

# **Infecció HIV i embaràs. Prevenció de la transmissió vertical**

**O. COLL I A. SUY**

## **TRANSMISSIÓ MARE-FILL O VERTICAL**

---

El nombre de nens infectats en el món continua creixent. S'estima que l'any 2001 es van produir uns 800.000 nous casos d'infecció en nens de menys de 15 anys (la majoria infectats per transmissió mare-fill) i que en van morir 580.000 d'aquesta edat. El nombre de nens portadors de l'HIV és de 2,7 milions (1).

Fins a finals del 2001, a Catalunya s'han reportat 201 nous casos pediàtrics d'infecció HIV de transmissió mare-fill. De l'any 1986 al 1995 es van reportar anualment de 25 a 45 casos. La incidència de transmissió mare-fill d'aleshores va ser del voltant de 30/100.000 nadons. Des de l'any 1997 s'han reportat menys de cinc casos per any. Aquest descens s'ha produït gràcies a la introducció de diverses mesures preventives. El 42,8% dels casos identificats en els darrers tres anys han estat en dones no identificades com a seropositives durant la gestació, el 39,2% en dones amb pautes incompletes o en aquelles que no van seguir correctament el tractament, i només el 17,8% es van presentar en dones correctament tractades. La incidència de la transmissió mare-fill en el període 1997-2000 ha esdevingut, doncs, de 12/100.000 nadons (2).

A l'Estat espanyol s'han identificat 874 nens infectats per transmissió mare-fill (dades del desembre de 2001). El nombre més alt es va produir el 1988 (90 nens), i fins al 1995 es va mantenir estable (80-90 casos/any). Gràcies a la introducció de sistemes efectius de prevenció que van tenir lloc en aquell moment, s'ha produït una disminució dels casos del 80%. L'any 2001 s'esperen només vuit casos d'infecció per aquesta via (3).

Aquestes dades indiquen el gran impacte que ha tingut la introducció de noves teràpies en la infecció per l'HIV.

La seroprevalença de l'HIV en dones en el moment del part, a set comunitats autònomes (Balears, Canàries, Castella i Lleó, Castella-La Manxa, Galícia, Múrcia i Melilla), de forma anònima no relacionada, va ser l'any 2000 del 1,32/1000 (3).

Tot i que la majoria de les infeccions són evitables, els sistemes de prevenció no estan disponibles a l'Àfrica, i la majoria dels nens infectats en aquell continent moriran abans de l'any de vida.

L'OMS estima que només un 5% dels 6 milions d'infectats tenen accés al tractament (1).

La taxa de transmissió mare-fill, si no s'apliquen mesures de prevenció, és del 14% al 25% (4). La majoria dels casos d'infecció es produeixen en el moment del part (2/3) i la resta durant la gestació, essencialment en el període peripart (5). L'alletament matern és també una via molt efectiva de transmissió. El manteniment de l'alletament matern pot arribar a doblar el nombre de casos (6).

El factor més associat a la transmissió és la càrrega viral. Malauradament no existeix un llindar per sota del qual puguem assegurar que no hi haurà transmissió. Els altres factors associats a la transmissió vertical són la immunodeficiència (fases avançades de la malaltia o CD4 baixos), el tabaquisme, el consum actiu de drogues, les infeccions amniòtiques (per la seva afectació de la placenta), la prematuritat, certs procediments invasius obstètrics, com l'amniocentesi i la cordocentesi, les instrumentacions (fòrceps, etc.) i les microtomes intrapart. El temps de ruptura de membranes, que reflecteix el temps d'exposició del fetus a les secrecions contaminades i a la sang del canal del part, també s'associa a la transmissió vertical.

En el moment actual, en les dones correctament tractades amb anti-retrovirals de gran activitat en què es produeix transmissió de l'HIV de mare a fill, al voltant de la meitat dels nens s'infecten *in utero* i l'altra meitat en el moment del part (7).

## **INTERACCIÓ INFECCIÓ HIV I GESTACIÓ**

---

### **Progressió de la malaltia**

Els estudis realitzats fins ara als EUA i Europa no demostren que la malaltia progressi més durant la gestació (8-10). L'estudi més gran, que inclou dones amb data coneguda de seroconversió, troba un risc relatiu ajustat de progressió a sida del 0,7 (IC del 95%: 0,4-1,2) (8). En canvi, les dades del tercer món indiquen que la progressió s'accelera amb la gestació. De totes maneres aquests estudis tenen limitacions, ja que tenen biaixos importants (mostres petites, biaix de selecció dels pacients i de realització de la prova de detecció de l'HIV) (11, 12).

### **Efecte de la infecció sobre els resultats perinatals**

Els estudis realitzats en el món occidental abans de la introducció dels antiretrovirals no han demostrat un augment de la prematuritat, ni del baix pes per edat gestacional, ni de restricció del creixement intrauterí associat a la infecció HIV. Les dades són difícils d'interpretar per l'elevada incidència de mals resultats obstètrics. De tota manera, aquests mals resultats semblen relacionats amb la freqüent associació a altres factors de risc importants com són les drogues d'abús (13, 14).

