a partir de un mes después de la primoinfección, y casi siempre luego de 3 meses. Luego de la seroconversión, viene un período asintomático, de duración variable. El período de latencia clínica medio en la era previa a la terapia anti-retroviral de alta potencia (HAART), era aproximadamente de 11 años para el desarrollo de SIDA (sólo 5% lo presentaba en los primeros 3 años).

El deterioro del sistema inmune puede observarse clínicamente por fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía, disfunción del sistema nervioso central, infección herpética recurrente o prolongada, candidiasis oral. Ellos habitualmente son progresivos,

y son la antesala a las infecciones oportunistas que permiten hacer el diagnóstico de SIDA. En individuos no tratados, 35% progresa a SIDA 5 años después de la infección.

INTERACCIONES ENTRE EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EMBARAZO

Los primeros casos de SIDA en el embarazo, presentaban infecciones oportunistas y todos tuvieron mal resultado materno/perinatal. Sin embargo, la disponibilidad limitada de test diagnósticos y, sobretodo, de terapias efectivas en esos momentos no permitían sacar conclusiones adecuadas en relación a la interacción del VIH con el embarazo, pero dieron la nota de alerta en cuanto a la seguridad de las mujeres VIH (+) embarazadas. En la última década se ha publicado gran cantidad de información de la interacción entre embarazo e infección VIH.

En los primeros reportes de madres que fueron posteriormente seguidas en su evolución post-parto, un porcentaje elevado (45%) y mayor al de mujeres no embarazadas, desarrollaba SIDA en los dos años siguientes al parto, sugiriendo que el embarazo podría acelerar la evolución de la enfermedad. Sin embargo, como el diagnóstico de VIH en estas mujeres se obtuvo a partir de niños que desarrollaron SIDA, probablemente representa la evolución de pacientes con etapas avanzadas de la enfermedad, muy inmunocomprometidas. Existe evidencia que la evolución de la enfermedad de un niño infectado perinatalmente está en relación al estado inmunitario de la madre, con un riesgo de mortalidad para ese niño que es inverso al nivel de CD4 de la madre.

Estudios posteriores no han encontrado una influencia significativa del embarazo en la evolución de la infección de la madre. En estudios de caso-control y seguimiento a dos años entre pacientes embarazadas VIH positivo versus VIH negativos, no mostraron diferencias en la incidencia de infecciones oportunistas. Posteriormente, un estudio prospectivo francés comparó 57 pacientes VIH (+) que habían tenido un embarazo posterior al diagnóstico de su infección, con 114 mujeres VIH (+) sin embarazos (Hocke y cols, 1995). Ambos grupos fueron pareados en edad, tiempo de evolución desde el diagnóstico y nivel de CD4. El estudio pretendía evaluar diferencias en letalidad, aparición de un evento catalogado como SIDA, y la caída de linfocitos CD4 bajo 200 / mm³. No se observaron diferencias en ninguno de

estos aspectos, después de corregir por varias otras variables.

Hoy es generalmente aceptado que el embarazo no es un determinante principal en la sobrevida de mujeres VIH (+). Sin embargo, se debe tener en consideración que los estudios disponibles para este análisis, a veces, no cuentan con grupos control adecuados, o el número de pacientes incluidos es pequeño, etc. Existe un meta-análisis publicado en 1998 (French y Brocckelehurst) que no fue capaz de demostrar algún efecto del embarazo sobre la progresión de la enfermedad, pero los trabajos incluidos contaban con un número de pacientes que iba entre 15 y 85 pacientes.

A esta compleja evaluación se le debe añadir la interacción de la terapia anti-retroviral de alta potencia hoy disponible en la evolución de la enfermedad, que por un lado es capaz de aumentar el recuento de linfocitos CD4, disminuir el riesgo de transmisión perinatal (ver más adelante), pero por otro, podría predisponer a la aparición de cepas virales resistentes, que dificulten su tratamiento en un embarazo posterior, etc.

Los estudios que han aparecido posterior al meta-análisis de 1999 parecen apoyar la falta de efecto del embarazo.

