



# Guía clínica para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe



2010



Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

“Guía clínica para la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe”.

Washington, D.C.: OPS © 2009

(OPS/FCH/HI/06-09.E)

ISBN: 978-92-75-32991-7

I. Título II. Serie

1 Sífilis Congénita

2 Enfermedades de Transmisión Sexual

3 Transmisión Vertical de Enfermedad

4 Relaciones Madre-Hijo

5 Infecciones por VIH

6 Región del Caribe

7 América Latina

NLM WC161

*<http://www.paho.org/iniciativadeeliminacion>*

Sitio CLAP/SMR: *<http://www.clap.ops-oms.org>*

BVS Mujer, Materna y Perinatal: *<http://perinatal.bvsalud.org/>*

Centro Latinoamericano de Perinatología / Salud de la Mujer y Reproductiva - CLAP/SMR

Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud - OPS/OMS

Casilla de correo 627, 11000 Montevideo, Uruguay

Teléfono: +598 2 487 2929, Fax: +598 2 487 2593

[postmaster@clap.ops-oms.org](mailto:postmaster@clap.ops-oms.org)

“GUÍA CLÍNICA PARA LA ELIMINACIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNOINFANTIL DEL VIH Y DE LA SÍFILIS CONGÉNITA EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE”.

Publicación Científica CLAP/SMR 1570

2010

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse al Equipo de VIH/ITS Washington, DC, Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2009

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

Las opiniones expresadas en este documento son responsabilidad exclusiva de los autores. El secretariado y los consultores participantes han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurarse que las indicaciones y las dosis que figuran en este documento sean correctas y, generalmente, recomendadas por las autoridades sanitarias y la literatura médica.

No obstante, se sugiere a los lectores que consulten las recomendaciones y las informaciones que periódicamente proporcionan las autoridades y los fabricantes de los productos.

### **Editores**

Raúl González Montero, OPS  
Suzanne Jacob Serruya, CLAP/SMR/OPS

### **Coordinadores**

Ricardo Fescina, CLAP/SMR/OPS  
Gottfried Hirnschall, OPS

Grupo de Expertos de Latino América y el Caribe para la adaptación de las Guías Regionales (GELAC)  
(por orden alfabético)

Dulce Almonte,	REDOVIH/REDLAT, República Dominicana
Mónica Alonso,	OPS
Tania Corpeño Olivas,	MINSA, Nicaragua
Bremen De Mucio,	CLAP/SMR/OPS
Hernando Estrada,	Heres Salud I.P.S., Colombia
Carlos Falistocco,	Asesor Medico, Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus Humanos, Argentina
Odalys García,	Secretaría de Salud, Honduras
June Holdip,	CFNI/OPS/WHO

Yira Ibarra,	Jefe del Programa Nacional de VIH/SIDA, Panamá
Noreen Jack,	PHCO/OPS
Andre Jolicoeur,	UNICEF
Oswaldo Lorenzo,	DIGECITSS, República Dominicana
Denis Padgett,	IHSS/UNAH, Honduras
Omar Sued,	OPS
Mauro Texeira,	GCTH, Brasil
Victor Vallejo Sandoval,	COPRECOS, Perú
Patricia Vasquez,	Hospital San Juan de Dios, Comité Asesor CONASIDA, Chile
Ana Visconti,	Ministerio de Salud Pública, Uruguay

Agradecemos al Dr. Jorge Lattner, médico infectólogo del Hospital Fernández, Argentina, la revisión inicial de este manuscrito y al Dr. Bilali Camara por la coordinación inicial de este documento.

En mayo del 2009 se realizó una actualización de toda la información contenida en la guía y se integró la prevención de la sífilis congénita como una estrategia conjunta. Este trabajo fue desarrollado por:

José Ramón Espinoza,	UNICEF
Bertha Gómez,	OPS
Raúl González Montero,	OPS
Noreen Jack,	PHCO/OPS
Cecilia Sánchez Bodas,	TACRO/UNICEF
Suzanne Jacob Serruya,	CLAP/SMR/OPS
Omar Sued,	OPS

# ÍNDICE

Siglas y Abreviaturas .....	7
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
1.1. Epidemiología y antecedentes .....	9
1.2. Objetivos de la Guía Clínica .....	14
1.3. Meta, indicadores y objetivos programáticos de la Iniciativa de eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe .....	15
<b>2. DEFINICIONES OPERACIONALES .....</b>	<b>16</b>
<b>3. INTERVENCIONES PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA INFECCIÓN POR VIH Y DE LA SÍFILIS..</b>	<b>20</b>
3.1. Sistema Informático Perinatal .....	20
3.2. Prevención primaria en mujeres embarazadas y no embarazadas .....	22
3.3. Prevención de embarazos no deseados .....	22
3.4. Consejería preconcepcional en mujeres con VIH. ....	23
<b>4. DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>25</b>
4.1. Diagnóstico de la sífilis materna.....	25
4.1.1. Diagnóstico clínico.....	27
4.1.2. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la sífilis .....	27
4.2. Diagnóstico de la sífilis congénita.....	30
4.2.1. Diagnóstico clínico.....	30
4.2.2. Diagnóstico serológico .....	32
4.3. Diagnóstico de la infección por VIH en la madre.....	32
4.3.1. Diagnóstico clínico.....	33
4.3.2. Diagnóstico serológico .....	33
4.4. Diagnóstico de la infección por VIH en los niños .....	34
4.4.1. Reacción en cadena de la polimerasa para la detección de ADN viral. ....	35
4.4.2. Detección de ARN viral .....	36
<b>5. MANEJO CLÍNICO.....</b>	<b>37</b>
5.1. Sífilis .....	37
5.1.1. Tratamiento de la sífilis materna.....	37
5.1.2. Tratamiento de los niños con sífilis congénita.....	49
5.2. Infección por VIH .....	40
5.2.1. Evaluación clínica e inmunológica de las mujeres embarazadas con VIH: indicación de inicio de TARV.....	40
5.2.2. Mujeres que quedan embarazadas mientras reciben TARV .....	43
5.2.3. Profilaxis antirretroviral para la PTMI. ....	45
a) Mujer con VIH y sin TARV y sin indicación de recibirlo que consulta en etapas tempranas de su embarazo .....	46
b) Mujeres con VIH y sin tratamiento que se presentan durante las etapas finales del embarazo y el trabajo de parto .....	47
c) Recién nacido de madre con VIH que no recibió ninguna pauta de profilaxis para la PTMI .....	48
5.2.4. Tipo de parto e indicación de cesárea .....	49
5.2.5. Recomendaciones sobre la alimentación del recién nacido .....	51
5.2.6. Seguridad de los ARV en las mujeres embarazadas y en los niños.....	52
5.2.6.1 Seguridad de los antirretrovirales en el tratamiento de las embarazadas.....	53
a) Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos .....	53

b) Inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa inversa.....	54
c) Inhibidores de la proteasa.....	56
d) Efectos a largo plazo de la exposición intrauterina del niño a los ARVs.....	57
5.2.6.2 Seguridad de los antirretrovirales usados como profilaxis para la prevención de la infección por el VIH en los recién nacidos.....	58
5.2.7. Resistencia a los fármacos después de la PTMI del VIH.....	58
a) Vigilancia de la resistencia.....	60
b) Implicaciones de la resistencia.....	61
<b>6. SEGUIMIENTO DEL NIÑO.....</b>	<b>62</b>
6.1 Inmunizaciones sistemáticas en los primeros meses de la vida del niño expuesto a VIH.....	64
6.1.2 Vacunación con BCG.....	65
6.2 Cronograma de seguimiento.....	66
<b>7. CONSIDERACIONES ESPECIALES.....</b>	<b>71</b>
7.1. Embarazadas con VIH y tuberculosis activa.....	71
7.2. Embarazada con VIH y hepatitis.....	72
7.3. Embarazadas con VIH y anemia.....	73
7.4. Tratamiento de las embarazadas usuarias de drogas inyectables.....	73
7.5. Mujeres con primoinfección por el VIH durante el embarazo.....	75
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>77</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>89</b>

# SIGLAS Y ABREVIATURAS

A3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AFASS	Asequible, Factible, Aceptable, Sostenible y Segura. Acrónimo utilizado por OMS para describir en qué circunstancias puede recomendarse la sustitución de lactancia materna por fórmula láctea.
ALC	América Latina y el Caribe
APN	Atención prenatal
ARV	Antirretroviral
ARN	Ácido ribonucleico
ATV/r	Atazanavir / ritonavir
AVAD	Años de vida ajustados por discapacidad
AZT	Azidotimidina (zidovudina)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLAP/SMR	Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva
CVP	Carga viral plasmática
D4T	Estavudina
ddl	Didanosina
du-NVP	Dosis única de nevirapina
EFV	Efavirenz
ELISA	Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay (Ensayo inmunoenzimático ligado a enzimas)
ESC	Eliminación de la sífilis congénita
fAPV/r	Fosamprenavir / ritonavir
FTA-Abs	Absorción de anticuerpos treponémicos por fluorescencia
FTC	Emtricitabina
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
IgE	Inmunoglobulina E
IgM	Inmunoglobulina M
IDV	Indinavir
INNTI	Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
INTI	Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos
IP	Inhibidor de la proteasa
ITS	Infección de transmisión sexual
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LPV/r	Lopinavir / ritonavir
MHA-TP	Estudio de microhemaglutinación de anticuerpos frente a <i>Treponema pallidum</i>
NFV	Nelfinavir
NV	Nacidos vivos
NVP	Nevirapina
ODM	Objetivos de Desarrollo del Milenio
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud



PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PESC	Programa de eliminación de la sífilis congénita
PTMI	Prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH
RIF	Rifampicina
RPR	Reaginina plasmática rápida
SC	Sífilis congénita
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SMI	Salud maternoinfantil
SNA	Salud del niño y del adolescente
SSR	Salud sexual y reproductiva
SUG	Síndrome de úlcera genital
SQV/r	Saquinavir / ritonavir
TARV	Tratamiento antirretroviral combinado de alta eficacia
TB	Tuberculosis
TDF	Tenofovir
TMI	Transmisión maternoinfantil
TPHA	Treponema pallidum haemagglutination assay
TP-PA	Treponema pallidum particle agglutination
TSO	Terapia de sustitución de los opiáceos
TV	Transmisión vertical
UI	Unidades internacionales
USR	Unheated serum reagin
UNGASS	Período extraordinario de sesiones de la Asamblea General de las Naciones Unidas
UNICEF	United Nations Children's Fund (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia)
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Epidemiología y antecedentes

La pandemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representa una de las crisis de salud más graves que enfrenta el mundo. Desde el inicio de la epidemia, han fallecido por sida más de 25 millones de personas. Se calcula que en diciembre 2008 vivían con el virus 33,4 millones de personas, correspondiendo a América Latina y el Caribe casi dos millones de personas<sup>(1)</sup>.

La infección por VIH origina un importante aumento de enfermos en ALC<sup>(2)</sup>. El Caribe es la segunda subregión del mundo más afectada por el VIH, tras África, con una prevalencia de infección del 0,1 al 2,2%<sup>(3,4,5)</sup>. En América Latina la prevalencia media de infección por VIH es 0,5%<sup>(6)</sup>. Durante el 2008 se produjeron más de 11 millones de nacimientos en la región, sólo el 54% de las gestantes se sometieron a la prueba de VIH, con una gran disparidad entre los diferentes países de la región. En 2007, la profilaxis con ARV para la TMI en gestantes infectadas con VIH fue del 54%<sup>(7)</sup>.

Las mujeres y los niños sufren una carga importante de enfermedad y en muchos lugares continúan representando el grupo con mayores índices de nuevas infecciones, de enfermedades relacionadas y de mortalidad causada por el VIH. Las estimaciones del año 2007 indicaban que en la región vivían 55.000 niños menores de 15 años con VIH<sup>(8)</sup>, de los cuales 6.000 fallecieron ese año por el VIH<sup>(9)</sup>. La mayoría de estos niños contrajeron la infección por TMI, que se puede producir durante el embarazo, el parto o la lactancia materna. Sin lactancia materna, el riesgo de transmisión es del 15 al 30% y asciende hasta el 20 a 45%, si el niño es amamantado por una mujer con el VIH<sup>(10)</sup>. El uso de profilaxis antirretroviral administrada a la mujer durante el embarazo y el parto, y al niño en las primeras semanas de vida, las intervenciones obstétricas, como el nacimiento por cesárea programada (antes del inicio del trabajo de parto y de la ruptura de membranas) y la supresión completa de la lactancia han permitido reducir este riesgo a cifras inferiores al 2%.

La sífilis sigue siendo un grave problema de salud pública, se calcula que cada año hay más de 12 millones de nuevas infecciones por *Treponema pallidum*, de las cuales más de 2 millones se producen en mujeres embarazadas. Debe mencionarse que ALC tiene una tasa de sífilis materna más alta que cualquier otra región, estimada por la OMS entre 1997 y 2003 en 3,9%. Con dicha tasa se calcula que puede haber aproximadamente 459.108 casos de sífilis gestacional en la Región de las Américas

(exceptuando EE.UU. y Canadá), originando cada año de 164,222 a 344,331 casos de sífilis congénita (SC)<sup>(11)</sup>. En la mayor parte de estos casos, la infección es transmitida al feto, en general entre las semanas 16 y 28 de embarazo y conlleva un pronóstico fatal en el 30-50% de casos<sup>(12,13)</sup>. La prevalencia de sífilis materna varía bastante entre los países de la región. Por ejemplo, durante 2005-2006, era del 1,4% en Argentina, del 5,75% en Haití<sup>(14)</sup> y del 5% en Bolivia<sup>(15)</sup>.

Ante el progresivo incremento de la prevalencia de la sífilis congénita y la aparente falta de conciencia de este hecho por parte de los profesionales y de la comunidad en su conjunto, en 1994, la “XXIV Conferencia Sanitaria Panamericana” hizo un llamamiento a la eliminación de la sífilis congénita (ESC) como problema de salud pública en las Américas, lo que culminó en 1995 con la formulación del “*Plan de Acción para la Eliminación de la Sífilis Congénita*” durante 116ª Reunión del Comité Ejecutivo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)<sup>(16)</sup>. En este documento se establecieron las definiciones de sífilis congénita (SC) y de eliminación como problema de salud pública, como así también las estrategias y métodos para lograr los objetivos.

En el año 2004 la OPS incluyó a la ESC en su plan de trabajo 2004-2005 y convocó una consulta técnica para identificar las recomendaciones necesarias para operacionalizar esta iniciativa; las recomendaciones se compilan en el documento “*Eliminación de la Sífilis Congénita en América Latina y el Caribe. Marco de Referencia para su Implementación*”<sup>(17)</sup>.

Estas políticas se encuentran reforzadas por las resoluciones de la 59a Asamblea Mundial de la Salud realizada en mayo del 2006, donde se reconoció la importancia del control de las ITS y sus complicaciones, incluyendo las intervenciones posibles para el control de la SC<sup>(18)</sup>. En esta Asamblea se aprobó una estrategia para la prevención y el control de las ITS que vincula los esfuerzos de prevención y control, con la planificación familiar, la salud materna y la prevención y atención del VIH, contemplando intervenciones integrales, en especial para jóvenes, con información completa, capacitación en aptitudes para la vida, educación y atención. Esta estrategia se publicó con el nombre de “*Estrategia Mundial de Prevención y Control de las Infecciones de Transmisión Sexual 2006–2015*”<sup>(19)</sup>.

Recientemente la OMS ha publicado otro documento donde se proporcionan los fundamentos y las estrategias nacionales e internacionales para la ESC titulado “*Eliminación mundial de la sífilis congénita: fundamentos y estrategia para la acción*”<sup>(20)</sup>. La estrategia sigue cuatro lineamientos que deben adaptarse a la realidad del país y que deben ser integrados en forma horizontal con los sistemas de SMI y que incluyen: a) asegurar el compromiso político y la visibilidad del problema;

b) mejorar el acceso a un servicio de salud maternoinfantil de calidad; c) tamizar a todas las mujeres embarazadas y tratar a todas las afectadas y d) establecer sistemas de vigilancia epidemiológica, monitoreo y evaluación. La comparación de esta estrategia con varios programas nacionales evidenció las barreras más frecuentes y la necesidad de trabajar con los gobiernos para mejorar el acceso de las mujeres a los estudios serológicos, desarrollar recomendaciones o guías técnicas nacionales específicas y mejorar los sistemas de vigilancia, a fin de lograr la ESC<sup>(21)</sup>.

En los últimos años se ha visto una movilización política y social sin precedentes en respuesta a la pandemia por VIH, con nuevas oportunidades de financiamiento y un enfoque de salud pública, que incluye los programas de prevención de la transmisión de madre a hijo o maternoinfantil (PTMI). Estos programas han demostrado ser factibles y costo-efectivos, incluso en la mayoría de los países de ingresos medios y bajos que no han alcanzado los objetivos adoptados por la Sesión Especial sobre el VIH/SIDA (UNGASS) de la Asamblea General de las Naciones Unidas en junio de 2001 (que incluye la reducción de la tasa de lactantes infectados por VIH en un 50% para el 2010).