En canvi, en el tercer món s'observa una major incidència de part preterme, baix pes, restricció del creixement intrauterí i mortalitat perinatal en comparació amb les dones HIV negatives, i els resultats són encara pitjors en les dones en estadis avançats de la malaltia (13-15). En aquest entorn s'observa un augment de la mortalitat infantil en fills de mares infectades, sobretot associada a la infecció del nen (13). L'impacte de l'ús dels

antiretrovirals sobre els resultats obstètrics (prematuritat, etc.) s'analitza més endavant.

Cap estudi, però, troba un increment de les malformacions en els fills de mares infectades (13-16).

En absència de tractament, un baix percentatge de CD4 s'associa a mals resultats. En canvi la càrrega viral, els CD4 i el tractament amb zidovudina no semblen tenir relació amb mals resultats perinatals (17).

## **ANTIRETROVIRALS I TRANSMISSIÓ VERTICAL**

---

L'any 1994, es varen publicar els resultats de l'ACTG 076 (assaig clínic de zidovudina enfront de placebo durant l'embaràs, el part i el postpart), on es demostrava que la zidovudina reduïa el risc de transmissió vertical en un 67% (18). Aquesta prevenció resultava efectiva independentment de la situació immunològica materna i fins i tot quan no disminuïa la càrrega viral. La transmissió vertical va passar del 5% al 8%.

Posteriorment s'ha anat demostrant que quan més efectiu és el tractament antiretroviral rebut durant la gestació i el part, més efectiva és la prevenció de la transmissió vertical.

Mandelbrot i col·laboradors van publicar un estudi no aleatoritzat que demostrava que quan s'afegia 3TC a la pauta de zidovudina a les 32 setmanes de gestació, així com també al nadó, milloraven les taxes de transmissió (445 parelles mare-fill, grup zidovudina + 3TC, 1,6% de transmissió, enfront de zidovudina sola, 6,8%) (19).

Durant l'any 1996 es va introduir el tractament antiretroviral de gran activitat per tractar els pacients infectats. El fet que aquestes pautes frenessin l'evolució de la infecció, mentre que les pautes anteriors demostraven ser insuficients, va fer que les pautes altament efectives aviat es generalitzessin també en el tractament de la gestant. En un estudi longitudinal dels EUA iniciat el 1990, la taxa de transmissió vertical de l'HIV va passar del 20% en l'era pretractament a pràcticament el 10,4% en les dones tractades només amb zidovudina, i finalment al 3,8% en les dones

amb teràpia combinada sense inhibidors de la proteasa i del 1,2% en les que prenen inhibidors de la proteasa (20).

Recentment s'han publicat les dades del PACTG 316, assaig clínic aleatoritzat i amb doble cegament (EUA, Europa, Brasil i Bahames), que va estudiar si l'administració d'una dosi única de nevirapina (enfront placebo) a la mare intrapart i al nadó afegia eficàcia a les pautes habituals. El nombre de parelles mare-fill va ser de 1506. Totes les mares van ser tractades (el 77% amb pautes combinades). La transmissió mare-fill va ser similar en els dos grups (nevirapina 1,4%, placebo 1,6%) (7). Aquests resultats indiquen que en dones amb tractament/profilaxi adequats, la nevirapina intrapart i neonatal no millora el risc de transmissió mare-fill. Aquest estudi ha servit també per veure que en les dones ben tractades s'ha d'esperar una taxa de transmissió vertical de l'1% a 2%.

Les taxes històriques de transmissió vertical a l'Hospital Clínic de Barcelona segons el tractament antiretroviral rebut es detallen a la Taula 1.

## CESÀRIA I TRANSMISSIÓ VERTICAL

---

En absència de tractament/profilaxi, més de la meitat dels nens infectats adquireixen la infecció en el peripart. Dos grans estudis han demostrat que la cesària electiva (abans de l'inici del part) té un clar efecte protector en dones no tractades o en dones amb monoteràpia amb zidovudina. Una metaanàlisi de 15 estudis de cohort prospectius (8533 parelles mare-

**TAULA 1.**  
**Transmissió vertical de l'HIV a l'Hospital Clínic de Barcelona**  
**segons la profilaxi antiretroviral rebuda (1987-2002)**

Profilaxi/tractament	Nens	Nens infectats	%
Sense tractament antiretroviral	207	1	15,0
Zidovudina	52	2	3,8
Zidovudina + 3TC	17	1	6,0
Tractament antiretroviral de gran activitat	80	0	0

fill) va concloure que la cesària electiva prevenia la meitat dels casos de transmissió mare-fill en dones no tractades o tractades amb zidovudina (OR ajustat 0,42; IC 95%: 0,33-0,56) (21). També disposem de les dades d'un assaig clínic aleatoritzat i multicèntric, realitzat a Europa, que va incloure 370 parelles mare-fill (22). La transmissió vertical en aquest estudi va ser inferior en les dones assignades a cesària electiva que en les assignades a part vaginal (1,8% enfront de 10,5%,  $p < 0,001$ ). Les dones tractades amb zidovudina van tenir també una reducció però no significativa (4,3% enfront de 0,8% OR: 0,2; IC 95%: 0-1,7). És difícil decidir què fer en cas de ruptura prematura de les membranes, ja que el temps de ruptura de les membranes està associat al risc de transmissió vertical.

A causa de la baixa incidència actual de la transmissió mare-fill gràcies al tractament antiretroviral de gran activitat, l'efecte protector de la cesària deu ser molt menor. El benefici potencial de la cesària s'ha de valorar en cada cas. En dones sense control òptim de la malaltia pot tenir un efecte protector, però en dones amb càrregues virals inferiors a 1000 còpies/ml, probablement no. La cesària té un risc de morbi-mortalitat per a la dona molt superior al part vaginal (23-25).