FACTORES ASOCIADOS AL RIESGO DE TRANSMISIÓN PERINATAL

Se han descrito varios factores asociados al riesgo de transmisión materno-fetal del virus VIH. Existe evidencia suficiente que correlaciona directamente el grado de compromiso materno con la transmisión. Este compromiso puede ser evaluado clínicamente (paciente con condiciones que definen SIDA), inmunológicamente (recuento de CD4 bajo) o virológico (altos niveles de carga viral). Otros factores asociados parecen ser la presencia de corioamnionitis y de otras enfermedades de transmisión sexual. Menos evidencias existen para asociar al parto prematuro, utilización materna de drogas ilícitas y déficit materno de vitamina A en el aumento de riesgo de transmisión perinatal.

La terapia anti-retroviral es otro factor independientemente asociado a transmisión del virus. Es un factor protector, que se pasa a analizar a continuación:

Tratamiento

Se deben considerar tres elementos principales

- Terapia anti-retroviral

- Lactancia materna
- Vía de parto

TERAPIA ANTI-RETROVIRAL (TAR) Y EMBARAZO. BENEFICIOS Y COMPLIACIONES

En 1994 fue la primera vez que se demostró que la administración de ZIDOVUDINA (AZT, ZDV, Retrovir^R) podía reducir la transmisión materno-fetal del virus HIV-1 en casi un 70% comparado a un grupo placebo. En ese protocolo, conocido como PACTG 076, AZT se administró por vía oral a partir de las 14-34 semanas de embarazo, se mantuvo así hasta el parto, en el cual se cambiaba a vía intravenosa. En seguida, el recién nacido recibía AZT hasta las 6 semanas de vida (Tabla I). Otros estudios, tanto en EE.UU. como en Francia, han confirmado el efecto favorable de AZT sobre la transmisión perinatal.

Posterior a este primer y trascendente paso, el manejo de las pacientes embarazadas se ha ido mejorando teniendo en cuenta los siguientes elementos:

- Un mejor conocimiento de la patogénesis de la transmisión perinatal, que tiene lugar esencialmente al final del tercer trimestre o durante el parto

- La llegada de la tri-terapia, que asocia inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI, en inglés) y/o inhibidores no-nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI) y/o inhibidores de la proteasa (PI).

En el manejo de los pacientes HIV, la tri-terapia es considerada actualmente como un tratamiento estándar, que permite una mejor reconstitución inmunitaria y un mejor control de la replicación viral en relación a la monoterapia en base a AZT, o incluso en comparado con una bi-terapia. Se reduce, además, el riesgo de seleccionar un virus resistente a los antiretrovirales, evitando comprometer opciones terapéuticas posteriores.

En el manejo de una paciente VIH (+) embarazada conviene, pues, considerar a la vez el tratamiento antiretroviral actual y futuro de la infección VIH materna y la profilaxis antiretroviral para reducir el riesgo de transmisión perinatal. En ese contexto, conviene hacer el balance entre los beneficios (control de la replicación viral, mejoría del estado inmunitario) y los riesgos (toxicidad, selección de resistencia) del tratamiento antiretroviral (TAR) para la paciente versus los beneficios (reducción de la transmisión materno-fetal) y los riesgos (conocidos y otros aún desconocidos o insuficientemente investigados) de efectos secundarios para el feto y/o recién nacido (Tabla II).

TABLA I.
ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE ZIDOVUDINE (AZT, ZDV)
EN EL PROTOCOLO ACTG 076

Administración de AZT	Esquema
Anteparto	Administración oral de 100 mg de AZT 5 veces al día, iniciado entre las 14 y 34 semanas, y continuado hasta el parto*
Intraparto	AZT intravenosa. Dosis de carga 2 mg/kg (en una hora), luego 1 mg/kg/hr hasta el parto
Postparto	AZT vía oral al recién nacido (jarabe. 2 mg/kg/dosis cada 6 horas) durante las 6 primeras semanas de vida, comenzando a las 8-12 horas postparto**

* AZT vía oral 200 mg 3 veces al día, o 300 mg 2 veces al día, son alternativas aceptables