La OMS, junto con otras agencias copatrocinadoras de ONUSIDA, promueve en un documento publicado en el 2003 una estrategia global<sup>(22)</sup> de PTMI basada en cuatro pilares:

*a) Prevención primaria de la infección por VIH*

*Evitar la infección de VIH en mujeres contribuirá considerablemente a la prevención de transmisión de VIH a lactantes y niños. Los programas de prevención de VIH tienen por ello que dirigirse a las mujeres en riesgo y a sus parejas, con especial atención a las jóvenes;*

*b) Prevención de embarazos no deseados*

*Las mujeres con conocimiento de su estado de seropositividad frente al VIH deben recibir cuidados esenciales y servicios de apoyo, incluyendo planificación familiar y otros servicios de salud reproductiva, de modo que puedan tomar decisiones adecuadas;*

*c) Prevención de la transmisión maternoinfantil de VIH*

*Se ha identificado un paquete de intervenciones específicas para prevenir la transmisión de VIH de una madre infectada a su hijo. Se incluyen el empleo de fármacos antirretrovirales, elección del tipo de parto más seguro y asesoramiento para la alimentación del niño;*

*d) Cuidado, tratamiento, y apoyo a mujeres que viven con VIH, sus hijos y familias.*

El refuerzo de la asociación entre programas para prevenir la TMI del VIH, el cuidado y servicios de apoyo a mujeres infectadas por VIH y sus hijos y familias asegurará que las mujeres puedan acceder a los servicios que necesitan. De igual manera, la mejora en la supervivencia y en la calidad de vida de la madre beneficiará al niño.

**Las intervenciones para la eliminación de VIH y sífilis se dirigen a la misma población de mujeres en edad fértil y a sus parejas, así como a todas las mujeres embarazadas. Por consiguiente pueden integrarse ambas estrategias para la prevención primaria tanto del VIH como de la sífilis. Además, de la integración de las pruebas de detección en la atención prenatal y tratamiento inmediato de la sífilis, se deberá proveer de servicios de referencia oportuna a centros de profilaxis y tratamiento antirretroviral.**

A pesar de la gran heterogeneidad de los servicios de salud que se observa en la Región, ALC ha experimentado una mejora en la mayoría de los indicadores de calidad de atención materna. Las intervenciones antenatales contribuyen no solo a disminuir el riesgo de TMI de varias infecciones, sino también a reducir la mortalidad materna, contribuyendo a la mejora en el conjunto de marcadores, aumentando la esperanza de vida de la mujer y un avance en la salud del conjunto de la población.

El porcentaje de mujeres que reciben al menos cuatro visitas antenatales ha aumentado en forma paulatina en la Región, superando el 50% en varios países. El porcentaje de partos atendidos por personal cualificado ha aumentado en los últimos años llegando hasta un 88.5% en el 2008<sup>1</sup>. La tasa de mortalidad materna descendió de 180 a 89.2 casos/100.000 partos entre 1990 y 2007<sup>2,3</sup>, aunque con grandes diferencias entre los países de la Región (en Haití la tasa fue de 630 defunciones por 100.000 NV, mientras que Chile notificó una tasa del 18,1/100.000). Estas diferencias son en general producto de la inequidad: el 20% más pobre concentra el 50% de las defunciones maternas, en comparación con un 5% de esas defunciones en el 20% más rico. Existe asimismo un desequilibrio en la distribución de los recursos humanos, con una falta de disponibilidad de médicos y personal calificado para atender partos de los más vulnerables desde el punto de vista socioeconómico.

OPS/OMS y UNICEF han propuesto la *“Iniciativa para la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe”*, asumiendo que la integración de ambas acciones mejorará los resultados de un enfoque separado para cada una de ellas. El marco conceptual de la Iniciativa

---

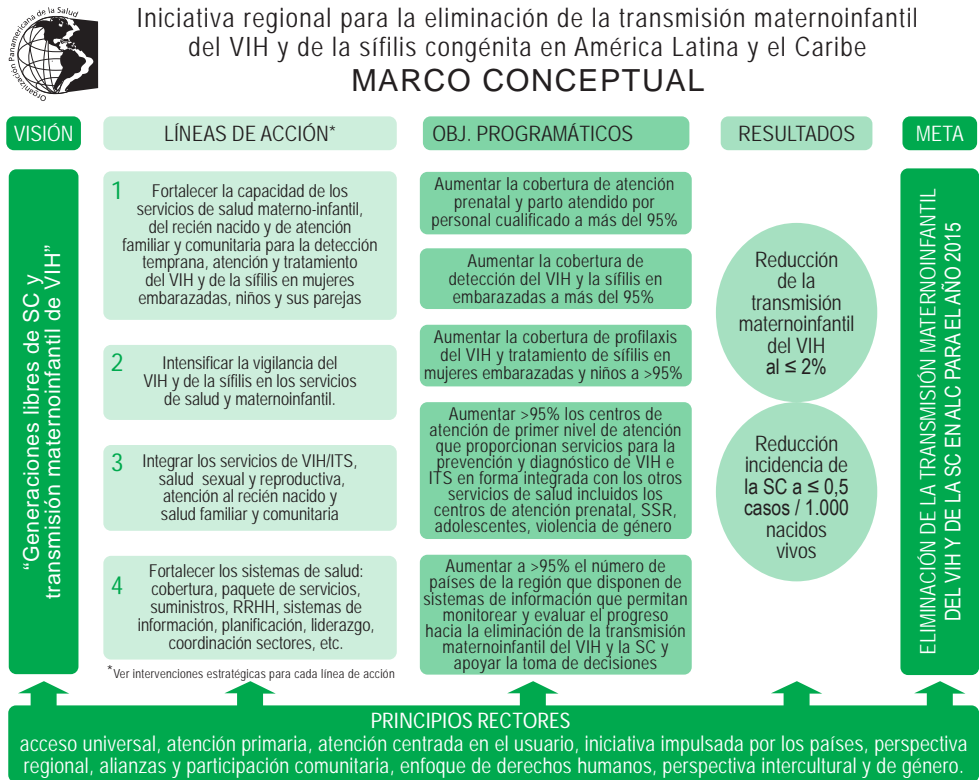
1 Proportion of births attended by a skilled health worker. 2008 Updates. WHO Factsheet.

2 Maternal Mortality in 2005. Estimates Developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. 2007

3 Situación de Salud en las Américas 2008, indicadores básicos.

se recoge en el documento: *Iniciativa regional para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe. OPS. Setiembre de 2009*<sup>(184)</sup>. Las líneas maestras pueden verse en la figura 1

Figura 1.



La "Iniciativa de Eliminación" busca la integración de la asistencia prenatal con la prevención de la transmisión de VIH y sífilis congénita y otras infecciones de TV, mejorando el acceso a los servicios de SSR, la oferta sistemática de consejería y realización de pruebas de detección de VIH y sífilis a todas las embarazadas, el uso de TARV para prevenir TMI a todas las mujeres con VIH, administración de profilaxis con ARV al niño durante las primeras semanas de vida, tratamiento temprano y adecuado de embarazadas identificadas con sífilis durante el embarazo y provisión de asesoramiento y apoyo en la nutrición del niño, recomendando la sustitución de la lactancia materna por alimentación con fórmula láctea cuando se den las condiciones AFASS.

## 1.2. Objetivos de la guía clínica

Este documento proporciona orientación sobre las intervenciones para la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe y pretende servir a los trabajadores de la salud y a los tomadores de decisiones en el campo de la salud pública para integrar la detección y tratamiento de las madres infectadas por sífilis en los tiempos y lugares en los que se detecta la infección por VIH. Debe prestarse una atención especial a las mujeres seronegativas para el VIH, a fin de brindarles servicios de prevención primaria, en especial durante el embarazo y la lactancia, ya que determinados factores biológicos y conductuales pueden aumentar el riesgo de contraer la infección durante estos períodos<sup>(23,24)</sup>.

Los principales objetivos de la guía son:

- Extender la cobertura y lograr la utilización más frecuente y precoz de los servicios existentes para la atención del embarazo a fin de mejorar la calidad y el acceso a la atención prenatal, del parto, del posparto y a los servicios de asesoramiento nutricional para la madre, y de soporte nutricional para el niño;
- Conseguir un manejo integrado para la prevención de la transmisión del VIH y la sífilis congénita estandarizando el tratamiento;
- Promover un uso racional de pruebas, medicamentos e intervenciones encaminadas a la prevención de la sífilis congénita y la transmisión del VIH.

### **1.3. Meta, indicadores y objetivos programáticos de la *Iniciativa de eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe***

#### **Meta:**

- Eliminar la sífilis congénita y la transmisión maternoinfantil del VIH en las Américas para el año 2015.

#### **Indicadores de resultados<sup>4</sup>:**

- Reducción de la transmisión maternoinfantil del VIH al 2% o menos;
- Reducción de la incidencia de la sífilis congénita a un valor igual o menor a 0,5 casos por 1.000 nacidos vivos (incluyendo los mortinatos).

#### **Objetivos programáticos:**

- Aumentar la cobertura de atención prenatal y parto atendido por personal cualificado a más del 95%;
- Aumentar la cobertura de detección de sífilis y el VIH en embarazadas a más del 95%;
- Aumentar la cobertura de profilaxis del VIH y tratamiento de sífilis en mujeres embarazadas y niños a más del 95%;
- Aumentar >95% los centros de atención de primer nivel de atención que proporcionan servicios para la prevención y diagnóstico de VIH e ITS en forma integrada con los otros servicios de salud incluidos los centros de atención prenatal, SSR, servicios para adolescentes, violencia de género;
- Aumentar a >95% el número de países de la región que disponen de sistemas de información que permitan monitorear y evaluar el progreso hacia la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y la SC y apoyar la toma de decisiones.

La implementación exitosa de la Iniciativa de eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis congénita contribuirá a los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) de las Naciones Unidas, reduciendo la mortalidad de niños (ODM4), mejorando la salud materna (ODM5) y combatiendo el VIH/sida, (ODM6).

---

4 Los países del Caribe consideran un tercer indicador de resultado: la incidencia VIH de transmisión maternoinfantil se reduce a 0,3 casos o menos por 1.000 nacidos vivos.



## 2. DEFINICIONES OPERACIONALES

### *Adherencia al tratamiento*

Implica la toma de todos los medicamentos prescritos en las dosis e intervalos indicados por el profesional de salud.

### *Atención prenatal*

Atención de la mujer embarazada en forma interdisciplinaria, basada en la evidencia, con una visión humanizada de la mujer y su familia, de acceso universal y que asegure la atención precoz (primera consulta antes de la semana 12 de embarazo), periódica (4-5 visitas), completa (que se realicen los controles esenciales), integral y que **promueva la inclusión de la pareja sexual de forma regular en las consultas.**

La atención prenatal básica, integral y de calidad es una estrategia clave que contribuye a la reducción de la morbilidad y la mortalidad materna y del recién nacido y el acceso a ella debe ser considerada un derecho de todas las mujeres embarazadas. Diversos estudios han demostrado que cinco visitas, con la primera de ellas antes de las 12 semanas, son suficientes para proporcionar una atención de calidad, si en cada una de ellas se llevan a cabo los controles esenciales propuestos<sup>(25,26)</sup>.

### *Carga viral plasmática*

Detección y cuantificación de ARN viral en plasma. Suele expresarse en número de copias/ml.

### *Coinfección*

Implica la presencia de otra infección relevante en una persona con VIH, habitualmente el término se refiere a tuberculosis, sífilis o hepatitis crónicas virales. Existe un conjunto de infecciones de transmisión perinatal; para más información consultar el manual del CLAP/SMR sobre **infecciones perinatales transmitidas por la madre a su hijo**<sup>(185)</sup>.

### *Diagnóstico serológico*

Establecimiento del diagnóstico de una infección por la presencia de anticuerpos específicos en el plasma.

### ***Diagnóstico serológico de sífilis materna***

Por criterios serológicos, se consideran positivos todos los resultados reactivos, independientemente de la titulación y de si se utilizó una prueba treponémica (prueba rápida o FTA-Abs) o una prueba no treponémica (VDRL o RPR).

Desde el punto de vista programático y epidemiológico se considerarán todas las serologías positivas como diagnósticos de presunción (o posibles diagnósticos) a fin de asegurar el tratamiento precoz.

### ***Diagnóstico virológico***

Establecimiento del diagnóstico de una infección por la presencia de parte o la totalidad de un virus en el plasma, en las células de sangre periférica o en otras muestras. Con respecto al VIH las técnicas más utilizadas son:

- o PCR-ADN, que detecta el genoma del virus transcrito a ADN e incorporado al genoma de las células mononucleares;
- o Carga viral-ARN, que detecta y cuantifica partículas virales;
- o Cultivo viral: Cultivo del virus en líneas celulares;
- o Detección del antígeno p24, que detecta dicho antígeno en el plasma.

### ***Eliminación***

Se considera eliminación a la reducción de la transmisión maternoinfantil del VIH al 2% o menos y a la reducción de la incidencia de la sífilis congénita (incluidos mortinatos) a 0,5 casos o menos por 1000 nacimientos.

### ***Fármacos antirretrovirales***

Son los fármacos específicamente diseñados para inhibir la replicación del VIH en el organismo humano.

### ***Fórmula láctea***

Preparados obtenidos fundamentalmente a partir de leche de vaca manipulados para aproximarse a la composición en nutrientes y oligoelementos a la leche humana. Se utilizan para nutrir al recién nacido cuando la lactancia materna no es posible o está contraindicada.

### ***Parejas serodiscordantes***

Aquellas parejas en las que un miembro es VIH(+) y el otro es VIH(-).

### ***Primoinfección o infección aguda***

En adultos se denomina primoinfección al período que va desde la entrada del microorganismo infectante en el organismo humano hasta la seroconversión completa. En el caso de la infección por el VIH es de especial relevancia pues es un período con una replicación viral muy elevada y como consecuencia de máxima posibilidad de transmisión.

### ***Resistencia a fármacos antirretrovirales***

Implica la pérdida de efectividad de un fármaco antirretroviral, generalmente secundaria a una o más mutaciones en el genoma viral.

### ***Recuento de linfocitos CD4***

Expresa el número de linfocitos con el marcador CD4 en su superficie/ml. Se utiliza para evaluar la situación inmunológica de una persona.

### ***Sífilis materna o gestacional***

Cualquier mujer embarazada, puérpera o con aborto espontáneo reciente que presenta evidencia clínica (por ejemplo: chancro, roséola sífilítica, verrugas planas) o evidencia serológica de sífilis.

### ***Sífilis congénita: cualquiera de las siguientes situaciones***

- o Recién nacido, aborto espontáneo o mortinato de una mujer con sífilis materna que no ha recibido un tratamiento adecuado;
- o Niño con VDRL o RPR con títulos cuatro veces superiores a los maternos (que equivale a dos diluciones, Ej.: mujer 1/4; niño 1/16);
- o Niño con manifestaciones clínicas sugestivas de sífilis congénita y serología positiva independientemente del título;
- o Producto de la gestación o placenta con evidencia de infección por *Treponema pallidum* en el estudio anatomopatológico.

### ***TARV: Tratamiento combinado de alta eficacia para la infección por VIH***

Implica la utilización simultánea de al menos tres ARV. La monoterapia o biterapia no tienen actualmente ninguna justificación en el tratamiento de la infección por VIH.

## VII

El virus de la inmunodeficiencia humana, es un agente infeccioso que ataca al sistema inmunológico, principalmente a los glóbulos blancos (linfocitos T) y es el causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

### **Valor y grado en la fuerza de una recomendación basada en la evidencia científica**

Las recomendaciones que se hacen en este documento se basan en la evidencia obtenida mediante estudios clínicos controlados y aleatorizados, y para los aspectos no relacionados con tratamientos en estudios científicos de alta calidad, en datos de cohortes observacionales y cuando no hay evidencia o cuando esta es insuficiente, en la opinión de expertos. El valor de las recomendaciones se resume en el siguiente cuadro:

**Cuadro 1.**

Valor y grado en la fuerza de una recomendación basada en la evidencia científica

Valor de la recomendación	Grado de las pruebas para guiar las recomendaciones
A. Recomendado: debería seguirse;	I. Al menos un estudio controlado y aleatorizado con criterios de valoración clínicos, de laboratorio o programáticos;
B. A tener en cuenta: aplicable en la mayoría de las situaciones;	II. Al menos un estudio de gran calidad o varios estudios suficientes con criterios de valoración clínicos, de laboratorio o programáticos;
C. Optativo	III. Datos de cohortes observacionales; uno o más estudios de casos y controles, o analíticos, realizados de manera adecuada. Valorar casos y controles;
	IV. Opinión de los expertos basada en la evaluación de otras pruebas.