## **ANTIRETROVIRALS I GESTACIÓ**

---

Tot i que la introducció de noves teràpies en obstetrícia és lenta, la gravetat de la infecció per l'HIV i l'eficàcia dels tractaments antiretrovirals han fet que s'utilitzin fàrmacs potencialment tòxics durant l'embaràs sense la informació sobre teratogènia i farmacocinètica habitualment necessàries.

Encara que estudis en animals han demostrat la teratogènia de certs antiretrovirals, això no ha estat confirmat en humans (18, 26-28). *L'Antiretroviral Pregnancy Registry* (29) recull casos retrospectius i, afortunadament, els nens exposats a antiretrovirals no presenten més malformacions, ni quan s'utilitzen de forma combinada ni quan s'utilitzen en el primer trimestre. A més, les malformacions reportades no segueixen cap patró. Tot això suggereix que aquests fàrmacs no influeixen en les malformacions.

Pel que fa al seguiment a mitjà termini, els nens exposats tenen una evolució psicomotora similar als no exposats i no desenvolupen més tumors durant la infantesa (18, 26-28).

La Taula 2 ens mostra una classificació de la FDA sobre els riscos dels diferents antiretrovirals durant l'embaràs.

Els altres problemes associats als antiretrovirals, com ara la toxicitat mitocondrial tant materna com fetal, es detallen a continuació.

## Inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs als nucleòsids

Aquests fàrmacs tenen bona tolerància i travessen la placenta. Tenen afinitat pel DNA de la polimerasa mitocondrial i poden induir una disfunció mitocondrial (30). Aquesta toxicitat sol ser reversible quan se suspèn el tractament i és molt més freqüent després de tractaments de llarga evolució. Aquest problema pot ser greu tant per la gestant com pel fetus.

**TAULA 2.**  
**Classificació de la FDA sobre els riscos dels antiretrovirals durant l'embaràs**

ITIN	Classe	ITINN	Classe	IP	Classe	Altres	Classe
Zidovudina	C	Nevirapina	C	Ritonavir	B	Hidroxiurea	D
ddC	C	Delavirdina	C	Saquinavir	B		
ddI	B	Efavirenz	C	Nelfinavir	B		
3TC	C			Indinavir	C		
D4T	C			Amprenavir	C		
Abacavir	C			Lopinavir/ritonavir	C		
Tenofovir	B						

ITIN: inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs als nucleòsids; ITINN: inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs als nucleòsids; IP: inhibidors de la proteasa.

A: Assajos clínics ben controlats en què no s'observa un risc pel fetus durant el 1r trimestre de l'embaràs (ni en els altres trimestres). B: els estudis en animals no demostren un risc fetal, però no existeixen assajos clínics ben controlats i concloents en embarassades. C: els estudis en animals són positius pel que fa al risc o bé no s'han realitzat. La seguretat en humans no ha estat demostrada. Sols s'han d'utilitzar si els avantatges són superiors als riscos fetals potencials. D: hi ha un evidència de risc fetal humà, però, tot i el risc, els beneficis potencials poden fer necessari el seu ús en la gestant.

Els quadres clínics associats són neuropatia, miopatia, cardiomiopatia, pancreatitis, esteatosi hepàtica i acidosi làctica (els dos últims són més freqüents en la dona). L'hepatomegàlia i l'esteatosi tenen una incidència de 1,3 casos/1000 persones/any en les dones tractades i l'acidosi làctica simptomàtica de 8/1000. La toxicitat d'aquests fàrmacs pot ser més important en la dona gestant.

S'han reportat 3 morts maternes per acidosi làctica en dones tractades amb estavudina i didanosina de forma prolongada, però tots els inhibidors de la transcriptasa inversa nucleòsids potencialment les poden produir (31), i també poden produir morts intrauterines.

Aquestes síndromes es poden confondre amb altres quadres obstètrics greus com l'esteatosi hepàtica o la síndrome de HELLP.

Pel que fa a la possible toxicitat fetal, Blanche i col·laboradors van publicar vuit casos de nens exposats a zidovudina i/o 3TC no infectats amb malaltia mitocondrial, amb dues morts secundàries al quadre neurològic (32). Contràriament, en una revisió que avaluava a més de 16.000 nens en una cohort dels EUA no es va observar un augment en la taxa de morts en els nens exposats als inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs als nucleòsids respecte als nens no exposats i no se'n va reportar cap per toxicitat mitocondrial (33). D'altra banda, en els nens inclosos en el Perinatal Transmission Trial, la incidència de símptomes potencialment deguts a la toxicitat mitocondrial va ser similar (total 5 nens, 0,28%) (dades preliminars de l'estudi PETRA no publicades). Per tant, la incidència d'aquest problema sembla ser baixa i els beneficis del seu ús molt superiors.

És, per tant, necessari fer un seguiment a llarg termini de tots els nens exposats a antiretrovirals durant la gestació. Les dades disponibles sobre lamivudina i sobre didanosina són similars a la zidovudina (29). Hi ha una certa experiència sense dades publicades sobre l'ús de zalcitabina, estavudina i abacavir, i no és així encara pel tenofovir (categoria B de la FDA).