** En recién nacidos de término que no pueden tolerar la vía oral: 1.5 mg/kg intravenoso cada 6 horas. La dosis de AZT para recién nacidos de < 35 semanas: 1.5 mg/kg/dosis IV, o 2 mg/kg/dosis VO, cada 12 horas, aumentando a cada 8 horas a las 2 semanas de edad si tenía más de 30 semanas al parto, o a las 4 semanas si tenía menos de 30 semanas al parto. Ref: J Pediatr 2003. 142 (1): 47-52

TABLA II.
TASA DE TRANSMISIÓN PERINATAL (TPN) SEGÚN DIVERSOS PROTOCOLOS DE TERAPIA ANTIRETROVIRAL (TAR)*_

Protocolo o autor	TAR	Período de administración	TPN		p
			Inter-vención	Placebo o no TAR	
		[14sem 28-32 sem 36sem PARTO 1sem 6sem]			
ACTG-076	AZT	ooooooooooooooooooooo PPPP ooooooooo	8%	25%	0.001
Thai-CDC	AZT	oooooo PPPP	9%	18%	0.008
IvC	AZT	oooooo PPPP	12%	21%	0.05
Petra-A	AZT/3TC	oooooo PPPP oooo	5%	15%	0.001
Petra-B	AZT/3TC	PPPP oooo	8%	15%	0.025
Petra-C	AZT/3TC	PPPP	14%	15%	N.S.
ANRS	AZT/3TC v/s AZT	ooooooooooooo PPPP ooooooooo	1,6%	6%	0.001
HIV NET	NVP v/s AZT	PPPP oooo	11%	21%	0.003
SAINT	AZT/3TC v/s NVP	PPPP oooo	10%	13%	N.S.
Morris	Combinación con IP NRTI 65% AZT/3TC IP. 44% Nelfinavir 38% Saquinavir	ooooooooooooooooooooo PPPP ooooooooo	0%		
Lorenzi	Combinación con IP NRTI. 89% AZT/3TC PI. 25% Indinavir	ooooooooooooooooooooo PPPP ooooooooo	2,7%		
ECS	AZT	ooooooooooooooooooooo PPPP oooo	4%	15%	0.001
	Combinación 15% bi-TAR 10% tri-TAR	ooooooooooooooooooooo PPPP oooo	1,7%	15%	0.001
ACTG-367	AZT	ooooooooooooooooooooo PPPP ooooooooo	7%	16%	0.01
	AZT/3TC	ooooooooooooooooooooo PPPP ooooooooo	0%	16%	0.001
	Comb. sin PI		0%	16%	0.001
	Comb. con PI		0,2%	16%	0.01

*Para detalle de los protocolos y/o de los autores: ver texto.

NRTI: inhibidor nucleosídico de transcriptasa reversa; PI: inhibidor de proteasa; bi-TAR: bi-terapia; tri-TAR: tri-terapia .

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL

Los medicamentos antiretrovirales, desafortunadamente, están dotados de una toxicidad que debe ser considerada al momento de decidir su uso en una embarazada.

a) Impacto del tratamiento antiretroviral sobre el riesgo de parto prematuro

En 1998, Lorenzi publicó un estudio que incluía 37 pacientes embarazadas tratadas por biterapia (2 NRTI) y 16 por triterapia con uno o dos inhibidores de proteasa. En ese estudio, 80% de las pacientes presentaron efectos secundarios relacionados con la

terapia, como anemia, náuseas, vómitos, alteración de las enzimas hepáticas o hiperglicemia. El autor planteó una posible asociación entre TAR y riesgo de prematuridad pues la tasa de parto prematuro fue de 30%. A continuación, un estudio europeo que incluyó 3920 pacientes y sus recién nacidos, entre las cuales sólo 323 (8.2%) recibieron una bi o triterapia, mostró un aumento en el riesgo de prematuridad entre los niños expuestos a una combinación antiretroviral con o sin inhibidores de proteasa, en relación a los niños que no fueron expuestos a terapia. En dicho estudio la monoterapia no se asoció al riesgo de prematuridad. Además, las pacientes que habían comenzado su TAR antes del embarazo tenían dos veces más de posibilidades de tener un parto prematuro, en comparación a las que comenzaban durante el tercer trimestre.