Fuente: Adaptado de “*The British HIV Association (BHIVA) treatment guidelines for 2005*”<sup>(27)</sup>; Developing an evidence-based guide to community preventive services – methods<sup>(28)</sup>; WHO Evidence Network<sup>(29)</sup>; EBM guidelines: evidence-based medicine<sup>(30)</sup>.

# 3. INTERVENCIONES PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA INFECCIÓN POR VIH Y DE LA SÍFILIS

## 3.1. Sistema Informático Perinatal

La Historia Clínica Perinatal constituye la fuente de datos más valiosa con que cuenta el equipo de salud, ya sea para conocer las características de la población usuaria, evaluar los resultados de la atención brindada, identificar los problemas prioritarios y realizar un sinnúmero de investigaciones operativas. Para que este propósito se pueda lograr, es indispensable que existan mecanismos que faciliten el rápido almacenamiento y aprovechamiento de los datos y que sean factibles de ser utilizados por los propios proveedores de salud.

El CLAP/SMR-OPS/OMS como respuesta a esta necesidad, ha elaborado la propuesta de Sistema Informático Perinatal (SIP), que contempla todos los aspectos mencionados anteriormente. Está constituido por la Historia Clínica Perinatal (HCP), el Carné Perinatal (CP) y el Sistema Computarizado con programas para el procesamiento de la información.

La HCP cumple con la finalidad de reunir en una sola hoja una serie de datos de consenso universal que resumen, a modo de hoja de ruta, la información mínima indispensable para la adecuada atención de mujer gestante y el recién nacido. Es de uso sencillo y de bajo costo.

La hoja está constituida por una serie de sectores que contienen la documentación referida a acontecimientos obstétricos y del recién nacido en el período neonatal inmediato. Se listan preguntas que en su casi totalidad se contestan con respuestas cerradas. La diagramación de la HCP facilita que los datos sean recabados sistemáticamente en el momento oportuno. El manual de instrucciones (Publicación CLAP/SMR; 1563)<sup>(188)</sup> ayuda en todos los casos a uniformizar el registro.

La HCP contiene los datos indispensables para el manejo de la mayoría de los casos de bajo riesgo.

El procesamiento tradicional de datos proporciona estadísticas anuales, que raramente

llegan al propio personal de salud y cuando llegan, frecuentemente la oportunidad en que esto ocurre no responde a las necesidades del proveedor, no beneficiándolo de la “retroalimentación” indispensable para evaluar y mejorar sus acciones de salud. Ante estas dificultades, el Sistema Informático Perinatal dispone de programas de procesamiento de datos, permitiendo que la información pueda ser usada en la propia institución en donde se realizó la atención.

El operador puede ingresar los datos de la HCP, llenando la hoja facsimilar que le presenta el computador; para ello, no se necesita ningún entrenamiento extenso, ni especial. De este modo, el procesamiento y el análisis de los datos puede ser realizado en la propia Institución y el personal de salud puede contar con información en el momento en que se la requiere, facilitando la evaluación de la asistencia y la toma de decisiones.

El procesamiento de los datos tiene como resultado una serie de documentos que resumen la actividad de la institución en un período dado y pueden ser también elementos de investigación más específica.

Las características salientes del sistema pueden resumirse en los siguientes puntos:

- El procesamiento local de los datos con estos programas fortalece la capacidad de auto-evaluación de la atención perinatal mediante el análisis de datos en la propia institución asistencial;
- Hace tomar conciencia al personal de la importancia de una documentación completa de las acciones y observaciones de salud;
- Facilita la comunicación intra y extra institucional, favorece el cumplimiento de las normas, registra datos de interés legal y facilita la auditoria;
- Sirve de base para la planificación de la atención, al proveer la información necesaria para identificar la población, evaluar la asistencia, categorizar los problemas y realizar investigaciones operativas.

A nivel nacional, las bases de datos pueden ser consolidadas y analizadas para describir la situación de diversos indicadores en el tiempo por áreas geográficas, redes de servicios u otras características poblacionales específicas, convirtiendo al SIP en un instrumento muy útil para la vigilancia de eventos maternos y neonatales y para la evaluación de programas a nivel nacional.

Con el fin de facilitar estos procesos, CLAP/SMR-OPS/OMS ha preparado una guía práctica para el manejo de los programas del Sistema Informático Perinatal en procura de fortalecer las capacidades del personal de las instituciones de atención en el mejor aprovechamiento de la información disponible en: <http://www.clap.ops-oms.org>

## 3.2. Prevención primaria del VIH y sífilis en mujeres embarazadas y no embarazadas

Los esfuerzos para la prevención del VIH y la sífilis congénita son más efectivos si están totalmente integrados en los servicios maternoinfantiles y de planificación familiar existentes. Los servicios de salud maternoinfantil deben ser capaces de implementar intervenciones para prevenir la transmisión de la sífilis y el VIH de la madre al recién nacido<sup>(31)</sup>.

Las prioridades para la prevención primaria en el contexto de la transmisión maternoinfantil del VIH y la sífilis deberían dirigirse especialmente a las siguientes áreas:

- Abogacía para resaltar la relación existente entre actividades de prevención primaria (o la ausencia de ellas) y la ocurrencia de infecciones en recién nacidos;
- Promover la información y educación sobre VIH y sífilis a la población joven y a los hombres. Ofrecer consejería en servicios de planificación familiar, atención prenatal y servicios de atención infantil. Asimismo, asegurar la provisión de condones y la atención de infecciones de transmisión sexual;
- Incrementar el acceso a servicios de consejería y prueba del VIH, así como tamizaje para sífilis, en hombres y mujeres en edad fértil, particularmente durante el embarazo estableciendo mecanismos apropiados de referencia;
- La prevención primaria debería estar también disponible para la población en mayor riesgo, como trabajadoras sexuales, migrantes y poblaciones móviles.

## 3.3. Prevención de embarazos no deseados

La consejería sobre planificación familiar debe estar integrada en todas las fases del tratamiento y cuidado del VIH, incluyendo pre-test y post-test y seguimiento

a largo plazo. Las mujeres con VIH deben recibir consejo para elegir el método anticonceptivo más apropiado para su situación y necesidades, teniendo en cuenta el estadio de la enfermedad y tratamiento, así como su estilo de vida particular y sus deseos personales. Independientemente del método elegido, la información sobre transmisión de VIH y de otras ITS y la protección dual requiere una atención especial durante la consejería de planificación familiar.

Debe promoverse el uso consistente del condón en todas las mujeres con VIH. Los programas deben tener información disponible para orientar a las mujeres con VIH sobre las mejores opciones anticonceptivas a utilizar en combinación con el condón, basándose en la mejor evidencia científica disponible. Esta información debe contener las siguientes recomendaciones:

- Las mujeres en edad fértil con VIH pueden utilizar DIU como método anticonceptivo, que siempre deberá acompañarse con uso de condón;
- No hay restricción en el uso de anticonceptivos hormonales, incluyendo anticonceptivos orales combinados, píldoras que contienen solamente progesterona, anticonceptivos inyectables combinados, parches de acetato de medroxyprogesterona, parches combinados y anillo vaginal. En cualquier caso, deben considerarse las interacciones medicamentosas potenciales.

### 3.4. Consejería preconcepcional en mujeres con VIH

Para mujeres que quieren tener un hijo, la consejería preconcepcional debe incluir consejo sobre nutrición adecuada, sustitución del efavirenz si existen alternativas razonables, están disponibles y se ha conseguido carga viral indetectable. Se debe proveer consejería y apoyo para evitar la transmisión a las parejas en el intento de quedar embarazada, especialmente en parejas serodiscordantes. El riesgo de transmisión del VIH es de entre 0,001 y 0,03<sup>(32,33)</sup> por cada relación sexual no protegida. Este riesgo se reduce si el individuo con VIH tiene una carga viral indetectable debido al uso de TARV aunque el riesgo no está completamente eliminado puesto que una cantidad significativa de virus puede estar presente en los fluidos genitales.

Existen manuales que contienen recomendaciones para el manejo de la fertilidad en hombres y mujeres con VIH<sup>(34)</sup>. Para parejas serodiscordantes en las cuales la pareja masculina tiene VIH, se recomienda el lavado de esperma o la inseminación a partir de un donante cuando esté disponible. La inseminación a partir de un donante VIH negativo elimina cualquier riesgo de transmisión durante la concepción pero también elimina la posibilidad de paternidad genética por parte del hombre con VIH. Para parejas serodiscordantes en las cuales la pareja femenina tiene VIH, las relaciones



sexuales no protegidas deben ser desaconsejadas y se debe aconsejar acerca de la técnica de auto inseminación durante los días fértiles del ciclo. Cuando ambos miembros de la pareja son VIH(+), la reinfección con cepas diferentes constituye una preocupación y por tanto, se deben desaconsejar las relaciones sexuales no protegidas para evitar este riesgo.

# 4. DIAGNÓSTICO

## 4.1. Diagnóstico de la sífilis materna

### 4.1.1. Clínico

La sífilis o lúes es una enfermedad infecciosa producida por el *Treponema pallidum*, de evolución crónica y distribución universal, de transmisión sexual o transplacentaria. Actualmente la vía de transmisión transfusional es prácticamente inexistente. La transmisión sexual se produce por inoculación del microorganismo en abrasiones causadas por micro traumatismos en piel o mucosas durante las relaciones sexuales, evolucionando a erosiones y posteriormente a úlceras. Si la enfermedad no es tratada durante la fase aguda evoluciona hacia una enfermedad crónica con manifestaciones potencialmente graves.

**Cuadro clínico:** Las manifestaciones clínicas de la sífilis se agrupan cronológicamente en los siguientes períodos:

#### a) Sífilis primaria:

Se caracteriza por la aparición del “chancro” después de un periodo de incubación de aproximadamente 3 semanas (10-90 días). El chancro es la primera manifestación de la sífilis y se localiza en el punto de inoculación del treponema. Se manifiesta como una erosión indolora, circunscrita y de bordes elevados redondeados u ovals y base indurada. A veces, suele ser difícil de detectar en mujeres debido a su localización interna. Cuando el chancro se localiza en la zona genital se acompaña de cambios en los ganglios linfáticos inguinales, encontrándose a la palpación varios ganglios aumentados de tamaño, duros y poco dolorosos. Sin tratamiento el chancro involuciona y cicatriza en 2 a 6 semanas.

#### b) Sífilis secundaria

Se produce a las 3 a 12 semanas de la aparición del chancro. Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas que surgen en este período: la roséola sifilítica y lesiones papulosas. La roséola sifilítica consiste en una erupción de manchas redondeadas de color rojo cobrizo de 5 a 12mm de diámetro y de localización predominante en el tórax, los brazos y el abdomen y con afectación palmo plantar en el 50 al 80% de los casos. Pueden pasar

inadvertidas si la roséola es tenue. La duración de las lesiones suele ser desde pocos días hasta semanas y desaparecen espontáneamente aunque hasta una cuarta parte de los pacientes pueden presentar recurrencias durante el primer año. Pueden aparecer otras manifestaciones de sífilis secundaria como condilomas planos, localizados en zona perianal, ingles, regiones genitales, axilas y en general, en los pliegues en donde hay humedad y maceración y lesiones en la mucosa oral (manchas rojas u opalinas delimitadas). Con cierta frecuencia suele presentarse malestar general, dolor muscular, pérdida del apetito o trastornos gastrointestinales, ronquera, pérdida ligera de peso y leve aumento de la temperatura corporal. Se han descrito casos de glomerulonefritis. Las lesiones desaparecen espontáneamente a las 2-6 semanas, pero las bacterias persisten, dando lugar a la fase latente que es seguida por la sífilis terciaria.

### **c) Periodo latente**

Se caracteriza por ser un periodo asintomático que puede durar entre 5-50 años antes de que los pacientes presenten manifestaciones de sífilis terciaria. Durante esta fase el diagnóstico sólo puede realizarse por métodos serológicos. Este período se divide en sífilis latente temprana (infección de duración menor a un año), sífilis latente tardía (duración mayor a un año) o de tiempo indeterminado. Sin tratamiento, entre una tercera a cuarta parte de los pacientes desarrollarán manifestaciones de sífilis terciaria durante el seguimiento. El riesgo de transmisión sexual durante la fase latente es bajo, aunque no inexistente y debe tenerse especialmente en cuenta en las mujeres embarazadas.

### **d) Sífilis terciaria o tardía**

La sífilis tardía ocurre varios años después de la infección afectando hasta el 40% de los casos que no reciben tratamiento. Incluye un espectro de manifestaciones clínicas, siendo las más comunes, las complicaciones cardiovasculares, las gomas y las lesiones neurológicas.

Las complicaciones cardiovasculares son las más frecuentes y aparecen entre los 10 a 30 años de infección y puede manifestarse como aneurisma del arco aórtico, ostitis coronaria, regurgitación aórtica, etc.

Las lesiones por gomas aparecen por lo general a los 3 a 15 años de la infección y comienzan como uno o varios nódulos subcutáneos indoloros en cualquier parte del cuerpo, pero con mayor frecuencia en la cara, cuero cabelludo y tronco. La superficie de estos se enrojece y ulcera, posteriormente, puede cicatrizar, pudiendo llevar a úlceras, caída del paladar o tabique nasal, etc.

La afección del sistema nervioso puede presentarse durante la sífilis temprana por compromiso vascular que se puede manifestar como meningitis, convulsiones, mielopatía, alteraciones de pares craneales o enfermedad ocular.

La neurosífilis tardía representa a las manifestaciones asociadas con la sífilis crónica, e incluye a la demencia, tabes dorsal, paresias, ataxia sensorial, disfunción de esfínteres, etc.

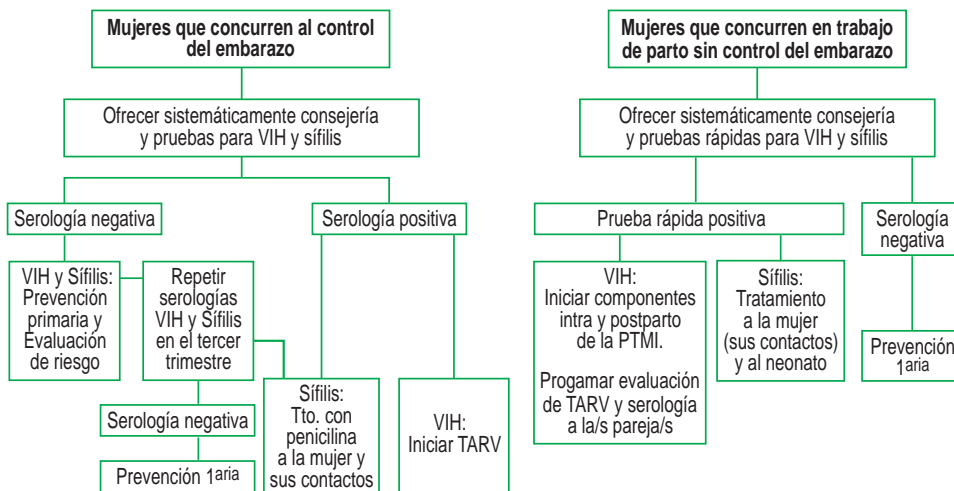
#### 4.1.2. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la sífilis

##### a) Pruebas serológicas

Se debe solicitar una prueba serológica a todas las embarazadas en la primera visita de control prenatal y si es negativa, se debe repetir durante el tercer trimestre y al momento del parto o puerperio previo al alta (Figura 2). Si la mujer presentara riesgo de exposición pueden solicitarse más controles. También se aconseja la realización de la serología a la pareja y a todos los contactos sexuales, si los hubiera. Si la madre presenta serología positiva se debe tratar a la pareja. El sistema de salud que trata a la paciente embarazada debe ser responsable del control, tratamiento y seguimiento de la pareja también. Dichos datos deben constar en la historia clínica materna. **En el embarazo es tan importante el tratamiento de la embarazada, como el de su pareja.** La falta de tratamiento de la pareja, es la principal fuente de reinfección durante el embarazo.

En todas las visitas se debe proporcionar consejería a fin de reducir el riesgo de adquirir sífilis o VIH durante el embarazo.

Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico y manejo de la infección por VIH y sífilis



El CLAP/SMR-OPS/OMS ha incorporado en la Historia Clínica Perinatal la posibilidad de registrar dos controles para el tamizaje de la sífilis de acuerdo a las mejores evidencias y en concordancia con la mayoría de las guías normativas de la Región. Se debe efectuar la primera prueba en la captación, en la primera visita, (antes de las 20 semanas) y la siguiente en el tercer trimestre. Figura 3.

Figura 3.

**Ficha de diagnóstico y tratamiento de la Historia Clínica Perinatal.**

SIFILIS - Diagnóstico y Tratamiento												
Prueba						Tratamiento				Tto. de la pareja		
no treponémica			treponémica			no		sí		s/d		n/c
-	+	s/d	-	+	s/d	n/c	no	sí	s/d	n/c	no	sí
<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

El diagnóstico serológico de la sífilis se basa en la realización de pruebas treponémicas y pruebas no treponémicas.