## **Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs als nucleòsids**

La nevirapina ha estat estudiada com a preventiu de la transmissió vertical en pautes ultracurtes. Les dades disponibles són tranquil·litzadores



(34, 35). Un estudi sobre l'efavirenz realitzat en primats va trobar una alta incidència de malformacions (3/20 casos), per tant, sense altres dades disponibles, no s'ha d'utilitzar durant la gestació (36, 37). Tot i que en cas de necessitat es pot utilitzar al final.

No hi ha informació prospectiva sobre l'ús de delavirdina en la gestant (les dades sobre set gestacions no planificades tractades amb aquest fàrmac no són concloents) (34, 35). S'ha de reservar, com en el cas de l'efavirenz, per casos molt especials i al final de la gestació.

Els quadres tòxics més freqüents són l'exantema cutani que es presenta en el 17% dels casos i que obliga a interrompre el tractament en el 5% a 6% de casos (38) (associada especialment a la nevirapina) i l'hepatotoxicitat en el 1% dels casos que pot ser mortal. Aquestes complicacions són més freqüents en la dona però no més en l'embaràs.

## **Inhibidors de la proteasa**

El pas transplacentari és mínim i no produeixen toxicitat neonatal.

Tot i que potencialment l'indinavir pot augmentar la incidència d'ictèria neonatal, això no s'ha confirmat (36, 39). El més utilitzat ha estat el nelfinavir i no hi ha dades sobre l'ús d'amprenavir ni de lopinavir/ritonavir. Tant els inhibidors de la proteasa com la gestació afavoreixen les alteracions del metabolisme dels hidrats de carbó i per tant hi ha un major risc d'aparició d'una diabetis gestacional.

## **Part preterme i tractament antiretroviral**

Els clínics han d'estar informats sobre el risc de prematuritat en dones en tractament, però no han d'aturar-lo. Alguns estudis observacionals que inclouen inhibidors de la proteasa han trobat un augment en la incidència de prematuritat i baix pes en els nadons de mares tractades amb inhibidors de la proteasa (41). En canvi, els estudis americans [PACTG (17) i WITS (20)] no han trobat aquesta diferència. Per tant, es desconeix si aquests dos mals resultats obstètrics es deuen als inhibidors de la proteasa o a la mateixa infecció per l'HIV. Els resultats dels estudis es detallen a la Taula 3.

**TAULA 3.**

**Resultats de diferents estudis sobre el risc de prematuritat i baix pes en els nadons de mares tractades amb inhibidors de la proteasa.**

	Pes fetal <2500g (%)	Edat gestacional	
<i>PACTG 076 (40)</i>			
Placebo	16	39 setmanes	
Zidovudina	12	40 setmanes	no diferències
<i>Cohort Suïssa (39)</i>			
Sense tractament	—	14	
Zidovudina sola	—	17	
Combinat sense inhibidors de la proteasa	—	35	
Combinat amb inhibidors de la proteasa	—	31	
Risc de part preterme			
Sense tractament enfront del tractament combinat sense inhibidors de la proteasa: 2,7 (IC 95%: 1,4-6,9)			
Ídem amb inhibidors de la proteasa: 2,3 (IC 95%: 1,2-7,2)			
<i>PACTG 185 (17)</i>			
Monoteràpia	14	17	
Combinat	11	19	no diferències
<i>ECS i cohort Suïssa (41)</i>			
Sense tractament	—	16	
Zidovudina sola	—	17	
Combinat sense inhibidors de la proteasa	—	22	
Combinat amb inhibidors de la proteasa	—	29	
Risc de part preterme			
Sense tractament tractament combinat sense inhibidors de la proteasa: 1,8 (IC 95%: 1,1-2,9)			
Ídem amb IP: 2,6 (IC 95%: 1,4-4,8)			
<i>WITS (20)</i>			
Zidovudina sola	19	17	
Combinat sense inhibidors de la proteasa	5	19	
Combinat amb inhibidors de la proteasa	17	17	no diferències

En els propers anys, apareixeran nous grups de fàrmacs, com els inhibidors de la integrasa i els inhibidors de la fusió com l'enfuvirtide o T-20, però no hi ha cap dada encara respecte a la gestació.

La millor profilaxi de la transmissió mare-fill és un correcte tractament de la mare. S'han d'intentar evitar els fàrmacs amb més risc d'alteracions

maternes i fetals; si no és imprescindible, no s'han de fer canvis en les pautes; i, si és possible, s'ha d'incloure a les pautes la zidovudina.

## **Resistències virals**

En principi les indicacions són les mateixes que per a la no gestant (3, 37), tot i que certs grups aconsellen l'estudi sistemàtic, si això és possible.

Les indicacions habituals són la primoinfecció, el rebrot viral i la virèmia persistent en pacients tractades amb tractament antiretroviral de gran activitat. Altres grups recomanen fer un estudi de resistències en tota gestant abans de l'inici del tractament, tot i que no hi ha dades que demostrin que això millori els resultats materns i neonatals (41).

En les darreres 80 gestants tractades a l'Hospital Clínic de Barcelona (1/2000-5/2002), només s'ha observat un cas d'hepatitis tòxica greu i una mort fetal intrauterina (1,4%) de causa no aclarida. Pel que fa a la seva via de contagi, més del 70% va ser per via sexual i quasi el 20% van ser diagnosticades durant la gestació.