Estos resultados no fueron confirmados por otros estudios. En 2000, Tuomala, con una cohorte de 1.472 pacientes embarazadas (PACTG 367), de las cuales 1150 (78%) recibieron una TAR asociada, no encontró asociación entre la terapia y parto prematuro (R. Tuomala, julio 2000 PACTG meeting). Al contrario, la tasa de prematuridad fue mayor entre las pacientes infectadas que no recibieron TAR. Este último resultado concuerda con los antiguos estudios que mostraban una tasa de prematuridad más elevada en las pacientes infectadas por el VIH en ausencia de terapia antiretroviral, en comparación con la población general o con grupos placebo.

Además, en un estudio francés con 45 pacientes tratadas con AZT, a las cuales se les agregaba Lamivudine (3TC - epivir^R) a partir de la semana 32 de embarazo, la tasa de prematuridad fue de 6%, totalmente comparable a la de 9% de un grupo control histórico, que había recibido únicamente AZT.

Finalmente, un meta-análisis que consideró siete estudios clínicos, incluyendo 2.113 pacientes que recibieron algún tratamiento antiretroviral, entre 1990 y 1998, y 1.143 pacientes infectadas no tratadas, mostró que el empleo de TAR combinado no aumentaba el riesgo de parto prematuro, de bajo peso al nacer o de Apgar bajo en comparación a las pacientes sin TAR o a las que recibieron monoterapia.

En el estado actual de conocimiento no hay pues, argumentos para no proponer una terapia antiretroviral, sobretodo durante el tercer trimestre de embarazo, a una paciente infectada por el VIH.

b) Inhibidores de proteasa e hiperglicemia

La resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la diabetes y la ceto-acidosis son efectos secundarios que han sido reportados en pacientes tratados con inhibidores de proteasa. Dado que el embarazo es un estado potencialmente «diabetogénico», ha existido preocupación en relación a las pacientes que han sido tratadas por IP durante la gestación. Sin embargo no se ha demostrado un aumento del riesgo de desarrollar diabetes en estos casos. A pesar de todo, se debe mantener un control regular de la glicemia y se le debe advertir a la paciente de los síntomas de diabetes.

c) Toxicidad mitocondrial e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI)

Los NRTI son conocidos por inducir una disfunción mitocondrial en razón de su afinidad por la DNA-polimerasa gamma de las mitocondrias. Dicha toxicidad varía en función del tipo de NRTI y sería más importante para las moléculas tales como d4T (Stavudine, Zerit^R), ddI (Didanosine, Videx^R) y menos importante para moléculas tales como AZT (Zidovudine, Retrovir^R), 3TC (Lamivudine, Epivir^R), ABC (Abacavir, Ziagen^R) y TDF (Tenofovir, Viread^R).

En las pacientes infectadas por el VIH, la acidosis láctica con esteatosis hepática, está ligada al empleo de NRTI. La frecuencia de acidosis láctica sintomática se estima en 0,8% por año por paciente tratado y sería más elevada (1,2%) para los pacientes que reciben d4T (Stavudine, Zerit^R).

Toxicidad Mitocondrial y Embarazo

Las manifestaciones clínicas ligadas a la toxicidad mitocondrial son variables e incluyen polineuritis, miopatías, cardiopatías, pancreatitis, esteatosis hepática y acidosis láctica. Estos síndromes tienen similitudes con el síndrome de Hellp, que asocia esteatosis hepática, hemólisis, alteración de las enzimas hepáticas y trombopenia, síndrome en el cual las anomalías mitocondriales han sido reportadas.

En las mujeres embarazadas, se han reportado casos de acidosis láctica asociando algunas veces muerte fetal o muerte materna. Los casos descritos se tratan de pacientes que habían recibido la asociación d4T + 3TC o la asociación d4T+ ddI con un inhibidor de proteasa o un NNRTI.