- Las pruebas no treponémicas incluyen el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) y el RPR (rapid plasma reagin). Una prueba no treponémica reactiva puede indicar infección actual, infección reciente tratada o no tratada, o un resultado falso positivo. Los resultados falsos positivos ocurren en 1 al 3% de la población general y en general tienen un título bajo. Pueden ser negativas en fases iniciales de la infección, o cuando el título es muy alto (fenómeno de prozona) y suelen negativizarse o disminuir a títulos muy bajos después del tratamiento. En los casos de sífilis tratada correctamente, el VDRL tiende a negativizarse con el paso del tiempo, aunque en casos excepcionales se puede mantener positivo durante mucho tiempo o de por vida. Pueden verse falsos positivos en enfermedades autoinmunes, tuberculosis, mononucleosis, endocarditis y en el propio embarazo;
- Las pruebas treponémicas son pruebas específicas, más complejas y costosas e incluyen el TPHA (Treponema pallidum haemagglutination assay), el TPPA (Treponema pallidum particle agglutination), el MHATP (microhaemagglutination assay for antibodies to Treponema pallidum) y el FTA Abs (fluorescent treponemal antibody absorption). Se utilizan para confirmar un resultado de una prueba no treponémica. Las técnicas más utilizadas son el MHA-TP y FTA-Abs.

Estas pruebas persisten positivas independientemente del tratamiento y pueden observarse falsos positivos (menos del 1%), en otras enfermedades por espiroquetas (leptospirosis, enfermedad de Lyme, fiebre por mordedura de ratas). En estos casos suele estar presente el antecedente epidemiológico infeccioso. Así, si una prueba treponémica es positiva y no se refiere tratamiento previo o/y no se dan las condiciones citadas se debe tratar;

- Las “pruebas rápidas” son pruebas sencillas que se pueden utilizar en el lugar de la consulta, proporcionando resultados en minutos, lo que posibilita realizar el tratamiento en forma inmediata. Suelen ser tiras reactivas impregnadas con antígenos treponémicos que se tornan positivos (dando una reacción en color) en contacto con suero, plasma o sangre de un paciente con anticuerpos para sífilis. Suelen tener un tiempo de lectura rápido (menor a 30 minutos) y se las incluye en las pruebas treponémicas. Existen más de 20 pruebas en el mundo con varios grados de sensibilidad y especificidad y se cuenta con algunos estudios de comparación y costo efectividad. Son especialmente útiles cuando no se cuenta con pruebas treponémicas estándar. Cuando las pruebas rápidas son positivas se realizan las pruebas no treponémicas que permiten, a través de la cuantificación, evaluar la respuesta al tratamiento.

## b) Otras pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la sífilis

En circunstancias especiales pueden ser útiles otras pruebas, habitualmente más complejas y menos disponibles en las instituciones sanitarias. Entre éstas se incluyen el examen en campo oscuro con inmunofluorescencia de los exudados de las lesiones, la histopatología o la utilización de PCR.

Cuadro 2. Resultado e interpretación de las pruebas serológicas

Resultado	Interpretación
NT(-) T(-)	Ausencia de infección. Si la exposición es muy reciente se recomienda repetir las pruebas;
NT(+) T(+)	Infección activa, en especial con títulos altos (>1/8) de la prueba no treponémica. A títulos bajos puede deberse a una sífilis antigua tratada;
NT(-) T(+)	En general se debe a una sífilis antigua tratada no activa. Excepcionalmente puede ser un falso positivo de la prueba treponémica;
NT(+) T (-)	Se recomienda repetir utilizando otro método de prueba; treponémica. Si continúa siendo negativa se trata de un resultado falsamente positivo de la prueba no treponémica y ausencia de infección.

NT: prueba no treponémica. T: prueba treponémica.

## 4.2. Diagnóstico de la sífilis congénita

### 4.2.1. Clínico

El *Treponema pallidum* está presente en la sangre en los estadios tempranos y puede ser transmitido al feto. El paso a través de la placenta suele ocurrir entre las semanas 16 y 28 del embarazo, pero se han descrito casos desde la semana 9.

La probabilidad de que una mujer embarazada transmita la enfermedad al feto está relacionada con la fase de la infección, siendo durante el primer año de la enfermedad y sin tratamiento de aproximadamente 90% y disminuyendo en las etapas tardías. El pronóstico de los niños infectados por sífilis durante la vida intrauterina no está bien establecido pero se ha estimado una tasa de

eventos negativos del 50 al 80%, que incluyen aborto, feto muerto, bajo peso al nacer, prematuridad o infección neonatal <sup>(35,36,37,38)</sup>.

Todos los hijos de mujeres que presentaron sífilis durante el embarazo deben ser estudiados para determinar si presentan evidencia de enfermedad.

En todos los casos se recomienda realizar los siguientes procedimientos:

- Estudio anatomopatológico de la placenta;
- Examen físico completo que debe incluir la búsqueda activa de las lesiones que se mencionan más adelante;
- Pruebas serológicas;
- Examen de campo oscuro de la secreciones del niño;
- En los casos que cumplen la definición de sífilis congénita se recomienda la realización de una punción lumbar para la evaluación de la VDRL, citología y fisicoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR). Esto debe de hacerse cuando existan las condiciones apropiadas para llevar a cabo este procedimiento. Si no hay posibilidad de realizar punción lumbar y hay sospecha de afectación neurológica, debe tratarse como neurosífilis;
- Se debe considerar la realización de otros estudios según la disponibilidad y la sospecha clínica (por ej. radiografía de huesos largos, o de tórax, pruebas de función hepática, evaluación neurológica por ecografía, etc.)

### ***Manifestaciones sospechosas de sífilis congénita temprana***

Las manifestaciones clínicas de la sífilis congénita son variadas e incluyen alguna de las siguientes manifestaciones:

- Prematurez;
- Retardo de crecimiento intrauterino;
- Neumonitis (neumonía alba);
- Hepatoesplenomegalia;
- Linfadenopatía generalizada;
- Manifestaciones hematológicas: anemia, leucopenia, leucocitosis, trombocitopenia;
- Manifestaciones mucocutáneas: púrpura, pénfigo palmoplantar, erupción maculopapular, condilomas planos, ragades, petequias;
- Lesiones óseas, osteocondritis, periostitis;
- Manifestaciones renales: síndrome nefrótico;



- Manifestaciones de SNC: meningitis aséptica, pseudoparálisis de Parrot;
- Manifestaciones oculares: coriorretinitis, retinitis;
- Otros hallazgos: fiebre, rinorrea sanguinolenta, pancreatitis, ictericia, inflamación del tracto gastrointestinal, hipopituitarismo, miocarditis;
- Hidrops fetal.

#### ***Manifestaciones sospechosas de sífilis congénita tardía***

- Dientes de Hutchinson;
- Queratitis intersticial;
- Nariz en silla de montar, frente olímpica;
- Gomas en pie;
- Lesión de SNC: retardo mental, hidrocefalia, convulsiones, sordera y ceguera;
- Lesiones osteoarticulares: articulaciones de Clutton, tibia en sable, gomas óseas, escápulas en forma de campana;
- Paladar alto, mandíbula protuberante, micrognatia, fisuras periorales.

### **4.2.2. Diagnóstico serológico**

Los anticuerpos IgG atraviesan la placenta, por lo que tanto las pruebas treponémicas y no treponémicas pueden ser positivas en caso de sífilis materna. En estos casos se recomienda realizar una determinación simultánea de VDRL o RPR en la madre y el niño (sin utilizar sangre de cordón por el riesgo de contaminación con sangre materna) y considerar positivos a los niños con títulos cuatro veces mayor que los títulos de la madre (por ejemplo título de 1/8 en la madre y 1/32 en el niño)<sup>(40,41,39,40)</sup>, si bien debe recordarse que títulos menores no descartan de forma absoluta sífilis congénita.

### **4.3. Diagnóstico de la infección por VIH en la madre**

La consejería y la prueba para VIH es un componente crítico para los programas de PTMI y es esencial para la identificación de mujeres que requieren cuidado médico y TARV o intervenciones de PTMI. Las mujeres embarazadas deben recibir también consejería sobre la prueba de sífilis a la vez que el del VIH. A todas las mujeres embarazadas se deben solicitar estas pruebas serológicas durante la primera visita prenatal. Si las pruebas son negativas, se deben repetir durante el tercer trimestre y en el momento del parto.

Para las mujeres que no cuentan con los resultados de las pruebas antes del parto (porque, por ejemplo, no recibieron atención prenatal), la consejería y la prueba de VIH (idealmente una prueba rápida), durante el parto o justo después del nacimiento, facilita la provisión de los componentes intrapartum y postpartum de las intervenciones de PTMI<sup>(41)</sup> y la prueba rápida de la sífilis permite el tratamiento temprano del recién nacido.

Por tanto, es necesario reforzar la capacidad para ofrecer de manera sistemática consejería y las pruebas de VIH y sífilis en todos los servicios que atiendan mujeres embarazadas y mujeres en edad de procrear, incluso en el momento del parto. Se debe dar una atención especial a las mujeres con serologías negativas y ofrecerles servicios de prevención primaria, particularmente durante el embarazo y la lactancia<sup>(26,27)</sup>. En caso de un resultado positivo se debe ofrecer consejería y pruebas serológicas a los contactos sexuales de la gestante. La prueba para el VIH debe realizarse siempre con consejería, respetando la confidencialidad y después de obtener el consentimiento.

### 4.3.1. Diagnóstico clínico

La infección por VIH puede permanecer asintomática durante varios años posteriores a la adquisición del virus. Los síntomas del sida aparecen cuando las células CD4 disminuyen y aparece una infección oportunista. La mayoría de las mujeres embarazadas con infección por VIH que se presentan a la atención prenatal son asintomáticas y pueden no ser conscientes de que tienen la infección por el VIH<sup>(42)</sup>.

### 4.3.2. Diagnóstico serológico

La prueba del VIH es un proceso por el cual se detecta en la sangre o fluidos corporales la presencia de anticuerpos o la detección de marcadores virales que se producen durante la infección por el VIH.

La mayoría de las pruebas del VIH dependen de la detección de anticuerpos en la sangre y no detectan el virus en sí. Esto significa que en ocasiones en las personas que han sido recientemente infectadas la prueba pueda resultar VIH(-), lo que se conoce como “período ventana”, siendo necesario repetir la prueba después de 6 semanas de una exposición.

Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra el VIH se clasifican generalmente en: pruebas de tamizaje y pruebas de confirmación:

#### **a) Pruebas de tamizaje**

Las pruebas de tamizaje son altamente sensibles y en ocasiones pueden presentar resultados falsos positivos, por lo que requieren confirmación.

- Enzimmunoensayo (ELISA): es la prueba utilizada más frecuentemente para detectar anticuerpos contra el VIH. Desde su introducción se han utilizado diferentes formatos mejorados. Las pruebas de IV generación permiten detectar tanto anticuerpos como antígenos del virus;
- Pruebas rápidas de VIH: son pruebas sencillas, que no requieren equipamiento y ofrecen una sensibilidad y especificidad similar a la prueba de ELISA para el serodiagnóstico de la infección por VIH. Estas pruebas permiten obtener los resultados a los pocos minutos de su realización.

#### **b) Pruebas de confirmatorias**

Las pruebas confirmatorias están diseñadas para ofrecer una especificidad más alta que las pruebas de tamizaje.

- El Western Blot (WB) se utiliza como una prueba de confirmación y se considera el patrón oro para confirmar la presencia de anticuerpos contra el VIH. La combinación de ELISA y WB se considera el algoritmo para el diagnóstico serológico<sup>(43)</sup>;
- Existen otras pruebas confirmatorias como LIA o IFI;

*Ver algoritmo para el diagnóstico y manejo de la infección por VIH y sífilis en fig. 2, pag 28*

## **4.4. Diagnóstico de la infección por VIH en los niños**

El diagnóstico de infección por el VIH en el recién nacido debe realizarse durante las primeras semanas de vida a fin de iniciar precozmente el TARV. La OMS/OPS recomienda iniciar TARV en todos los niños infectados por VIH menores de un año independientemente de su situación clínica o inmunológica, por el elevado riesgo de progresión a sida o muerte<sup>(7)</sup>.

Las técnicas serológicas de laboratorio habitualmente utilizadas para el diagnóstico de la infección por el VIH (ELISA, WB, IFI) determinan la presencia de anticuerpos IgG frente a las proteínas virales. Estas técnicas no son útiles en el recién nacido debido a la presencia de anticuerpos anti-VIH transferidos por la madre. Por

esto, el diagnóstico de los menores de un año debe realizarse mediante pruebas virológicas<sup>(7)</sup>.

*Las pruebas virológicas preferibles de uso clínico para el diagnóstico de la infección por VIH en menores de 1 año son carga viral VIH ARN y PCR-ADN. Estas pruebas conllevan la detección de parte del genoma del VIH y son definitivas para diagnosticar la infección.*

El cultivo del VIH o la detección del antígeno p24 tienen un costo más elevado y mayor riesgo para el personal de laboratorio, por lo que no se recomiendan fuera de contextos de investigación.

Debe tenerse en cuenta que los niños que adquieren la infección en el momento del parto, la determinación del genoma del VIH puede ser negativa en las primeras semanas de vida. Se recomienda hacer el diagnóstico virológico a las 4-6 semanas de vida, cuando la sensibilidad de esta prueba alcanza el 95%. Para establecer el diagnóstico, las pruebas positivas requieren confirmación con una segunda prueba viral. Los niños expuestos al VIH que han tenido una prueba negativa y han recibido lactancia materna deben someterse a nuevas pruebas virológicas tras 6 semanas de interrumpir la lactancia.

Para consideraciones sobre el diagnóstico en niños mayores de 6 meses referirse a *“Tratamiento antirretroviral de la Infección por el VIH en niños en América Latina y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal”*<sup>(44)</sup>.

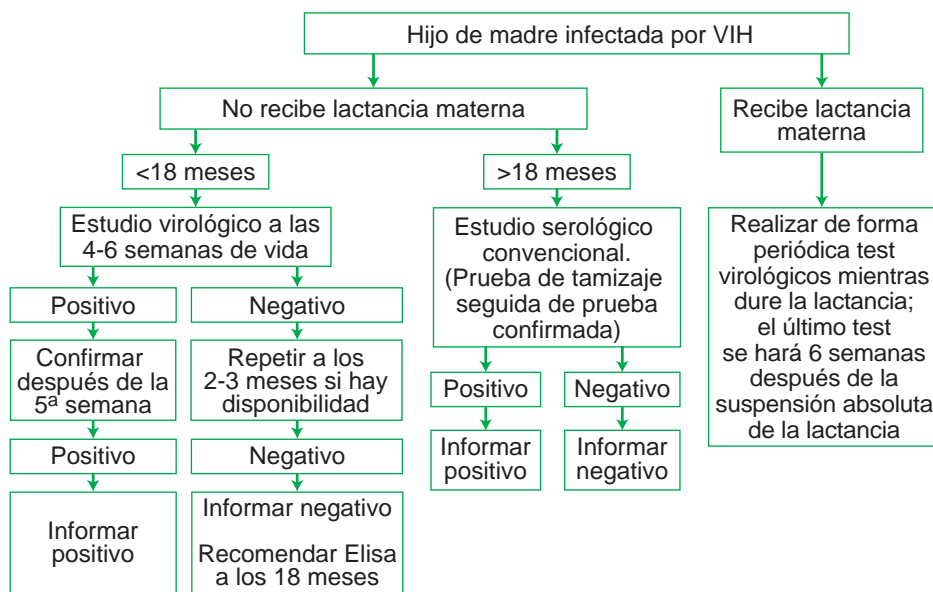
#### **4.4.1 Reacción en cadena de la polimerasa para la detección de ADN viral**

Esta prueba detecta el ADN-proviral del VIH en las células mononucleares de sangre periférica y demuestra que el VIH se ha incorporado de modo permanente al genoma del linfocito del niño. Requiere la utilización de *primers* o cebadores que puedan amplificar los distintos subtipos del VIH. Permanece positiva incluso en cuando la madre o el neonato reciben TARV combinado. La sensibilidad de una prueba de PCR para la detección de ADN viral (PCR ADN VIH) realizado antes de las 48 horas de edad es de <40% pero aumenta hasta >90% a las 2-4 semanas de edad. En otros entornos se recomienda la primera prueba virológica a las 2-3 semanas para conseguir un diagnóstico más precoz.