## **RECOMANACIONS PER AL MANEIG DE LA GESTACIÓ EN LA DONA HIV POSITIVA (Taula 4)**

---

No es pot prevenir la transmissió vertical si la dona infectada no és identificada durant la gestació. Per aquest motiu és imprescindible oferir una determinació d'anticossos enfront de l'HIV durant la primera visita obstètrica o fins i tot una quan la dona sol·licita consell preconcepcional.

### **Informació detallada a l'embarassada**

La dona ha de rebre durant la seva gestació una informació sobre els riscos i els beneficis de les actituds actives a prendre (tractament antiretroviral de gran activitat, via del part, etc.). La dona ha de poder escollir la interrupció voluntària de la gestació.

## TAULA 4

### Recomanacions per al maneig de la gestant infectada per l'HIV.

---

#### Gestació

- Oferir obligatòriament a tota dona gestant una determinació d'anticossos anti-HIV a l'inici de la gestació. Repetir-la si existeixen conductes de risc. Si no està disponible intrapart s'ha de fer un test ràpid d'urgències
- Identificar el consum de tòxics
- Fer un estudi d'altres patologies associades (VHC, CMV, toxoplasmosi, malalties de transmissió sexual, càncer de coll uterí, etc.).
- Prevenir les infeccions oportunistes i fer les vacunacions necessàries (tètanus, VHB).
- Si el risc de cariotipus alterat és alt (síndrome de Down, etc.), cal valorar la possible amniocentesi si el tractament antiretroviral de gran activitat és efectiu. L'HIV no ha de ser una contraindicació formal. Si és necessari fer-ho, cal que sigui sota tractament antiretroviral òptim
- Administrar tractament antiretroviral de gran activitat per reduir la càrrega viral.
- Fer una analítica seriada per a l'estudi immunològic de la gestant (càrrega viral i CD4) i per descartar toxicitat als antiretrovirals.
- Prevenir la prematuritat i el retard de creixement intrauterí
- Realitzar controls obstètrics (ecogràfics, estudi benestar fetal etc.) habituals

#### Part

- Evitar manipular el fetus durant la gestació (per exemple, amniocentesi).
- Reduir l'exposició del fetus a la sang o secrecions contaminades en el moment del part (cesària o el part vaginal ràpid).

#### Puerperi

- Administrar profilaxi antiretroviral al nadó.
  - Evitar l'alletament matern.
- 

## Tractament antiretroviral

Els criteris generals d'inici de tractament en l'adult són CD4 <350 cèl·lules/ $\mu$ l o CV >55.000.

La gestant ha de ser tractada amb la combinació terapèutica òptima per reduir la transmissió vertical (3), ha d'estar d'acord amb el tractament i n'ha de conèixer els potencials beneficis i riscos. El tractament no s'ha de suspendre fora que s'observin efectes adversos importants (mare, fetus o nadó).

En dones amb càrrega viral <1000 còpies, cal valorar la possibilitat de profilaxi amb zidovudina sola (risc de transmissió vertical en aquest cas:

1/834) (43). Atès que hi ha una baixa replicació viral en aquestes dones, el risc d'aparició de resistències és baix.

Les societats GESIDA-SEIMC, AEP, SEGO i PNS, d'una banda, i el Grup Col·laboratiu Europeu, d'una altra, han publicat documents de consens sobre el maneig de la gestant infectada per l'HIV. El tractament ha de ser sempre individualitzat buscant sempre una càrrega viral indetectable (44).

## **Altres aspectes del maneig de la gestant infectada per l'HIV**

### *Avantpart*

#### Diagnòstic prenatal

Oferir el cribrat òptim (1r o 2n trimestre). Si el cribrat és positiu, i posat que només l'estudi del cariotipus pot descartar una cromosomopatia, es pot valorar una amniocentesi (no biòpsia corial). Segons les dades disponibles, en dones no tractades l'amniocentesi incrementa el risc de transmissió de dues a quatre vegades (45). Els estudis de cohorts no han demostrat un augment del risc en dones tractades des de l'inici dels tractaments, però fins al moment actual, el nombre d'amniocentesis realitzades és petit i el nombre de biòpsies corials és mínim. Només s'ha de fer el cribrat a dones que en cas de resultar patològic acceptin fer-se l'amniocentesi (sinó crearem una angoixa innecessària). Si es realitza un procediment invasiu, cal donar teràpia òptima i obtenir abans una càrrega viral indetectable.

#### Test de O'Sullivan

Les dones que reben un inhibidor de la proteasa s'han de fer un test d'O'Sullivan precoç per descartar la diabetis gestacional, i han de repetir-lo al cap de 24 a 28 setmanes.

#### Monitoratge de la síndrome d'abstinència de la metadona

Les dones que reben inhibidors de la proteasa, com la nevirapina o l'efavirenz (no l'indinavir), tenen un risc potencialment major de fer síndrome

d'abstinència a la metadona. És per això que caldrà monitorar els nivells i la simptomatologia.