El impacto del embarazo sobre la incidencia de acidosis láctica en las pacientes tratadas con

NRTI no se conoce. Ante la duda, parece prudente prevenir a la paciente embarazada en relación a los síntomas de acidosis láctica (náuseas, vómitos, dolor abdominal, disnea, debilidad, ...), síntomas que desafortunadamente son inespecíficos durante el embarazo. Se debe efectuar en forma regular un seguimiento de las enzimas hepáticas, bicarbonato, lactato, y estar atento ante los síntomas evocadores.

Toxicidad mitocondrial en hijos de madre sero (+) expuestos *in utero* a TAR

Los primeros casos de disfunción mitocondrial en hijos NO-infectados fueron reportados en Francia. Se trató de una cohorte de 1.754 niños no infectados por el VIH, que nacieron de madres infectadas que habían recibido un tratamiento antiretroviral durante el embarazo (860 pacientes recibieron AZT, 49.5% y 806 recibieron AZT-Lamivudine (45.9%). Cuatro de los niños que fueron expuestos a AZT-Lamivudine y cuatro entre los expuestos a AZT desarrollaron síntomas de disfunción mitocondrial durante los primeros meses de vida. Dos de los niños del grupo AZT-Lamivudine presentaron síntomas neurológicos severos responsables de su deceso. Tres presentaron síntomas moderados.

Recientemente el mismo grupo francés publica la actualización de sus datos, reafirmando sus hallazgos.

Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados por dos grandes estudios americanos. En el estudio ACTG 076, con un seguimiento a 18 meses de niños no infectados, nacidos de madres infectadas por VIH, se presentó un caso de síndrome convulsivo y un caso de espasticidad en el grupo de niños expuestos a AZT en forma profiláctica en embarazo y post-parto, y dos casos de síndrome convulsivo y uno de espasticidad en el grupo placebo. La mortalidad a 18 meses fue de 1.4% en los expuestos a AZT y de 3.5% en el grupo placebo.

En el estado actual de conocimiento, cuando se debe realizar el balance entre el riesgo de toxicidad mitocondrial al exponer *in utero* y algunas semanas post-parto a un niño; y la eficacia de la terapia antiretroviral para prevenir la transmisión de una infección crónica y potencialmente fatal, parece lógico mantener la política actual de prevención.

LACTANCIA MATERNA

En los estudios actualmente publicados y que consideran la lactancia materna en el manejo

de pacientes VIH (+), con utilización de drogas antiretrovirales en el niño por un período breve o nulo, el riesgo de transmisión viral a través de esta práctica es del orden del 5 a 12%. Existen en la actualidad protocolos en curso con administración prolongada de antiretrovirales a la madre y/o hijo asociados a lactancia, cuya efectividad está por evaluarse.

Al día de hoy, y considerando la posibilidad de acceso a lactancia artificial y la baja tasa de mortalidad infantil asociada a síndrome diarreico, consideramos prudente desaconsejar la práctica de lactancia materna a nuestras pacientes.

Cesárea

La cesárea, principalmente si es electiva (es decir, antes del inicio espontáneo del trabajo de parto y antes de la ruptura de membranas), permite reducir el riesgo de transmisión perinatal de VIH entre las que no hubiesen recibido profilaxis antiretroviral o que hubiesen recibido una en base a monoterapia AZT. En un estudio europeo que analizó la vía de parto como factor de riesgo, la tasa de transmisión fue de 1.8% entre las pacientes no tratadas (N= 51) o tratadas con AZT monoterapia (N= 119) y que fueron randomizadas a cesárea electiva versus 10.5% entre las otras modalidades de parto (Tabla III).

Sin embargo, no se debe olvidar que la morbilidad y mortalidad asociada a una cesárea, principalmente entre las pacientes con un estado avanzado de la enfermedad y, por ende, con un sistema inmune deficitario, es significativamente superior al parto vaginal.