## 4.4.2 Detección de ARN viral

Detecta el ARN del VIH en el plasma, refleja directamente el grado de replicación viral y es igual de sensible que el PCR ADN VIH para detección precoz de la infección VIH en niños expuestos. Durante la primera semana de vida presenta una sensibilidad del 25-40%, aumentando hasta el 90-100% a la edad de 2-3 meses<sup>(45)</sup>. Se ha demostrado una especificidad similar al test realizado con PCR-ADN en viremias de VIH-ARN superiores a 10.000 copias/ml, pero este aspecto debe ser interpretado con precaución en los hijos de madres con TARV hasta el final de la gestación y neonatos que reciben TARV combinado, pues, a consecuencia de la terapia antirretroviral, la carga viral plasmática (CVP) podría resultar negativa. Se recomienda realizar la determinación al menos una semana a 10 días después de haber suspendido la profilaxis antirretroviral neonatal.

Figura 5. Algoritmo para el diagnóstico de la infección por VIH en niños



En el caso de un resultado incompatible (por ejemplo, un resultado negativo después de un positivo o un resultado positivo después de un negativo) se requiere una nueva muestra para su confirmación.

# 5. MANEJO CLINICO

## 5.1. Sífilis

### 5.1.1. Tratamiento de la sífilis materna

El tratamiento de la sífilis en una mujer embarazada debe iniciarse de inmediato después de obtener el resultado de una prueba de tamizaje positiva, preferiblemente en el primer nivel de atención a menos que las condiciones de la mujer requieran una atención de mayor complejidad. Con vistas a la prevención de la sífilis congénita se considera adecuado si se hace al menos un mes antes del parto.

El tratamiento para sífilis primaria, secundaria y sífilis latente temprana consiste en una dosis única de 2.4 millones de unidades de penicilina benzatínica G por vía intramuscular (B-I).

El tratamiento para la sífilis latente tardía o sífilis latente de duración desconocida consiste en 7.2 millones de unidades de penicilina benzatínica G en total, administradas en tres dosis (una por semana) de 2.4 millones de unidades de penicilina benzatínica G por vía intramuscular.

**Se debe hacer prueba para sífilis a todos los contactos sexuales informados por la embarazada y tratar a los positivos. La reinfección por la pareja no tratada es una de las causas más importantes de la sífilis congénita.**

Todas las mujeres tratadas deben ser evaluadas con pruebas serológicas cuantitativas con una periodicidad de 1 a 3 meses. Un aumento de los títulos igual o superior a 4 veces, constituye indicación de nuevo tratamiento al considerarse fracaso terapéutico, reinfección o neurosífilis, que además requiere el estudio de líquido céfalo raquídeo (si hay disponibilidad para esta prueba).

La administración del tratamiento debe ser supervisada y registrarse en la historia clínica. **Si no se encuentra evidencia en la historia clínica de su administración, el recién nacido debería ser considerado un caso de sífilis congénita.**

La reacción de Jarish Herxheimer es una reacción consistente en fiebre y mal estado general, debido a la liberación de antígenos por la muerte de los treponemas. Cuando el tratamiento se realiza en la segunda mitad del embarazo, esta reacción podría excepcionalmente desencadenar el trabajo de parto.

### *Manejo de pacientes con posible alergia a la penicilina*

**No existen alternativas a la penicilina de eficacia demostrada para el tratamiento de la neurosífilis, de la sífilis congénita, de la sífilis en mujeres embarazadas y en pacientes con VIH.** Por otro lado, volver a administrar penicilina a un paciente con manifestaciones alérgicas previas, podría causar reacciones graves e inmediatas.

Se estima que un 10% de las personas que refieren haber tenido reacciones alérgicas graves a la penicilina permanecen alérgicas. Con el paso del tiempo la mayoría de estas personas dejan de producir inmunoglobulinas E específicas a la penicilina. Si se pudiera determinar que las IgE específicas han desaparecido, estas personas podrían ser tratadas de manera segura con penicilina. Existen pruebas cutáneas con determinantes mayores y menores de alergia a la penicilina que podrían identificar de forma eficaz a las personas de alto riesgo de sufrir una reacción contra la penicilina.

### *Desensibilización*

Los pacientes con prueba positiva a cualquiera de los determinantes de la penicilina pueden ser desensibilizados. Es un proceso relativamente seguro, pero laborioso que puede ser realizado de forma oral o de forma intravenosa (Cuadro 3); aunque las dos formas de desensibilización no han sido comparadas, la oral parece más segura y más fácil de realizar. La desensibilización se debe realizar en un medio hospitalario, debido a que las reacciones alérgicas, aunque poco frecuentes, pueden ocurrir. La desensibilización se puede completar en cuatro horas, después de las cuales se administra la primera dosis de penicilina. Algunos autores recomiendan mantener dosis diarias bajas (500.000 UI por VO) de penicilina hasta completar las 3 semanas. La desensibilización debe realizarse bajo supervisión médica y teniendo corticoides y adrenalina a disposición por si se presentara algún efecto secundario. Este esquema deberá repetirse antes de cada dosis inyectable semanal.

En caso de no poder utilizar penicilina, no se dispone de alternativas efectivas de tratamiento. Podría utilizarse eritromicina, 500 mg/6h durante 14 días (C-III), que puede no ser suficiente para la madre, requiriendo tratamiento con doxiciclina tras el parto con 200 mg/día durante 14 días. El tratamiento con eritromicina de la embarazada es absolutamente ineficaz para tratar al feto, por lo que se administrará penicilina al niño según esquema recomendado más adelante.

Cuadro 3.

Protocolo para la desensibilización oral para pacientes con prueba cutánea positiva.

Penicilina V suspensión de dosis (*)	Cantidad (**) (UI/ml)	Dosis acumulada (UI)		
		ml	UI	
1	1.000	0.1	100	100
2	1.000	0.2	200	300
3	1.000	0.4	400	700
4	1.000	0.8	800	1.500
5	1.000	1.6	1.600	3.100
6	1.000	3.2	3.200	6.300
7	1.000	6.4	6.400	12.700
8	10.000	1.2	12.000	24.700
9	10.000	2.4	24.000	48.700
10	10.000	4.8	48.000	96.700
11	80.000	1.0	80.000	176.700
12	80.000	2.0	160.000	336.700
13	80.000	4.0	320.000	656.700
14	80.000	8.0	640.000	1.296.700

Período de observación: 30 minutos antes de la administración parenteral de la penicilina.

Fuente: Wendel GO Jr, Stark BJ, Jamison RB, Melina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. N Engl J Med 1985;312: 1229–32.

(\*)El intervalo entre las dosis es de 15 minutos; tiempo transcurrido, 3 horas y 45 minutos; dosis acumulada 1,3 millones de unidades. (\*\*)La cantidad específica de penicilina se diluye en aproximadamente 30 ml de agua y después se administra oralmente.

### 5.1.2. Tratamiento de los niños con sífilis congénita

Todos los niños con las siguientes características:

- Evidencia clínica de sífilis congénita;
- Asintomáticos pero cuya madre no recibió un tratamiento adecuado para la sífilis materna;
- Asintomáticos y cuya madre fue tratada adecuadamente pero que presentan títulos de RPR o VDRL superiores (4 veces) a los de la madre;



- Asintomáticos y cuya madre fue tratada adecuadamente pero no se dispone de títulos cuantificados para comparar con la madre.

Deben recibir tratamiento con penicilina cristalina G acuosa: 50.000 unidades/Kg. cada 12 horas (100.000/Kg/día) durante los 7 primeros días de edad y continuando después con 50.000 unidades/kg cada 8 horas (150.000/kg/día) hasta completar 10-14 días. En los niños que presentan manifestaciones neurológicas el tratamiento debe mantenerse siempre durante 14 días. Si se ha descartado la neurosífilis, puede considerarse el tratamiento alternativo con penicilina procaína IM a dosis de 50.000 u/kg en dosis única diaria durante 10 a 14 días.

Los niños asintomáticos, que nacen de madres con sífilis tratada en forma adecuada y cuyos títulos de RPR o VDRL son similares o inferiores a los de la madre se recomiendan administrar una sola dosis de penicilina benzatínica de 50.000 unidades/kg de peso, independientemente del tratamiento recibido por la madre y sin necesidad de realizar pruebas adicionales<sup>(36)</sup>.

## 5.2. INFECCIÓN POR VIH

### 5.2.1. Evaluación clínica e inmunológica de las mujeres embarazadas con VIH: indicación de inicio de TARV

Cuando se identifica a una mujer embarazada con VIH deben evaluarse su estadio clínico y el recuento de linfocitos CD4 para determinar el momento apropiado para iniciar el tratamiento.

La carga viral se encuentra disponible en la mayoría de los países de la región. Su realización no se considera indispensable antes de iniciar un tratamiento pero cuando está disponible aporta información importante en el seguimiento. La carga viral permite evaluar la eficacia del tratamiento y cuando es mayor a 1.000 copias/ml al final del embarazo apoya la decisión de terminar el embarazo mediante cesárea electiva<sup>(46,47)</sup>.

Si la mujer cumple los criterios clínicos y/o inmunológicos para inicio de tratamiento, debe comenzar el TARV lo antes posible. Si la mujer no es elegible para tratamiento por su propia salud, debe comenzar TARV como profilaxis de la TMI del VIH lo antes posible una vez pasada la semana 14.

En las mujeres embarazadas, el TARV protege a la madre y reduce extraordinariamente el riesgo de TMI, en particular en casos de enfermedad avanzada. Al iniciar un TARV es necesario tener en cuenta la edad gestacional del feto, los posibles efectos de la exposición intrauterina a los fármacos y los efectos adversos del TARV en la mujer embarazada. El objetivo del TARV es suprimir completamente la carga viral para evitar el riesgo de transmisión y minimizar el riesgo de emergencia de resistencia a los ARV.

La pauta de primera línea recomendada para las mujeres embarazadas que requieren tratamiento y presentan menos de 250 células CD4/mm<sup>3</sup> se basa en dos INTI (habitualmente AZT + 3TC) con NVP.

En mujeres que presentan más de 250 células CD4/mm<sup>3</sup> debe tenerse en cuenta que el uso de NVP puede estar asociada a una mayor toxicidad. Existen varias opciones en este escenario: se prefiere utilizar una pauta con IP, otras alternativas incluyen utilizar NVP vigilando minuciosamente a la paciente durante las primeras 12 semanas de tratamiento o utilizar una pauta de 3 INTI. El uso de la pauta de 3 INTI ha demostrado ser de menor eficacia, por lo que su uso debe limitarse a situaciones especiales.

#### **a) Elección de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa**

La combinación de INTI de elección para las mujeres embarazadas es AZT + 3TC. El AZT ha sido ampliamente estudiado en embarazadas y lactantes, y se ha demostrado su seguridad y su eficacia para reducir el riesgo de TMI. Por consiguiente durante el embarazo y siempre que sea posible, debería incluirse AZT en el tratamiento y asociarlo con 3TC. El abacavir (ABC), la didanosina (ddI) y la estavudina (d4T) representan los INTI opcionales. Cuando se plantee el uso de abacavir, se debe considerar efectuar la determinación de HLA-B\* 5701, si hay disponibilidad de esta técnica, dado que su presencia es predictiva del riesgo de reacción de hipersensibilidad. Si no hay disponibilidad para la realización de la citada determinación, se recomienda un seguimiento clínico estrecho.

El d4T se había considerado el fármaco de elección frente al AZT debido a que requiere un limitado o ningún monitoreo de laboratorio. Sin embargo es el INTI que se asocia de manera más consistente con acidosis láctica, lipoatrofia y neuropatía periférica<sup>(48)</sup>. Por esta razón el d4T no figura entre los INTI de elección en el régimen de primera línea. La combinación de

d4T-ddI está contraindicada en gestantes debido a un incremento del riesgo de muerte materna por acidosis láctica y fallo hepático.

Debido a la falta de información sobre el uso de TDF (análogo de nucleótido) en el embarazo y a la inquietud en lo que respecta a los posibles efectos óseos en el feto, el TDF deberá considerarse un componente del TARV inicial para las embarazadas sólo cuando no existan otras opciones disponibles.

### **b) Elección del inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa**

La NVP es el INNTI de elección para el TARV durante el embarazo debido a la considerable experiencia disponible por su uso en embarazadas y a su eficacia para reducir la TMI. Debe tenerse en cuenta la potencial toxicidad, en especial la hepatitis, en las mujeres que comienzan TARV con un recuento mayor de 250 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup>.

Cuando se inicia un TARV con NVP en una embarazada con un recuento de linfocitos CD4 mayor a 250/mm<sup>3</sup> se recomienda seguir un estrecho control clínico y de laboratorio durante las 12 primeras semanas de terapia. Además se debe informar a la mujer acerca de los síntomas por los cuales deberá buscar atención urgente (ictericia, erupción cutánea, fiebre o dolor abdominal); programar visitas más frecuentes en las primeras semanas de tratamiento (cada dos semanas) y evaluar las enzimas hepáticas al inicio del estudio y durante las primeras 12 semanas (por ejemplo a las 2, 4, 8 y 12), en caso de síntomas. Si las enzimas hepáticas alcanzan un grado 3 o 4 (ALT o AST >5 veces el límite superior de la normalidad) sin otra causa que lo explique, debe suspenderse en forma permanente la NVP y cambiarla por otro antirretroviral. También debe suspenderse la NVP si la paciente presenta síntomas de toxicidad hepática y no se dispone de laboratorio o si presenta una erupción cutánea grave.

El EFV no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo salvo en condiciones excepcionales cuando el beneficio justifica el posible riesgo para el feto, como por ejemplo, cuando no hay otra opción terapéutica y hay criterios de enfermedad grave en la mujer.

## Recomendaciones para el inicio de tratamiento con ARV en mujeres embarazadas con VIH.

- Todas las mujeres embarazadas con indicación de ARV deben recibir TARV **(A-II)**;
- El TARV debe iniciarse tan pronto como se establezca la indicación clínica o inmunológica (A-IV);
- El EFV debe evitarse en el primer trimestre (A-IV);
- Las mujeres que no requieran TARV para su propia salud, iniciarán TARV independientemente de su situación clínica y recuento inmunológico como profilaxis de la TMI del VIH lo antes posible a partir de la semana 14 de gestación (A-II);
- Los regímenes de primera línea de TARV preferidos para mujeres embarazadas son AZT + 3TC + NVP o AZT + 3TC + IP (LPV/r o SQV/r) **(A-II)**;
- En las mujeres embarazadas con  $> 250$  células CD4 /mm<sup>3</sup> el inicio de NVP tiene riesgo de toxicidad grave; las alternativas son **(B-III)**:
  - Régimen con IP;
  - Régimen con NVP sólo si se pueda asegurar control clínico y analítico estrecho durante las siguientes 12 semanas;
  - Régimen con 3 INTI (*Las pautas con 3 INTI son menos potentes que las basadas en IP o INNTI*).
- Considerar el uso de TDF como componente del TARV inicial sólo cuando no haya otras alternativas disponibles o estén contraindicadas **(C-IV)**.

### 5.2.2. Mujeres que quedan embarazadas mientras reciben TARV

La consideración principal con las mujeres que quedan embarazadas mientras reciben TARV es mantener su estado de salud y asegurar que reciban un tratamiento adecuado. En este escenario debe valorarse la edad gestacional del embarazo, la situación clínica de la mujer y la necesidad de realizar cambios en el tratamiento.

Cuando se reconoce un embarazo durante el primer trimestre deberán tenerse en cuenta los potenciales beneficios y riesgos de los fármacos antirretrovirales tanto para la mujer como para el futuro niño (el riesgo de TMI y los derivados de la exposición intrauterina a los ARV). En los Estados Unidos, el registro de madres que recibieron TARV durante el embarazo (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) evaluó el riesgo de malformaciones congénitas inducidas por los

antirretrovirales concluyendo que la prevalencia de malformaciones congénitas no era mayor al de la población general<sup>(49)</sup>. El medicamento ARV que más preocupa es el EFV. Se han observado importantes defectos congénitos del sistema nervioso central en monos expuestos intraútero a concentraciones de EFV similares a las que se alcanzan en humanos a la dosis terapéutica estándar. También se han descrito cuatro casos de niños expuestos a regímenes con EFV durante el primer trimestre y que presentaron importantes defectos neurológicos<sup>(50,51,52)</sup>. Por lo tanto no se debe utilizar este fármaco en las mujeres en edad fértil en quienes no se pueda asegurar el uso de un método anticonceptivo eficaz, a fin de evitar el riesgo de teratogenicidad en caso de un futuro embarazo.

Cuando se reconoce un embarazo durante el primer trimestre en una mujer que recibe EFV se recomienda sustituirlo por nevirapina (NVP), o por un inhibidor de la proteasa (IP), o por otro nucleósido como abacavir. Cuando se utiliza NVP para sustituir al EFV se debe realizar un monitoreo cuidadoso durante las primeras 12 semanas de tratamiento, en particular en aquellas mujeres con una buena respuesta inmunológica ( $CD4 > 250$  linfocitos/mm<sup>3</sup>) al esquema basado en EFV. En estos casos se debe iniciar directamente con una dosis de NVP de 200 mg dos veces al día, ya que la dosificación escalonada se ha asociado a concentraciones subterapéuticas del fármaco<sup>(53)</sup>.