## Analítiques seriades per descartar toxicitat dels medicaments antiretrovirals (segons els fàrmacs)

Les determinacions que cal realitzar són:

- 1) Estudi de toxicitat hepàtica o acidosi làctica:
  - Inici del tractament: els primers un a dos mesos del tractament cada dues a quatre setmanes.
  - Després: menys freqüents (no hi ha un consens sobre la freqüència).
  - Tercer trimestre: cada mes o quan apareixen nous símptomes.
- 2) Carrega viral:
  - Inici del tractament: a les quatre setmanes i després mensualment, fins que sigui indetectable.
  - Després: cada tres mesos i al final, a les 34 i 36 setmanes, per a la planificació del part.
- 3) CD4:

Trimestrals. El percentatge de CD4 està menys subjecta a canvis durant la gestació que el nombre absolut, però com la majoria de les recomanacions estan en xifra absoluta, s'utilitzarà aquest paràmetre.

En cas d'acidosi làctica o toxicitat hepàtica greu es suspèn timerà immediatament el tractament.

## Prevenió i tractament de les infeccions oportunistes durant la gestació

Les recomanacions de la profilaxi i el tractament de les infeccions oportunistes són similars a les dels adults no gestants amb algunes modificacions (46). Pel que fa referència al *Pneumocystis carinii*, *Micobacterium tuberculosis*, *Avium complex* i *Toxoplasma gondii* no hi ha modificacions en les recomanacions generals. En canvi, sí que n'hi ha pel que fa al citomegalovirus, la candidiasi mucosa i les infeccions invasives per fongs. En aquests casos no es recomana la profilaxi, a causa de la toxicitat dels fàrmacs.

Les infeccions greus s'han de tractar independentment de la gestació. La pauta que cal administrar es determinarà conjuntament entre l'infectòleg i l'obstetra.

Quant a les vacunes, la del virus de l'hepatitis B, influença i pneumococ es poden donar, però després d'obtenir la supressió de la replicació viral per evitar l'increment del risc de transmissió vertical pel teòric increment de l'RNA viral després de la immunització.

A la Taula 5 es presenta el protocol d'actuació pel que fa als antiretrovirals en les gestacions de dones infectades per l'HIV.

## Via del part

S'escollirà la via del part segons el resultat de l'estudi de la càrrega viral a les 34 i 36 setmanes.

- 1) Cesària electiva (37 a 38 setmanes) en les circumstàncies següents:
  - No tractament antiretroviral de gran activitat durant la gestació
  - Càrrega viral prepart >1000 còpies/ml
  - Immunodeficiència (CD4 <200)
  - Previsió de part llarg o de ruptura prematura de membranes + males condicions obstètriques
  - Prematuritat
- 2) Part vaginal: en la resta dels casos si la dona ho accepta.

**TAULA 5.**  
**Gestació i HIV. Protocol d'actuació.**

---

### *Pauta d'antiretrovirals*

- 1) Gestants mai tractades:
    - Començar a partir de la setmana 14 una pauta combinada (amb nevirapina o inhibidors de la proteasa). Incloure preferentment zidovudina a la pauta.
    - Zidovudina intrapart intravenosa i postpart al nadó durant 6 setmanes.
  - 2) Gestants amb tractament antiretroviral previ.
    - Continuar preferentment el mateix tractament.
    - En cas de suspendre'l en el primer trimestre: retirar tots els fàrmacs simultàniament i reintroduir-los simultàniament, a partir de les 14 setmanes de gestació.
    - Zidovudina intrapart endovenosa i postpart al nadó.
-

## **Dones en treball de part amb serologia HIV desconeguda**

Es realitzarà un diagnòstic urgent amb un test ràpid. Si el test és positiu, s'iniciarà el tractament immediatament (per exemple, zidovudina i.v. + nevirapina i lamivudina orals) i després haurà de tractar-se immediatament el nadó.

### **Control intrapart**

Inici de la perfusió intravenosa de zidovudina tan aviat com sigui possible i unes 3 a 4 hores abans de la cesària (pauta ACTG 076: 2 mg/kg inicial + 1 mg/kg/hora fins a lligar el cordó).

Els altres antiretrovirals s'han d'administrar igual durant el preparat o part.

L'estavudina pot antagonitzar amb la zidovudina i per tant s'ha d'aturar la seva administració quan s'inicia la perfusió endovenosa.

En dones no tractades o amb control deficient de la infecció, es valorarà l'administració de nevirapina oral (200 mg dosi única) o un altre anti-retroviral.

Evitar la ruptura artificial de les membranes, els traumatismes fetals (col·locació d'electrodes, microtomes, fòrceps, etc.) i l'episiotomia per reduir l'exposició a la sang fetal.

Evitar el midazolam i els ergòtics en dones que reben inhibidors de les proteases, efavirenz i delavirdina, ja que el seu metabolisme es pot retardar a causa d'aquests fàrmacs.

Rentat del nadó abans de fer-li qualsevol procediment invasiu (injecció i.m. de vitamina K, etc.).

### **Puerperi**

En aquest període cal administrar al nadó zidovudina oral (xarop) a les 6 a 8 hores del part (pauta ACTG 076: 2 mg/kg/6 hores via oral durant 6 setmanes). Si la dona no està tractada o té un mal control de la infecció, cal valorar l'administració oral de nevirapina al nadó a les 48 a 72 hores (dosi única).



## **Alletament**

L'alletament matern s'ha d'evitar sempre, ja que incrementa el risc de transmissió vertical en un 15% a 20%.

## **Pauta d'antiretrovirals**

La necessitat de donar assistència al nadó, la pèrdua de l'estímul de prevenir la transmissió vertical, i la depressió postpart, poden fer que algunes dones tinguin problemes d'adhesió al tractament.