Por otra parte, el efecto protector adicional de la cesárea no está demostrado entre las pacientes que tienen una carga viral indetectable gracias al empleo de una tri-terapia antiretroviral eficaz. En consecuencia, el American College of Obstetrics and Gynecology recomienda una cesárea electiva a las pacientes que tengan una carga viral superior a 1000 copias / ml en una muestra cercana al parto. En nuestra experiencia, entre todas las pacientes que reciben tri-terapia, 95% de ellas llegan al parto con una carga viral indetectable (< a 250 copias / ml o < a 50 copias / ml) (Abarzúa F, Hubinont H, Vandercam B, et al. Highly active antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women. Efficacy and safety for the mothers and infants. Abstract 14. 2/1. At 9th European AIDS Conference, Warsaw October 25-29, 2003). Nuestra conducta con ellas es practicar cesárea exclusivamente por razones obstétricas en las pacientes bajo terapia de alta potencia y que tengan cargas virales menores a 1.000 copias /ml cercano al parto.

TABLA III.
TASA DE TRANSMISIÓN PERINATAL SEGÚN VÍA DE PARTO Y
UTILIZACIÓN DE ZIDOVUDINA

Estudio	Tratamiento	Tasa de transmisión		OR	(95 %	%)
		CS electiva	Otro modo de parto			
IC)						
Observacional (16)*	No AZT	10.4 %	19 %	0.49	(0.4	-
0.7)						
	AZT	2 %	7.3 %	0.26	(0.07	-
0.7)						
Randomizado (17)**	No AZT	4 %	20 %	0.20	(0 - 0.8)	
	AZT	1 %	4 %	0.20	(0 - 1.7)	

* The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999. 340 (13): 977-87

**The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. Lancet 1999. 353 (9158): 1035-9

Riesgos maternos de acuerdo a la vía de parto

Entre las pacientes que no están infectadas por el VIH, la morbilidad y mortalidad asociada a la cesárea es mayor que la del parto vaginal. Las complicaciones, principalmente infecciosas, son 5 a 7 veces más frecuentes en las pacientes en las que se realiza una cesárea en trabajo de parto o después de la rotura de membranas si se compara con la que tienen un parto vaginal. Las complicaciones de la cesárea electiva son menores que las de la cesárea de urgencia, pero siguen siendo superiores a las del parto vaginal. Los factores asociados a este riesgo son fundamentalmente las infecciones genitales, obesidad, malnutrición, tabaquismo y rotura prematura de membranas prolongada.

En un estudio europeo que evaluó la vía de parto entre las pacientes infectadas por HIV, dos de 183 (1.1%) pacientes con parto vaginal y 15 de 225 (6.7%) con cesárea presentaron fiebre post-parto, diferencia significativa. La metrorragia post-parto y la anemia no mostraron diferencias entre los dos grupos. Entre las 497 pacientes del protocolo ACTG 185, las pacientes que tuvieron su parto por cesárea electiva o de urgencia presentaron más endometritis, infección de la herida operatoria y neumonía que las pacientes con parto vaginal. Cabe destacar que la incidencia de dichas complicaciones fue similar a controles históricos no infectados por el VIH.

En un reciente estudio que incluyó una gran proporción de pacientes sometidas a cesárea electiva exclusivamente para prevención de la transmisión perinatal, el síndrome febril post-parto fue significativamente mayor que en las pacientes

con parto vaginal (1.85 veces más después de cesárea electiva, y 4.17 veces después de cesárea de urgencia en comparación al parto vaginal). Concordando con otros estudios, la morbilidad fue mayor entre las pacientes con recuento de linfocitos CD4 bajos.

Varios estudios han analizado el riesgo de complicaciones luego de una cesárea entre las pacientes infectadas por VIH versus las no infectadas. La mayoría muestra una mayor incidencia de síndrome febril post-parto y/o de uso de antibióticos en las pacientes infectadas por VIH, pero la diferencia no es tan clara frente a infecciones específicas como endometritis, infección de herida operatoria o neumonía. Sí existe una correlación inversa entre el recuento de linfocitos CD4 y el riesgo de infección.

En resumen, en las pacientes infectadas por VIH, la morbilidad infecciosa es mayor entre las que tienen parto por cesárea (sobre todo si ésta es de urgencia) versus vaginal, pero con incidencias similares o levemente superiores a las de la población general. Las complicaciones se concentran principalmente entre las pacientes con un estado más avanzado de la enfermedad y con tasa de linfocitos CD4 más bajas, las que concentran riesgos claramente superiores a la población general.