Cuando el embarazo se detecta después del primer trimestre, algunos autores sugieren que se puede continuar el tratamiento con EFV, dado que el período de alto riesgo ya ha pasado<sup>(54,55)</sup>.

En aquellas mujeres que reciben un TARV que no contiene EFV en las que se detecta un embarazo, debería continuarse dicho tratamiento, ya que la suspensión del mismo producirá un rebote de la carga viral (aumentando el riesgo de TMI) y una disminución de los linfocitos CD4<sup>(56)</sup>, con el consiguiente aumento de riesgo de complicaciones para la madre<sup>(57,58)</sup>. En aquellas mujeres que reciben tenofovir en un esquema de segunda línea no se recomienda su sustitución.

En todos los casos debe intentarse incluir AZT en el régimen y programar los componentes intraparto y postparto para la madre y el niño para la profilaxis de la TMI.

## Recomendaciones para mujeres con VIH que quedan embarazadas mientras reciben TARV

- Evitar el uso de EFV en las mujeres en edad fértil que no utilizan o no tienen acceso a un método anticonceptivo eficaz **(A-IV)**;
- Mujeres que están recibiendo TARV con EFV:
  - a) Si el embarazo es detectado durante el **primer trimestre**:
    - Cambiar el EFV por NVP y monitorear estrechamente a aquellas mujeres con recuento de CD4 >250 cel/(mm<sup>3</sup>) por el riesgo de toxicidad **(A-IV)** ó
    - Cambiar el EFV por un IP (LPV/r, SQV/r) **(A-IV)** ó
    - Cambiar el EFV por otro INTI (por Ej. ABC) **(B-IV)** (*Las pautas con 3 INTI son menos potentes que las basadas en IP o INNTI*) Si el embarazo es detectado en el segundo o tercer trimestre y si el tratamiento es efectivo continuar con EFV **(A-IV)**.
  - b) Si el embarazo detectado en el segundo o tercer trimestre y si el tratamiento es efectivo continuar con EFV **(A-IV)**
- Mujeres que reciben TDF en un régimen de segunda línea: los beneficios de mantenerlo probablemente compensan el riesgo de toxicidad en el niño y no se recomienda la sustitución de este fármaco **(A-IV)**;
- En todos los casos:
  - a) Incluir AZT en el esquema de tratamiento de la madre **(A-IV)**;
  - b) Indicar los componentes intraparto y postparto de PTMI **(A-IV)**.

### 5.2.3. Profilaxis antirretroviral para la PTMI

Si la mujer no está bajo TARV y no cumple criterios clínicos y/o inmunológicos para iniciar el TARV debe recibir una pauta de profilaxis de la mayor eficacia posible. Desde del año 1994 cuando se publicó el estudio PACTG 076<sup>(59)</sup>, múltiples estudios demostraron el beneficio de las intervenciones con antirretrovirales como prevención de la transmisión materno infantil del VIH<sup>(60,61, 62,63,64,65,66,67,68,69)</sup>. La evidencia disponible demuestra la mayor eficacia de las pautas con triple terapia frente a las otras opciones<sup>(70,71,72,73)</sup> y en la región muchos países han adoptado este esquema como estándar de PTMI<sup>(50,52,74,75,76,77)</sup>.

Con estas pautas, más la sustitución de la lactancia materna y en los casos indicados, con cesárea se ha evidenciado una tasa de transmisión inferior al 2%.

## *Escenarios clínicos: recomendaciones*

### **a) Mujer con VIH y sin TARV y sin indicación de recibirlo que consulta en etapas tempranas de su embarazo**

La pauta profiláctica de elección para las mujeres con infección por VIH es TARV a partir del segundo trimestre que se suspende después del parto. Este enfoque ofrece una reducción efectiva del riesgo de TMI con un riesgo bajo de emergencia de resistencia y preserva las opciones de tratamiento.

### **La pauta de elección incluye:**

#### *1) Componente preparto*

AZT + 3TC, asociados a NVP (usar NVP solo si la madre tiene menos de 250 cel/mm<sup>3</sup>) o a un IP potenciado con ritonavir como lopinavir (LPV/r) o saquinavir (SQV/r),

La opción de 3 INTI (AZT-3TC-ABC) es menos potente y por ello menos aconsejable por el riesgo de emergencia de mutaciones a los INTI que comprometerán los tratamientos futuros.

El tratamiento se debe iniciar lo antes posible a partir de la semana 14.

#### *2) Componente intraparto*

La madre debe recibir desde el inicio del trabajo de parto, o desde cuatro horas antes de la cesárea, una dosis de carga intravenosa de AZT de 2 mg/Kg. a pasar en 1 hora y continuar con una infusión continua intravenosa de AZT de 1 mg/Kg/hora hasta la finalización del periodo expulsivo. En caso de no haber disponibilidad de AZT intravenoso, se debe administrar 300 mg de AZT vía oral o una tableta de AZT-3TC (300-150mg) al inicio del trabajo de parto o 4 horas antes de la cesárea y repetir cada 3 horas hasta el nacimiento.

#### *3) Componente postparto*

**Para la madre:** si la madre no tiene indicación de TARV y se asegura alimentación exclusiva con leche de fórmula para el niño, se debe suspender la pauta inmediatamente después del parto. Las mujeres que recibieron el esquema de AZT-3TC-NVP deben continuar el tratamiento con AZT-3TC (300-150mg) cada 12 horas durante 7-10 días posterior al parto a fin de disminuir el riesgo de resistencia a los INNTI. Las mujeres que siguieron pautas con IP + 2 INTI la suspensión se realizará conjuntamente después del parto.

**Para el niño:** administrar AZT en jarabe a partir de las 6-8 horas posparto a dosis de 2 mg/kg cada 6 horas durante al menos 4-6 semanas.

**b) Mujeres con VIH y sin tratamiento que se presentan durante las etapas finales del embarazo y el trabajo de parto**

La eficacia de las intervenciones disminuye cuando la mujer no tiene una adecuada atención prenatal. En las mujeres que se presentan en etapas finales del embarazo debe iniciarse inmediatamente una pauta profiláctica combinada y programar la cesárea.

Si la mujer se presenta en el momento del parto se deben administrar los componentes intraparto y post-parto, aunque se haya perdido la oportunidad de indicar el componente preparto. En las mujeres embarazadas que no concurren a la atención prenatal, las pruebas rápidas y los componentes de la PTMI intraparto y postparto ayudan a prevenir nuevas infecciones y reducen el costo total en salud en comparación a no realizar estas dos intervenciones<sup>(78)</sup>.

**La pauta de elección incluye:**

*1) Componente intraparto*

Iniciar inmediatamente una dosis de carga intravenosa de AZT de 2 mg/kg a pasar en 1 hora y una monodosis de NVP de 200 mg a la mujer. Continuar con una infusión continua intravenosa de AZT de 1 mg/kg/hora hasta el parto. Si aún no se ha iniciado el trabajo de parto o la madre no ha roto membranas el parto debería realizarse preferentemente por cesárea programada.

*2) Componente postparto*

**Para la madre:** Si se administró NVP, continuar durante una semana con AZT-3TC (300-150mg) cada 12 horas durante 7-10 días para disminuir el riesgo de resistencia a los INNTI.

**Para el niño:** AZT + NVP con la siguiente pauta:

- AZT jarabe a las 6-8 horas posparto a dosis de 2 mg/kg cada 6 horas durante 4-6 semanas;
- NVP; si la madre no ha recibido este fármaco durante el parto, se administrará una primera dosis de 2 mg/kg (solución, 10 mg en 1 ml) dentro de las primeras 12 horas de vida y una segunda dosis a las 72



horas de vida. Si la madre recibió nevirapina durante el parto, el recién nacido tendrá niveles de nevirapina durante las primeras 72 horas de vida, motivo por el cual se administrará una única dosis del fármaco a las 48-72 horas.

Algunos programas en la región en presencia de factores de riesgo de transmisión como prematuridad, bolsa rota de más de 4 horas, infecciones del tracto genital y sangrado consideran el uso de tratamiento combinado con tres fármacos, AZT-3TC-NVP como se explica en el apartado c.

### **Pauta alternativa:**

La mínima pauta que debería proporcionarse incluye:

#### *1) Componente intraparto*

Iniciar inmediatamente AZT-3TC vía oral (300-150mg) y repetir la dosis cada 3 horas hasta el nacimiento.

#### *2) Componente postparto*

**Para la madre:** no indicado

**Para el niño:** AZT + NVP con la siguiente pauta:

- AZT jarabe a las 6-8 horas posparto a dosis de 2 mg/kg cada 6 horas durante 4-6 semanas;
- NVP: se administrará una primera dosis de 2 mg/kg (solución, 10 mg en 1 ml) dentro de las primeras 12 horas de vida y una segunda dosis a las 72 horas de vida.

Algunos programas en la región en presencia de factores de riesgo de transmisión como prematuridad, bolsa rota de más de 4 horas, infecciones del tracto genital y sangrado consideran el uso de tratamiento combinado con tres fármacos, AZT-3TC-NVP como se explica en el apartado c.

### **c) Recién nacido de madre con VIH que no recibió ninguna pauta de profilaxis para la PTMI**

En este caso, debido a que se ha omitido el componente preparto e intraparto, las posibilidades de disminuir la TMI están limitadas al componente postparto en el niño. En estos niños se recomienda realizar el estudio virológico lo antes posible (idealmente tomando la primera muestra inmediatamente al nacimiento antes de iniciar la profilaxis y la siguiente a las 4 semanas) a fin

de poder determinar rápidamente el estado del niño y evaluar la necesidad de tratamiento. La profilaxis ARV debe iniciarse en el niño tan pronto como se pueda tolerar la alimentación oral y en lo posible en las primeras horas de producido el parto. En estos casos se recomienda tratamiento combinado con AZT-3TC-NVP con la siguiente pauta:

- Primera semana: Se administrará NVP a 2 mg/kg/día iniciando la primera dosis lo antes posible, tratar que sea en las primeras 12 horas de vida. A partir del 5 día se administrará a 4 mg/ kg/día;
- Segunda semana: se proseguirá con una dosis de 4 mg/kg/día del día 8 al 14 inclusive, interrumpiendo el tratamiento si se dispone de una prueba virológica para el VIH (carga viral ARN o PCR-ADN) negativa;
- Una vez interrumpido el tratamiento con NVP, mantener AZT y 3TC durante 15 días, para disminuir la posibilidad de desarrollo de resistencia a NVP.

La duración total de la profilaxis es de 4 semanas, las dos primeras con: AZT+3TC+NVP y las dos últimas con AZT+3TC. Si hay disponibilidad sería importante realizar una determinación del genoma del VIH (ADN o ARN) en las primeras 48 horas de vida, repetir esta misma prueba a las 2 semanas y disponer del resultado de la misma en 24-72 horas, con el fin de determinar la necesidad de mantener el tratamiento. Si los resultados del primer y segundo control son negativos, podrá interrumpirse la administración de nevirapina. Ésta es la pauta teóricamente más eficaz aunque no existen estudios que respalden esta intervención.

Una segunda opción es la utilización de AZT + NVP con la siguiente pauta:

- AZT: jarabe a las 6-8 horas posparto a dosis de 2 mg/kg cada 6 horas durante 4-6 semanas;
- NVP: se administrará una primera dosis de 2 mg/kg (solución, 10 mg en 1 ml) dentro de las primeras 12 horas de vida y una segunda dosis a las 72 horas de vida. La opción mínima sería AZT durante 6 semanas iniciándose a las 6-8 horas tras el parto, según el esquema ACTG 076. Esta opción es menos eficaz.

#### **5.2.4. Tipo de parto e indicación de cesárea**

Durante el parto se recomienda utilizar las precauciones o medidas universales durante todo el procedimiento, las cuales incluyen el uso de bata, guantes, botas, gorro y protección ocular.

Además, a fin de reducir el riesgo de transmisión materno fetal y de transmisión accidental al personal de salud se recomienda:

a) Evitar:

- Procedimientos invasivos innecesarios;
- La episiotomía a menos que este clínicamente indicada;
- La rotura artificial de membranas;
- La rotura prolongada de membranas;
- El uso de agujas de sutura rectas;
- El uso de escalpelo para cortar el cordón umbilical;
- Amniocentesis;
- Amnioscopia;
- Monitoreo invasivo

b) Pinzar y cortar inmediatamente el cordón umbilical;

c) Utilizar guantes para manipular al recién nacido;

d) Bañar inmediatamente al niño con agua y jabón.

### ***Indicación de cesárea programada***

Se entiende por cesárea programada aquella que se realiza antes de iniciado el trabajo de parto y antes de la rotura de membranas. Este procedimiento se ha asociado con reducciones de la TMI del 50% y hasta del 90%, si la mujer recibe ARV para la PTMI<sup>(79,80)</sup>, lo que ha resultado en un marcado aumento de su indicación en mujeres con VIH.

Cuando se realiza en forma programada el procedimiento ha demostrado ser efectivo, seguro y costo-efectivo; sin embargo, conviene recordar que el procedimiento no está exento de riesgos y tiene una tasa de complicaciones a corto plazo ligeramente mayores que la cesárea no electiva<sup>(81)</sup>. Otras limitaciones de este procedimiento incluyen la falta de información acerca de los beneficios de la cesárea en las mujeres con rotura prolongada de membranas y la costo-efectividad en entornos de recursos limitados donde las complicaciones pueden ser mayores<sup>(82,83)</sup>.

En aquellas mujeres que reciben TARV, que han mantenido buena adherencia y presentan una carga viral indetectable o <1.000 copias/ml en el último trimestre, se recomienda realizar un parto vaginal<sup>(88,84)</sup>.

En el manejo de la atonía uterina se debe evitar el uso de metilergonovina si la paciente utiliza inhibidores de proteasa o efavirenz porque su combinación se ha asociado a exagerada vasoconstricción<sup>(193)</sup>.

## Recomendaciones para tipo de parto en mujeres embarazadas con VIH

- Cesárea programada a las 38 semanas a aquellas mujeres que:
  - No tengan una carga viral hecha en el tercer trimestre del embarazo **(A-I)**;
  - Tengan una carga viral  $>1.000$  copias/ml **(A-I)**;
- Ofrecer parto vaginal a aquellas mujeres sin indicación obstétrica de cesárea, en TARV estable, buena adherencia y carga viral realizada en el último trimestre el embarazo  $<1.000$  copias/ml **(A-IV)**

### 5.2.5. Recomendaciones sobre la alimentación del recién nacido

Para reducir al mínimo el riesgo de transmisión del VIH a los niños el grupo de expertos de la Región de las Américas propuso reforzar la estrategia de suprimir la lactancia materna en los hijos de mujeres con VIH. En este sentido la OPS/OMS recomienda evitar la lactancia materna siempre y cuando esta opción sea aceptable, factible, asequible, sostenible y segura (AFASS). Para ello el grupo de expertos reconoce que es necesario que los países incrementen sus esfuerzos para alcanzar estos requisitos a fin de poder ofrecer esta alternativa a las mujeres que lo necesiten. Sin embargo se ha reportado que la leche de fórmula conlleva una mayor morbilidad y mortalidad por otras causas y que la lactancia mixta (lactancia materna más leche de fórmula) presenta un mayor riesgo de transmisión del VIH. Por lo tanto cuando se recomienda evitar la lactancia se deben considerar los riesgos locales de diarrea y malnutrición, a la vez que asegurar la provisión continua y segura de leche de fórmula.

Por lo tanto, además de las condiciones mencionadas, cuando no pueda asegurarse el uso exclusivo de leche de fórmula durante los primeros seis meses de vida debe considerarse la lactancia materna exclusiva hasta que se cumplan las condiciones señaladas como “AFASS”. La prolongación del período de lactancia materna exclusiva más allá de seis meses incrementa el riesgo de malnutrición. Las madres deben recibir consejería y apoyo por lo menos durante los dos primeros años de vida del niño, a fin de asegurar una alimentación adecuada. La consejería deberá incluir los riesgos y los beneficios de estas formas alternativas de alimentar al niño, las técnicas para llevarlas a cabo y los métodos terapéuticos para la supresión de la producción de leche materna cuando sea necesario.

Hay en la actualidad estudios que señalan que el mantenimiento de la triple terapia materna durante el periodo de lactancia disminuye de forma muy importante el riesgo de TMI de VIH<sup>(85,86,87,186)</sup>. Puede contemplarse de manera excepcional lactancia materna exclusiva con cobertura de TARV en aquellos casos en los que no pueda asegurarse la alimentación con fórmula adaptada según las condiciones AFASS, aunque la recomendación para una profilaxis óptima es la supresión de la lactancia materna con sustitución con fórmula láctea.