## **Planificació familiar**

S'ha de plantejar de forma específica. Reforçar l'ús de preservatiu. En cas d'utilitzar altres mètodes: els nivells d'estradiol dels anticonceptius orals són disminuïts per la nevirapina, ritonavir, nelfinavir, rifampicina, rifabutina i possiblement per l'amprenavir. Això pot reduir la seva eficàcia contraceptiva. Les interaccions amb la medroxiprogesterona estan en estudi però no semblen importants.

L'ús dels DIUs pot ser ofert a les dones amb baix risc de malalties de transmissió sexual i sense immunodepressió greu.

## **Consell preconcepcional en la dona HIV positiva**

Gràcies al tractament antiretroviral de gran activitat, els pacients infectats tenen, en el moment actual, unes bones perspectives de supervivència i una bona qualitat de vida. Com s'ha exposat anteriorment, el risc de transmissió mare-fill és baix gràcies als tractaments i a la introducció d'altres mesures preventives en cas de necessitat, com ara la cesària electiva. Aquestes dues circumstàncies fan que cada cop sigui més freqüent que la dona, independentment de la seva infecció, desitgi una gestació. El desig de gestació no es minva en aquest col·lectiu de dones. D'altra banda, el fet que en els darrers anys l'associació consum actiu de drogues i HIV és cada cop menys freqüent, fa que ara la majoria de les dones infectades planifiquin la seva gestació.

A l'Hospital Clínic, en els darrers quatre anys, 120 parelles han consultat per aquest motiu.

En dones amb bon control infectològic (absència de complicacions greus, bon compliment de la medicació, controls analítics correctes) es pot planificar una gestació.

En cas de consulta per aquest motiu, s'ha de fer un estudi complet que descarti hàbits tòxics, malalties intercurrents i malalties de transmissió sexual. Així mateix s'intentarà adaptar una pauta antiretroviral amb el millor perfil tòxic possible.

Es desaconsellarà la gestació a tota dona que presenti una situació desfavorable, com ara una immunodeficiència greu, que no tingui un bon compliment dels tractaments o que consumeixi drogues.

En tot cas es farà un consell complet sobre els riscos associats a la infecció i al tractament.

En cas d'acceptar-los es farà el següent:

- 1) Si l'home està infectat per l'HIV amb bon control de la malaltia: relacions sexuals programades.
- 2) Si l'home no està infectat o té un mal control: autoinseminacions o buidat del preservatiu a la vagina.

En cas de no obtenir una gestació en un temps prudencial (un a dos anys) o si existeix algun factor d'esterilitat conegut (obstrucció tubàrica bilateral, etc.) es pot plantejar la possibilitat de realitzar tècniques de reproducció assistida. En aquest sentit, el Comitè Consultiu sobre Tècniques de Reproducció Assistida Català acaba de presentar (juliol de 2002) un document sobre tècniques de reproducció assistida i infecció HIV en què contempla aquesta possibilitat i dóna criteris d'actuació. França i Alemanya també han publicat recomanacions recents en aquest sentit, que regulen i faciliten aquesta possibilitat. Per tant, es pot plantejar la possibilitat de recórrer a tècniques de reproducció assistida, com la inseminació artificial o la fecundació *in vitro*. És important, tal i com es reflecteix en aquest document, disposar en el laboratori de circuits independents, en laboratoris específicament preparats per evitar la contaminació creuada (tant de mostres fresques com congelades). Els criteris d'inclusió també estan detallats en el document.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Steinbrook, R. *Preventing HIV infection in children*. N Engl J Med 2002; 346: 1842-1843.
2. SIVES 2001. Integrated HIV/AIDS Surveillance System of Catalonia. Document tècnic n. 14.
3. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Registros autonómicos de casos de Sida. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Registro Nacional. Informe Semestral n. 2; 2001.
4. European Collaborative Study. *Vertical transmission of HIV-1: Maternal immune status and obstetric factors*. AIDS 1996; 10: 1675-1681.
5. Bertolli, J., St. Louis, M.E., Simonds, R.J. i cols. *Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breastfeeding population in Kinshasa, Zaire*. J Infect Dis 1996; 174: 722-726.
6. Simonon, A., Lapage, P., Karita, E. i cols. *An assessment of the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 by means of polymerase chain reaction*. J AIDS 1994; 7: 952-957.
7. Dorenbaum, A., Cunningham, C.K., Gelber, R.D. i cols. *Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: A randomized trial*. JAMA 2002; 288: 189-198.
8. Saada, M., Le Chenadec, J., Berrebi, A. i cols. *Pregnancy and progression to AIDS: Results of the French prospective cohorts. SEROGEST and SEROCO Study Groups*. AIDS 2000; 14: 2355-2360.
9. Burns, D.N., Landesman, S., Minkoff, H. i cols. *The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type 1 infection: Antepartum and postpartum changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load*. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 355-359.
10. Weisser, M., Rudin, C., Battegay, M. i cols. *Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large swiss cohort studies*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1998; 17: 404-410.
11. Deschamps, M.M., Pape, J.W., Desvarieux, M. i cols. *A prospective study of HIV-seropositive asymptomatic women of childbearing age in a developing country*. J Acquir Immune Defic Syndr 1993; 6: 446-451.
12. Kumar, R.M., Uduman, S.A., Khurana, A.K. *Impact of pregnancy on maternal AIDS*. J Reprod Med 1997; 42: 429-434.