CONCLUSIONES Y CONDUCTA PROPUESTA

1. La tri-terapia está siendo cada vez más empleada en la prevención de la transmisión perinatal del virus VIH en países desarrollados. En comparación a una mono o bi-terapia, la tri-terapia presenta una mayor

TABLA IV.
CLASIFICACIÓN FDA* PARA EL USO DE ANTIRETROVIRALES EN EMBARAZO, PASO
TRANSPLACENTARIO, ESTUDIOS DE CARCINOGENESIS Y DE TERATOGENESIS.

Droga	Categoría FDA*	Paso transplacentario (relación niño/madre)	Estudios de carcinogénesis	Estudios de teratogenia (animales)
Inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de Transcriptasa Reversa				
Zidovudine (AZT, ZDV) Retrovir ^R	C	Sí (0.85)	Positivo Tumor epitelial vaginal (ratas)	Positivo (a dosis cercanas a letal en ratas)
Zalcitabine (ddC) Hivid ^R	C	Sí (0.3-0.5)	Positivo Linfoma (ratas)	Positivo (hidrocefalia en rata a dosis altas)
Didanosine (ddI) Videx ^R	B	Sí (0.5)	Negativo	Negativo
Stavudine (d4T) Zerit ^R	C	Sí (0.76)	Incompletos	Negativo
Lamivudine (3TC) Epivir ^R	C	Sí (~1.0)	Negativo	Negativo
Abacavir (ABC) Ziagen ^R	C	Sí	Incompletos	Positivos (hidrops y malf. esqueléticas (dosis 35 veces sup. a las usadas en humanos))
Tenofovir Viread ^R	B	Sí	Incompletos	Negativo
Inhibidores no-nucleosídicos de transcriptasa Reversa				
Nevirapine Viramune ^R	C	Sí (~1.0)	Incompletos	Negativo
Delavirdine Rescriptor ^R	C	Desconocido	Incompletos	Positivo (Defecto septo interventricular en ratas)
Efavirenz Sustiva ^R	C	Sí (~1.0)	Incompletos	Positivo (anencefalia, anoftalmia, microftalmia en monos)
Inhibidores de Proteasa				
Indinavir (Crixivan ^R)	C	Mínimo	Incompletos	Negativo
Ritonavir (Norvir ^R)	B	Mínimo	Positivo (hepato-carcinoma en ratas)	Negativo (pero criptorquidia en ratas)
Saquinavir (Fortovase ^R)	B	Mínimo	Incompletos	Negativo
Nelfinavir (Viracept ^R)	B	Mínimo	Incompletos	Negativo
Amprenavir (Agenerase ^R)	C	Desconocido	Incompletos	Negativo
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra ^R)	C	Desconocido	Incompletos	Negativos
Inhibidores de fusión				
Enfuvirtide (T20) Fuzeon ^R	B	Desconocido	No realizado	Negativo

* Categorías FDA:

A= Estudios adecuados y bien controlados en embarazadas no demuestran riesgos para el feto.

B= No existen estudios adecuados en embarazadas, pero estudios en animales no demuestran riesgos para el feto.

C= La seguridad en humanos no ha sido determinada. Los estudios en animales no se han realizado o muestran riesgos fetales. La droga no debiese ser utilizada a menos que el potencial beneficio supere al potencial riesgo.

D= Existe evidencia de riesgo fetal en humanos, pero el potencial beneficio de su uso en embarazo pudiese ser aceptable a pesar de sus riesgos

X= El riesgo de su uso en embarazo sobrepasa claramente a un posible beneficio.

TABLA V.
PREVALENCIA DE DEFECTOS CONGÉNITOS POR 100 RECIÉN NACIDOS VIVOS, EXPUESTOS A ANTIRETROVIRALES (ARV) DURANTE EL EMBARAZO.