La lactancia mixta (leche materna y fórmula láctea) presenta mayor riesgo de transmisión que la lactancia materna exclusiva o que la alimentación exclusiva con fórmula láctea y debe evitarse en todos los casos<sup>(88,89)</sup>. Para asegurarse que el niño no recibirá alimentación mixta y para la comodidad de la madre los programas deben asegurar el acceso a consejería, apoyo y medicación específica para suprimir la lactancia cuando sea apropiado.

Recomendaciones para la alimentación del recién nacido de madre con VIH

- Todas las madres deben recibir consejería y apoyo nutricional para la alimentación de sus hijos, **(A III)**;
- Sustitución de lactancia materna por fórmula láctea cuando se den las condiciones **AFASS (A-II)**;
- Desaconsejar la lactancia mixta **(A-I)**;
- Cuando se recomienda la sustitución de la lactancia materna, por fórmula láctea proporcionar medicación para suprimir la producción de leche materna **(A-IV)**;
- Cuando de forma excepcional la lactancia materna no se pueda sustituir por alimentación con fórmula adaptada, se recomienda lactancia materna exclusiva, que se limitará a los primeros 6 meses de vida y se prolongará el TARV de la madre durante el tiempo que dure la lactancia aun cuando no lo requiera por su propia salud **(A-I)**.

### 5.2.6. Seguridad de los ARV en las mujeres embarazadas y en los niños

El embarazo y la lactancia materna plantean cuestiones adicionales con respecto a la PTMI y a la toxicidad que puedan afectar la elección de los antirretrovirales. Sin embargo, estas cuestiones deben enfocarse en el contexto de asegurar un tratamiento óptimo para la salud de la mujer. Todos los antirretrovirales se

asocian a alguna toxicidad que puede ser transitoria o permanente y que puede afectar tanto a la mujer como al niño. Por otro lado, las mujeres que reciben TARV presentan un menor riesgo de progresión de enfermedad, de muerte y de TMI de la infección por VIH. El riesgo para la embarazada, el feto y el recién nacido varía en función de la etapa de desarrollo fetal, la duración de la exposición y el número de medicamentos a los cuales están expuestos la mujer y el niño.

### 5.2.6.1 Seguridad de los antirretrovirales en el tratamiento de las embarazadas

La toxicidad de los ARV durante el embarazo no es mayor que en las mujeres no embarazadas<sup>(90)</sup>. La guía de TARV para adultos de la OPS/OMS contiene una exposición más detallada de la toxicidad de los antirretrovirales. En esta sección se abordan específicamente los temas de seguridad relacionados con el embarazo.

#### a) *Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y nucleótidos*

Los INTI con los cuales se tiene mayor experiencia en las embarazadas son el AZT y el 3TC, y por lo tanto se consideran los INTI de elección. Los INTI opcionales en las pautas del TARV de primera línea incluyen el ABC, d4T y ddI. Los estudios farmacocinéticos en las embarazadas indican que no se requieren ajustes de las dosificaciones de AZT, 3TC, ABC, ddI, ni d4T<sup>(91,92,93,94)</sup>. El FTC es un medicamento estructuralmente similar al 3TC aunque la evidencia acerca de su seguridad durante el embarazo es limitada. El TDF es un análogo nucleótido que se ha incluido como una opción en las pautas de TARV de primera línea para los adultos. La experiencia del TDF en el embarazo es limitada. Los estudios en monos expuestos durante la vida intrauterina muestran una reducción del crecimiento fetal y de la porosidad ósea<sup>(87,88)</sup>. En humanos también se ha observado desmineralización ósea en algunos niños infectados que recibieron un tratamiento crónico con TDF<sup>(89,95,96)</sup>.

La toxicidad principal del AZT es de tipo hematológica (anemia y neutropenia) y en embarazadas con anemia grave (hemoglobina < 7 g/dl) se recomienda no usar AZT y sustituirlo por otros INTI como el ABC o el d4T. La combinación de ddI y d4T ha sido implicada en varios informes de casos de acidosis láctica en embarazadas, algunos de los cuales han tenido un pronóstico fatal para la madre o para el feto. Todas estas mujeres habían

recibido este esquema desde antes de la concepción y lo habían continuado durante el embarazo, presentado síntomas de acidosis láctica al final del embarazo<sup>(97,98)</sup>.

No se ha detectado un aumento de riesgo de anomalías congénitas en niños expuestos al AZT, 3TC o ABC durante el primer trimestre evaluados en forma prospectiva, teniendo en cuenta que el número de casos evaluados permitiría detectar un aumento de riesgo de 1,5 veces y para el caso del ABC un riesgo dos veces mayor<sup>(53)</sup>. Con respecto al ddl se observaron 13 casos de malformaciones en 205 (6,3%) niños nacidos vivos expuestos en el primer trimestre, en comparación con 2 casos entre 190 (1,1%) recién nacidos expuestos a la ddl después del primer trimestre<sup>(53)</sup>.

#### *b) Inhibidores no nucleósido de la transcriptasa inversa*

La NVP es el INNTI de elección para el TARV durante el embarazo debido a la experiencia clínica acumulada y a su eficacia para reducir la TMI<sup>(69,99,100)</sup>. Los efectos adversos más frecuentes de la NVP son la hepatotoxicidad y las erupciones cutáneas. Aunque la hepatotoxicidad sintomática o la toxicidad cutánea grave son poco frecuentes, son más frecuentes en mujeres que en los hombres y suele aparecer entre las 6 y 12 semanas del inicio del tratamiento. Es más frecuente en las mujeres que inician el TARV con un recuento de linfocitos CD4 superior a 250 linfocitos/mm<sup>3</sup> y en los varones con un recuento superior a 400 linfocitos/mm<sup>3</sup><sup>(101,102,103)</sup>. En un análisis de varios estudios con aproximadamente 600 mujeres con recuentos de linfocitos CD4 variables, la hepatotoxicidad sintomática se presentó en cerca del 10% de los casos y la hepatotoxicidad fatal en el 0,7% de las mujeres con un recuento de linfocitos CD4 mayor de 250/mm<sup>3</sup> al momento de iniciar la NVP. Cuando el recuento de linfocitos CD4 fue inferior a 250 cel/mm<sup>3</sup> la frecuencia de hepatitis sintomática fue del 1 al 2% y no se observó ningún caso de hepatotoxicidad mortal<sup>(106,108)</sup>. Aunque se han notificado algunos casos en las embarazadas, no se sabe si el embarazo predispone aún más a las mujeres a estos efectos tóxicos<sup>(95,104,105)</sup>, aunque una mejor situación inmune de las mujeres embarazadas puede predisponer a un mayor riesgo de toxicidad<sup>(106)</sup>. La mayor mortalidad (1,1%) se observó en las mujeres con un recuento de linfocitos CD4 superior a 400 linfocitos/mm<sup>3</sup>. Es probable que haya un gradiente del riesgo de toxicidad en mujeres con un recuento de linfocitos CD4 superior a 250/mm<sup>3</sup>, siendo el riesgo más alto cuando el recuento de linfocitos CD4 se acerca a parámetros normales, como se ha observado en las mujeres sin infección por el VIH que recibieron profilaxis post exposición con NVP<sup>(65)</sup>.

Algunos estudios realizados en lugares con recursos limitados, predominantemente en embarazadas, han indicado que el riesgo de la hepatotoxicidad relacionada con NVP es inferior que el notificado en los países industrializados. En estos estudios se ha comunicado aumentos de grado 3 ó 4 en las enzimas hepáticas en alrededor del 4% al 7% de las mujeres con diversos recuentos de linfocitos CD4<sup>(70,76,111,107,108)</sup>. Por el contrario, en un estudio realizado en Sudáfrica se reportaron tasas más altas de hepatotoxicidad sintomática y grave en mujeres no embarazadas con un recuento de linfocitos CD4 superior a 200 linfocitos/mm<sup>3</sup> (la mediana del recuento de linfocitos CD4 en pacientes con hepatotoxicidad temprana fue de 406 linfocitos/mm<sup>3</sup>)<sup>(109)</sup>. Los datos del *Antiretroviral Pregnancy Registry* no han detectado ningún aumento del riesgo total de malformaciones congénitas después de la exposición a la NVP durante el primer trimestre<sup>(53)</sup>.

Con respecto al EFV (el INNTI alternativo para el tratamiento de primera línea) existe evidencia que podría estar implicado en un mayor riesgo de malformaciones congénitas. En monos de corta edad expuestos en la vida intrauterina a una concentración de EFV similar a las terapéuticas en los seres humanos se han observado malformaciones significativas (anencefalia, anoftalmia, fisura palatina)<sup>(110)</sup>. En humanos se han notificado seis casos de defectos de sistema nervioso central en niños expuestos en el primer trimestre a EFV (entre ellos tres niños con mielomeningocele y uno con malformación de Walker-Petimetre)<sup>(54,56,111)</sup>.

En un registro prospectivo de embarazo, en el que se incluían mujeres antes conocer la situación del embarazo o de pruebas como la ecografía prenatal, se observaron malformaciones congénitas en 5 de 228 (2,2%, IC95%: 0,7-5,1) niños nacidos vivos expuestos al EFV durante el primer trimestre<sup>(53)</sup>. Ninguna de las anomalías notificadas en este estudio fueron similares a las alteraciones observadas en los estudio en animales o en los informes de casos. Se ha controlado un amplio número de nacidos vivos expuestos al EFV y no se ha podido detectar en forma terminante un aumento significativo del riesgo de malformaciones congénitas<sup>(112)</sup>. Sin embargo, se precisan estudios más amplios para evaluar el riesgo de anomalías congénitas específicas, como los defectos del tubo neural, ya que los estudios prospectivos actuales tienen un poder insuficiente para formular conclusiones sobre estos riesgos<sup>(113,114)</sup>.

La *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, clasifica el EFV como un medicamento de categoría D: “Pruebas positivas de efectos



indeseables en fetos humanos basadas en datos experimentales o post-comercialización, aunque los posibles beneficios podrían ser aceptables a pesar de sus posibles riesgos<sup>7(116)</sup>. El uso de EFV podría considerarse en mujeres embarazadas en el segundo o tercer trimestre que no puedan recibir NVP (por ejemplo, una embarazada con toxicidad grave por NVP o con tuberculosis).

Cuando se indica una pauta basada en EFV a una mujer en edad fértil debe asegurarse que la mujer no se encuentre embarazada y que tenga acceso a consejería y métodos anticonceptivos eficaces. En un estudio reciente en 548 mujeres que recibieron EFV en Costa de Marfil, con consejería para planificación familiar y métodos hormonales de anticoncepción la incidencia anual de embarazo fue del 2,6%<sup>(115)</sup>.

### *c) Inhibidores de la proteasa*

Las recomendaciones con respecto a la terapia de segunda línea en las mujeres embarazadas están limitadas por la menor experiencia con los inhibidores de la proteasa (IP) en el embarazo. Los inhibidores de la proteasa más utilizados y de los que se dispone de datos de inocuidad en el embarazo son el saquinavir potenciado con dosis bajas de ritonavir (SQV/r) y el nelfinavir (NFV)<sup>(75, 116, 117)</sup>.

Durante el embarazo pueden presentarse cambios en la distribución de las drogas, sin embargo no parece necesario ajustar la dosificación de SQV/r<sup>(118)</sup>.

En el caso del nelfinavir los resultados han sido contradictorios ya que varios estudios han demostrado que las concentraciones de este fármaco son sumamente variables en mujeres embarazadas<sup>(119, 120)</sup>. La formulación en cápsula de lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r) también ha mostrado asociarse a concentraciones inferiores durante el tercer trimestre<sup>(51)</sup>; sin embargo, en otro estudio se observaron concentraciones plasmáticas suficientes en la mayoría de las mujeres<sup>(121)</sup>. No se conocen las modificaciones durante el embarazo de la forma farmacéutica de LPV/r en comprimidos termoestables; hasta que se disponga de más datos debe indicarse la dosis habitual de comprimidos. Las concentraciones de indinavir (IDV) sin reforzar son inferiores durante el embarazo con respecto al periodo postparto<sup>(124, 122, 123)</sup>. No hay datos en las embarazadas sobre las concentraciones de atazanavir (ATV) ni de fosamprenavir (fAPV) solos o potenciados con dosis bajas de ritonavir, y hasta que no haya más datos estos medicamentos solo deberán usarse si no hay otra opción disponible.

Hay datos contradictorios con respecto a los posibles efectos adversos

del TARV con IP en el embarazo, en especial sobre el riesgo de parto pretérmino<sup>(75,124,125,126,127,128)</sup>. En estudios observacionales realizados en entornos de recursos limitados como Costa de Marfil y Tailandia se describieron tasas similares de parto pretérmino en las mujeres a las que recibieron TARV y aquellas que recibieron profilaxis de la TMI con uno o dos fármacos<sup>(129,130)</sup>. Algunos estudios indican que el empleo de los IP en el embarazo podrían asociarse a un riesgo mayor de hiperglucemia gestacional o de diabetes, esto no se ha demostrado en los estudios más recientes. También se discute el papel de los IP en el desarrollo de preeclampsia<sup>(131,132)</sup>. En el caso de las mujeres que requieren un tratamiento de segunda línea y se quedan embarazadas mientras reciben IP o necesitan cambiar de medicamentos durante el embarazo, los beneficios del tratamiento para la madre superan a los riesgos teóricos de un resultado adverso del embarazo y el tratamiento deberá iniciarse o seguirse según sea necesario. Se ha observado un número suficiente de exposiciones durante el primer trimestre a nelfinavir y ritonavir que permitiría detectar un aumento del doble de riesgo de malformaciones congénitas generales; sin haber detectado hasta la fecha este aumento<sup>(51)</sup>. Con los otros IP no se cuenta con datos de un número suficiente de embarazos como para formular conclusiones.

*d) Efectos a largo plazo de la exposición intrauterina del niño a los ARVs*

Los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina del niño a los fármacos antirretrovirales en función de los datos de los países industrializados son contradictorios. En las comunicaciones de una gran cohorte francesa se observaron síntomas clínicos de disfunción mitocondrial en el 0,26% de los niños expuestos no infectados que habían recibido antirretrovirales durante el embarazo, que se asoció a una mortalidad del 0,07%<sup>(133)</sup>. Los niños presentaban principalmente síntomas neurológicos, a veces acompañados de la hiperlactatemia significativa y alteración de la función de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Sin embargo, estos hallazgos no han podido ser confirmados en otras cohortes en Europa y los Estados Unidos<sup>(134,135)</sup>.

Se han notificado anomalías hematológicas persistentes, aunque clínicamente asintomáticas, en los niños no infectados con exposición intrauterina a los antirretrovirales<sup>(136)</sup>. En la actualidad se está realizando un seguimiento a largo plazo de los niños expuestos no infectados que han recibido antirretrovirales a fin de evaluar el riesgo de dicha exposición en el niño.

### 5.2.6.2 Seguridad de los antirretrovirales usados como profilaxis para la prevención de la infección por el VIH en los recién nacidos

En los estudios clínicos sobre la PTMI, y con las pautas que se emplean para la profilaxis antirretroviral en la mayoría de los entornos con recursos limitados la toxicidad a corto plazo es poco frecuente<sup>(137)</sup>. En varios estudios controlados con un seguimiento prolongado, el empleo de AZT para la PTMI no se asoció a toxicidad clínica ni de laboratorio significativa<sup>(63,138)</sup>. En un estudio francés, la asociación de AZT y 3TC administrada a las mujeres para la PTMI desde el principio del segundo trimestre del embarazo y al recién nacido durante seis semanas se asoció a tasas más altas de anemia y neutropenia en el niño en comparación con los niños expuestos solo a AZT<sup>(104)</sup>. En los entornos de recursos limitados la exposición a AZT y a 3TC durante el embarazo y en el niño recién nacido suele ser de menor duración, y al parecer, la toxicidad hematológica grave es poco frecuente<sup>(66,73,142,139)</sup>.

La du-NVP se ha asociado a una mínima toxicidad en los estudios clínicos realizados hasta la fecha que han incluido más de 1600 mujeres y niños<sup>(142)</sup>.

La hepatotoxicidad y las erupciones cutáneas fueron poco frecuentes en las mujeres y sus hijos, y en los estudios comparados no fueron significativamente diferentes a la rama de comparación (placebo, AZT solo, o AZT y 3TC)<sup>(58,59,140)</sup>. De manera análoga, en los estudios más recientes, la asociación de una du-NVP a las pautas de AZT o AZT y 3TC, no se ha observado toxicidad significativa materna o infantil<sup>(73, 134)</sup>.

En un estudio de la profilaxis para los niños con una du-NVP sola o asociada a AZT, se observaron anomalías transitorias y leves (de primer grado) hematológicas y de las enzimas hepáticas, a las seis semanas de edad, en los recién nacidos que habían recibido una dosis de NVP y siete días de profilaxis con AZT, en comparación con los que recibieron la du-NVP sola<sup>(141,142)</sup>.