13. Brocklehurst, P., French, R. *The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: A systematic review of the literature and meta-analysis.* Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 836-848.
14. Buccheri, A., Luchini, L., Rancilio, L. i cols. *Pregnancy outcome among HIV positive and negative intravenous drug users.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997; 72: 169-174.
15. Leroy, V., Ladner, J., Nyiraziraje, M. i cols. *Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994.* Pregnancy and HIV Study Group. AIDS 1998; 12: 643-650.
16. Embree, J.E., Braddick, M., Datta, P. i cols. *Lack of correlation for maternal human immunodeficiency virus infection with neonatal malformations.* Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 700-704.
17. Lambert, J.S., Watts, D.H., Mofenson, L. i cols. *Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine.* Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team. AIDS 2000; 14: 1389-1399.
18. Sperling, R.S., Shapiro, D.E., Mcsherry, G.D. i cols. *Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study.* AIDS 1998; 12: 1805-1813.
19. Mandelbrot, L., Landreau-Mascaro, A., Rekecewicz, C. i cols. *Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1.* JAMA 2001; 285: 2083-2093.
20. Cooper, E.R., Charurat, M., Mofenson, L. i cols. *Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission.* J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 29: 484-494.
21. The International Perinatal HIV Group. *Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: A meta-analysis from fifteen prospective cohort studies.* N Engl J Med 1999; 340: 977-987.
22. The European Mode of Delivery Collaboration. *Elective cesarean section versus vaginal delivery in preventing vertical HIV-1 transmission: A randomized clinical trial.* Lancet 1999; 353: 1035-1039.
23. Watts, D.H., Lambert, J.S., Stiehm, E.R. i cols. *Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus-infected women with CD4 lymphocyte counts of  $\leq 500/\mu\text{L}$ .* Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 100-107.

24. Read, J.S., Tuomala, R., Kpamegan, E. i cols. *Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: The women and infants transmission study.* J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 26: 236-245.
25. Rodríguez, E.J., Spann, C., Jamieson, D. i cols. *Postoperative morbidity associated with cesarean delivery among human immunodeficiency virus-seropositive women.* Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1108-1111).
26. Watson, W.J., Stevens, T.P., Weinberg, G.A. *Profound anaemia in a newborn in a newborn infant of a mother receiving antiretroviral therapy (letter).* Paediatr Infect Dis J 1999; 17: 435.
27. Hanson, I.C., Antonelli, A., Sperling, R.S. i cols. *Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine.* J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999; 20: 463-467.
28. Culnane, M., Fowler, M.G., Lee, S.S. i cols. *Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected children born to HIV-infected women.* JAMA 1999; 3: 151-157.
29. Safety and toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy. <http://www.hivatis.org>
30. Mofenson, L. *Perinatal exposure to zidovudine: Benefits and risks.* N Engl J Med 2000; 343: 803-805.
31. Brinkman, K. ter Hofstede, H.J., Burger, D.M. i cols. *Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: Mitochondrial toxicity as common pathway.* AIDS 1998; 12: 1735-1744.
32. Blanche, S., Tardieu, M., Rustin, P. i cols. *Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues.* Lancet 1999; 354: 1084-1089.
33. *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 2000; 25: 261-268.
34. Edwards, S., Larbalestier, N., Hay, P. i cols. *Experience of nevirapine use in a London cohort of HIV-infected pregnant women.* 7a European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-Infection. Lisboa 1999; Abstract 757.
35. Coll, P., Avila, M., Ruda, A. i cols. *Safety and efficacy of ZDV+3TC+nevirapine in HIV infected pregnant women.* A: Programs and abstracts of the 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, Argentina, 2001; Abstract 761.2.

36. Safety and toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy - Updated 2002.
37. *Public Health Service Task Force Recommendations for the 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.* MMWR 2002.
38. Watts, D.H. *Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy.* N Engl J Med 2002; 346: 1879-1891.
39. Lorenzi, P., Spicher, V.M., Laubereau, B. i cols. *Antiretroviral therapies in pregnancy: Maternal, fetal and neonatal effects.* AIDS 1998; 12: F241-F247.
40. Connor, E.M., Sperling, R.S., Gelber, R. i cols. *Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment.* N Engl J Med 1994; 331: 1173-1180.
41. *Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy: European Collaborative Study, Swiss Mother and Child HIV Cohort Study.* AIDS 2000; 14: 2913-2920.
42. *Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: Recommendations for the european setting. The Euroguidelines group for HIV resistance.* AIDS 2001; 15: 309-320.
43. Ioannidis, J.P., Abrams, E.J., Ammann, A. i cols. *Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml.* J Infect Dis 2001; 183: 539-545.
44. Iribarren, J.A., Rams, J.T., Guerra, L. i cols. *Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada.* Rev Esp Enferm Infecc Microbiol Clín 2001; 19.
45. Mandelbrot, L., Mayaux, M.J., Bongain, A. i cols. *Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: The French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group.* Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 661-667.
46. *2002 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Person with Human Immunodeficiency Virus.* MMWR 2001.

## ADRECES D'INTERÈS A INTERNET

---

- <http://www.who.int/>  
(Organització Mundial de la Salut)
- <http://193.146.50.130/bienve.htm>  
(Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III)