	N°	%	Intervalo confianza
N° recién nacidos vivos	3160		
N° recién nacidos vivos con al menos un defecto	78 / 3160	2,5%	2,0 - 3,1
ARV durante primer trimestre	35 / 1242	2,8%	2,0 - 3,9
ARV en segundo-tercer trimestre	43 / 1918	2,2%	1,6 - 3,0
Riesgo de defecto congénito en RN expuestos en primer trimestre versus segundo-tercer trimestre	Riesgo relativo:	1,3	0,8 - 2,0
Prevalencia de defectos congénitos por 100 recién nacidos vivos, según los diferentes antiretrovirales, utilizados durante el primer trimestre.			
Droga	Defecto / RNvivos	Prevalencia (%)	I. confianza
Lamivudine	28 / 940	3,0	2,0 - 4,3
Zidovudine	25 / 886	2,8	1,8 - 4,1
Nelfinavir	10 / 343	2,9	1,4 - 5,3
Stavudine	7 / 323	2,2	0,9 - 4,4
Nevirapine	5 / 248	2,0	0,7 - 4,7

Fuente: Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 01/01/1989 - 31/01/2003

eficacia sobre la reducción de la transmisión y un menor riesgo de selección de un virus resistente que pudiese comprometer las alternativas terapéuticas futuras para la paciente.

- En este sentido, cada país deberá tomar la decisión, no siempre sencilla, que parezca la más adecuada para ofrecer a su población de embarazadas, teniendo en consideración los diversos aspectos discutidos en el capítulo.
- En la era de la tri-terapia, la cesárea está justificada solamente por razones obstétricas entre las pacientes que lleguen al parto con una carga viral indetectable.
- En pacientes que reciban mono o bi-terapia, se debe considerar la cesárea electiva a las 38 semanas como vía de parto; lo mismo en pacientes sin terapia anti-retroviral.
- En lugares donde existan pacientes en esta última condición (infectadas no tratadas) se debe tener en consideración los protocolos de terapia exclusiva al momento del parto y neonatal, como los de nevirapina, que pueden colaborar significativamente

en reducir la tasa de transmisión perinatal.

- La lactancia materna debe ser desaconsejada.

BIBLIOGRAFÍA

- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*, 1994. 331(18):1173-80.
- Cooper ER, Nugent RP, Diaz C, Pitt J, Hanson C, Kalish LA, et col. After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and the subsequent reduction in vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *J Infect Dis*, 1996. 174(6):1207-11.
- CDC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 2002; 51 (RR-7):1-56 (and updates <http://aidsinfo.nih.gov/>).
- Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C, et al.. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and

- Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998; 12(18):F241-7.
5. The European collaborative study and the swiss mother + child hiv cohort study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*, 2000;14(18): 2913-20.
 6. Tuomala RE, Shapiro D, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of adverse outcome. *N Engl J Med*, 2002; 346:1863-70.
 7. Mandelbrot L, Kermarrec N, Marcollet A, Lafanechere A, Longuet P, Chosidow D, et al. Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy. *AIDS* 2003; 17(2): 272-3.
 8. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*, 1999; 354(9184):1084-9.
 9. Sperling RS, Shapiro DE, Mcsherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study. *AIDS* 1998; 12(14):1805-13.
 10. The perinatal safety review working group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2000; 25(3):261-8.
 11. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Hermansa, McSherry GD, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(22):1621-9.
 12. Antiretroviral pregnancy registry steering committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2003. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2003.
 13. Culnane M, Fowler MG, Lee SS, McSherry G, Brody M, O'Donnell K, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; 281(2):151-7.
 14. Morris A, Cu-uvín Susan, Harwell J, Garb J, Zorrilla C, Vajaranant M, et al. Multicenter review of Protease Inhibitors in 89 pregnancies. *JAIDS* 2000; 25 (4): 306 -11. <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/e60>.
 15. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2002; 29(5):484-94.
 16. The international perinatal HIV group. The Mode of Delivery and the Risk of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1- a Meta-Analysis of 15 Prospective Cohort Studies. *N Engl J Med* 1999; 340(13):977-87.
 17. The european mode of delivery collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353(9158):1035-9.
 18. Acog Committee Opinion. Scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000 (replaces number 219, August 1999). *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73(3): 279-81.
 19. Poirier MC, Divi RLI, Al-Harathi L, Olivero OA, Nguyen V, Walker B, et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *JAIDS* 2003; 33 (2): 175-83
 20. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, Pannier E, Le Bret T, Brival ML, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):784-9.