### 5.2.7. Resistencia a los fármacos después de la PTMI del VIH

#### Antecedentes

Las pautas que no logran una supresión viral completa favorece la generación y aumento de los virus resistentes sobre el virus no mutado debido a la presión

de selección. En el contexto de terapias subóptimas la resistencia se desarrolla más fácilmente para NVP y 3TC, debido a que la aparición de una única mutación causa resistencia de alto grado<sup>(143,144)</sup>. En el caso del AZT, en cambio, se requiere la presencia de varias mutaciones para conferir resistencia de alto grado, por lo que la resistencia suele evidenciarse después de varios meses de terapia subóptima y en personas con enfermedad avanzada<sup>(145,146,147)</sup>.

La NVP tiene una vida media prolongada, con concentraciones detectables hasta 21 días después de recibir una du-NVP<sup>(148)</sup>.

La resistencia a NVP implica resistencia al EFV y se detecta con una prueba de resistencia antirretroviral habitual en el 25 al 50% de las mujeres que reciben una dosis única, aunque esta cifra aumenta al 60-89% si se utilizan técnicas más sensibles, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real<sup>(149,150,151,152)</sup>.

Es interesante observar que las mutaciones encontradas en las madres son diferentes a las que se encuentran en los niños infectados. En niños, hasta el 50% de los casos que contraen la infección presentarán resistencia si la madre recibió du-NVP<sup>(153,154,155)</sup>.

Con respecto al 3TC, el riesgo de resistencia se correlaciona con la duración de la exposición<sup>(156)</sup>. En un estudio de cohorte en Francia se observó una tasa global de resistencia a las seis semanas del parto del 39%. En este estudio no se observó resistencia en las 12 mujeres que recibieron la pauta menos de un mes, mientras que fue del 20% en el grupo que recibió tratamiento durante uno a dos meses y del 50% cuando la duración del tratamiento fue mayor de dos meses<sup>(104)</sup>. En el estudio multicéntrico Petra, el 12% de las mujeres que recibieron AZT y 3TC antes del parto, intraparto y postparto presentó resistencia; sin embargo, no se observó resistencia al AZT ni al 3TC cuando esta asociación se administró solo durante el parto y hasta una semana después<sup>(149)</sup>.

En un estudio que incluyó 819 mujeres embarazadas de 4 países de la región (Argentina, Bahamas, Brasil y México), se encontraron mutaciones de resistencia en 19 de 118 mujeres (16%) con una prueba de resistencia disponible. Es muy difícil extrapolar estos resultados debido a que el 78% de estas pacientes habían recibido TARV previamente<sup>(157)</sup>.

En Brasil se estudió el desarrollo de resistencia a NFV en mujeres expuestas a esta droga para la PTMI mediante la realización de una prueba de resistencia en el momento basal y a los 6 meses después del parto. Se evaluaron 30

pacientes que recibieron AZT-3TC-NFV. En el momento basal 2/25 pacientes sin exposición previa a los ARVs presentaban mutaciones a los ARVs. A los 6 meses 23% (4/17) de las mujeres expuestas a NFV desarrollaron alguna mutación asociada con resistencia a esta droga (en dos casos mutaciones mayores y en dos casos mutaciones menores) y otras 3 pacientes desarrollaron mutaciones a los INTI<sup>(158)</sup>.

### ***Prevención de la resistencia a la NVP***

El riesgo de emergencia de resistencia a los fármacos ARV se asocia principalmente con la carga viral en plasma y con el recuento de linfocitos CD4 de la madre en el momento de la exposición. Por lo tanto, las mujeres con el mayor riesgo de resistencia a la NVP después de recibir una du-NVP son las que presentan enfermedad más avanzada por el VIH.

El método más importante para la prevención de la resistencia a la NVP es no utilizar este fármaco en monoterapia<sup>(159)</sup>. Aunque en estudios donde las mujeres reciben NVP en una pauta combinada también se seleccionan cepas víricas resistentes, la tasa es más baja. En un estudio realizado en Irlanda con triple terapia que incluía NVP la tasa de resistencia fue del 15%<sup>(160)</sup>, tasa similar a la observada en un estudio multicéntrico latinoamericano<sup>(162)</sup>. En otro estudio la administración de AZT+3TC durante el trabajo de parto junto con du-NVP, seguido de AZT y 3TC entre cuatro a siete días después del parto, reduce la aparición de resistencia a la NVP del 60% hasta alrededor del 10%<sup>(159)</sup>. Cuando se administra profilaxis solo a los niños expuestos, la frecuencia es aún menor<sup>(164,162)</sup>. La supresión viral efectiva antes de suspender el tratamiento y la continuación durante 7 días de AZT-3TC podría proteger del desarrollo de resistencia a la NVP<sup>(163)</sup>.

#### ***a) Vigilancia de la resistencia***

Los modelos matemáticos han sugerido que la resistencia durante los próximos años se deberá mayormente a generación de resistencia que a transmisión y que probablemente continuará siendo inferior al 5% por lo que no sería necesario el estudio sistemático de la resistencia sino estudios centinelas<sup>(164)</sup>. Para supervisar la transmisión de la resistencia la OMS recomienda un método que emplee mínimos recursos y que indique el momento en el cual dicha transmisión es suficientemente relevante como para ser detectada y entonces considerar medidas adicionales de prevención y evaluación. Los resultados pueden contribuir a las decisiones sobre estrategias de prevención y regímenes de TARV óptimos basándose en el uso de terapias para la profilaxis pre y postexposición y para la prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo

En ALC hay pocos estudios consistentes de vigilancia de la resistencia primaria en mujeres embarazadas sin tratamiento previo. Varios estudios en pacientes sin tratamiento previo han demostrado que la prevalencia de resistencia en la región se mantiene en un nivel moderadamente bajo<sup>(165)</sup>, aunque podría alcanzar un 6,4%<sup>(160)</sup>, mientras que en Estados Unidos, hasta un 10% de las mujeres embarazadas presentan resistencia a alguna de las drogas que habitualmente se utilizan en la PTMI<sup>(167)</sup>.

#### ***b) Implicaciones de la resistencia***

Aún no se ha establecido cual es el impacto real de la emergencia de resistencia en el seguimiento de las madres expuestas. En estudios recientes en África se observó que la exposición previa a una du-NVP no reducía la eficacia de esta dosis única en embarazos posteriores<sup>(168,169)</sup>. Sin embargo, la respuesta virológica a un tratamiento con NVP en la madre puede ser inferior si estuvo previamente expuesta a una dosis única de NVP<sup>(170)</sup>.

## 6. SEGUIMIENTO DEL NIÑO/A

Los principales elementos a considerar en el seguimiento del niño nacido de una madre con VIH o sífilis están relacionados con el diagnóstico precoz de ambas infecciones, la alimentación, el crecimiento y desarrollo y la identificación precoz de los potenciales efectos secundarios de los antirretrovirales, ya sean los usados en la madre o los usados en el niño como parte del esquema de profilaxis de la infección por VIH. Es necesario considerar el desarrollo de resistencias a algunos fármacos utilizados en los esquemas de prevención, especialmente a nevirapina, tanto en la madre como en el niño si resultara definitivamente infectado. Asimismo es muy importante evaluar el estado de exposición a tuberculosis e indicar isoniacida cuando sea necesario.

La toma adecuada de la medicación ARV es fundamental para el éxito de la PTMI por lo que se prestará especial atención a la consejería sobre apoyo a la adherencia para los cuidadores.

El seguimiento del niño expuesto a VIH se realizará en el contexto de la atención posnatal y pediátrico comunes, incluyendo el control del niño sano, el diagnóstico y tratamiento de las infecciones comunes de la infancia y las inmunizaciones sistemáticas.

En el cuadro 12 se resume el conjunto de intervenciones que deben ser incluidas en el seguimiento del niño expuesto al VIH:

Cuadro 12.

Conjunto de intervenciones que deben ser incluidas en el seguimiento del niño.

Administración del régimen de profilaxis antirretroviral
Consejería y apoyo sobre la alimentación
Cuidados generales y vigilancia del crecimiento
Inmunización sistemática
Diagnóstico precoz de la infección por VIH y de las afecciones relacionadas con el VIH
Diagnóstico precoz de la sífilis congénita
Diagnóstico y tratamiento de las infecciones comunes de la infancia
Diagnóstico y tratamiento de la TB y otras infecciones oportunistas y profilaxis con isoniacida cuando esté indicada
Profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol
Indicación y supervisión del TARV para los niños que resulten infectados por el VIH
Consejería sobre apoyo a la adherencia para los cuidadores
Monitoreo de los efectos secundarios potenciales de los antirretrovirales

Un aspecto de especial importancia en el seguimiento es el monitoreo de los potenciales efectos adversos. Las consecuencias potenciales de la exposición intraútero y postnatal a ARV en el niño no son del todo bien conocidas, obligando a un seguimiento estrecho a corto, medio y largo plazo. Un aspecto de gran preocupación es la posible toxicidad mitocondrial en el niño expuesto a ITIN. Se han descrito casos muy graves de enfermedad mitocondrial, incluyendo dos lactantes fallecidos con encefalopatía, que puede ponerse de manifiesto meses después del parto<sup>(171)</sup>. Puede existir daño mitocondrial en niños no infectados expuestos a ITIN, como lo prueba la elevada prevalencia de hiperlactatemia asintomática en los primeros 3-6 meses de vida<sup>(172)</sup>. No obstante, la reversión espontánea sugiere que este daño mitocondrial no tiene expresión clínica en la inmensa mayoría de niños<sup>(173,174)</sup>. Es importante conocer que el riesgo de enfermedad mitocondrial sintomática es escaso pero algo mayor que en la población general, y que se requiere un alto grado de sospecha por la inespecificidad de los síntomas clínicos.



Otra alteración común en niños expuestos a ITIN es la anemia, particularmente frecuente con AZT y que podría aumentar con la asociación de 3TC. Suele ser leve y autolimitada, no precisa habitualmente tratamiento. En los primeros meses de vida del niño, en los controles realizados para el diagnóstico o exclusión de la infección por el VIH, se suelen hacer determinaciones de la hemoglobina. Sin embargo, podrían no ser necesarias dada la leve y autolimitada evolución de la anemia.

El seguimiento del niño debe hacerse en el contexto de una atención integrada a la familia y al recién nacido, que contemple el conjunto de intervenciones indicadas en el cuadro 12. Las diferentes intervenciones, como consejería, inmunizaciones, evaluaciones clínicas, toma de muestras para laboratorio, etc. deben agruparse al máximo tanto en el tiempo como en lugar de atención, optimizando el número de visitas y mejorar así la atención y disminuir las pérdidas de seguimiento.

En el apartado siguiente se presenta un cronograma de atención. De forma ideal, como se ha recomendado a lo largo de este documento, el estatus serológico de la madre frente a sífilis y VIH debería conocerse antes del parto a fin de planificar con antelación la atención pre e intraparto y la consejería sobre decisiones que han de tomarse tras el parto. De especial importancia es discutir con la madre las decisiones concernientes a la alimentación del recién nacido en caso de tener VIH.

## **6.1 Inmunizaciones sistemáticas en los primeros meses de la vida del niño expuesto a VIH.**

La respuesta inmunógena a las vacunas es buena durante el primer año de vida pero posteriormente, debido a la inmunosupresión, se produce una disminución de la respuesta a los antígenos vacunales, por lo que es importante iniciar la vacunación de forma temprana. Actualmente el TARV precoz puede mantener al niño VIH con una situación prácticamente de inmunocompetente y es posible que las vacunas administradas según calendario vacunal habitual, consigan una inmunidad adecuada pasado el año de edad. Es necesario tener en cuenta que aunque la inmunización sistemática es segura, algunas vacunas como son las de microorganismos vivos atenuados no pueden administrarse si el niño está gravemente inmunodeprimido.

El calendario vacunal en los en los primeros meses de la vida del niño expuesto a VIH no difiere con el calendario del niño no expuesto salvo por alguna consideración sobre la vacunación frente a polio y en mayor medida en cuanto a la aplicación de BCG.

En teoría no se debería administrar polio atenuada en forma de polio oral por la posibilidad teórica de transmisión a convivientes infectados con VIH, pero existen multitud de estudios que han demostrado durante años que este riesgo es excepcional.

### 6.1.2 Vacunación con BCG <sup>(187)</sup>

La toma de decisiones a nivel nacional sobre la vacunación BCG, en última instancia, se basa en una serie de factores determinados a nivel local:

- Prevalencia de la tuberculosis en la población general;
- Exposición potencial a la tuberculosis;
- Prevalencia de infección por el VIH;
- Cobertura y la eficiencia eficacia de las intervenciones para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH;
- Tasas de lactancia materna exclusiva y mixta;
- Capacidad para llevar a cabo el seguimiento de niños vacunados;
- Capacidad para realizar diagnóstico virológico en los primeros meses de vida.

El riesgo de la vacunación con BCG en un niño infectado con VIH es desarrollar una enfermedad grave, potencialmente mortal, por infección diseminada por el bacilo de Calmette-Guérin.

Orientación para facilitar la toma de decisiones a nivel local y nacional sobre el uso de la vacuna BCG en los niños en riesgo de infección por el VIH:

- a) En general las poblaciones con alta prevalencia de infección por VIH, también tienen la mayor tasa de infección por tuberculosis, de manera que en estas poblaciones los niños no infectados con VIH se beneficiarán especialmente de la utilización de la vacuna BCG;
- b) Si la prevalencia local de TB es alta, especialmente en el caso de TB multiresistente, los beneficios pueden superar los riesgos con la vacuna BCG en los niños de madre con VIH, pero cuyo estado de infección por el VIH es desconocido y no presentan signos o síntomas sugestivos de infección por VIH;
- c) Los riesgos superan los beneficios en la vacunación con BCG en niños que se sabe que están infectados por el VIH con o sin signos o síntomas de infección por el VIH. **Estos niños no deben ser inmunizados;**

- d) Los riesgos de la vacuna BCG por lo general son superiores a los beneficios en los recién nacidos de madres con VIH y cuya situación de infección por VIH es desconocida, pero han presentado signos o síntomas sugestivos de infección por el VIH. **Estos niños no deben ser inmunizados.**

Tras estas consideraciones se establecen las siguientes recomendaciones:

- a) En el hijo/a de madre con VIH demorar la vacunación con BCG hasta confirmar estatus VIH negativo del niño;
- b) En el hijo/a de madre sin prueba de VIH demorar la decisión sobre vacunación con BCG hasta realizar la prueba de VIH a la madre;
- c) El niño confirmado como VIH positivo no debe ser vacunado con BCG;
- d) El niño con sospecha de infección sintomática por VIH, aún sin confirmación, no debe ser vacunado con BCG;
- e) En zonas de alta prevalencia de tuberculosis multiresistente y cuando exista capacidad para diagnosticar enfermedad por BCG en el niño y exista capacidad de tratamiento de enfermedad diseminada por BCG, el hijo/a de madre con VIH debe ser vacunado con BCG. No obstante incluso en este contexto si el niño/a está confirmado como infectado con VIH o hay sospecha de infección sintomática por VIH, no debe ser vacunado;
- f) El niño/niña confirmado como no infectado por VIH puede vacunarse con BCG.

## 6.2 Cronograma de seguimiento

### a) Nacimiento.

- Examen clínico y cuidados generales del recién nacido; vacunación para hepatitis B según guías nacionales;
- Confirmación del estatus serológico de la madre frente a VIH y sífilis:

*Si la madre tiene serología(+) a VIH:*

- o Consejería sobre alimentación. Si se dan las condiciones AFASS se recomendará la sustitución de lactancia materna por fórmula láctea. Si no se dan dichas condiciones, se recomienda lactancia materna exclusiva;
- o Inicio de profilaxis con ARV antes de las primeras 6 a 8 horas de vida, tan pronto como el recién nacido tolere alimentación y medicación oral;

- o Realizar consejería para reforzar la adherencia al tratamiento.
- Examen clínico normal; no hay evidencia clínica de infección:
  - o Se recomienda posponer vacunación con BCG hasta confirmar ausencia de VIH en el primer diagnóstico virológico;
  - o Se recomienda obtención de hemograma para contar con línea basal de hemoglobina;
  - o Seguimiento en 7-14 días.
- Examen clínico anormal; sospecha clínica de infección por VIH sintomática (muy infrecuente, indicaría infección intraútero):
  - o Descartar/confirmar otras patologías, incluyendo hemograma y bioquímica sanguínea;
  - o 1ª prueba virológica de diagnóstico de VIH;
  - o Se desaconseja realizar BCG hasta que la infección por VIH haya sido descartada;
  - o Si no hay problemas asociados que requieran inicio de otras terapias programar visita de seguimiento en 7-14 días.
- Madre *con serología(+)* a *sífilis*:
  - o Seguir proceso de diagnóstico y tratamiento descrito en las secciones 4.2 y 5.1.2;
  - o En ausencia de serología(+) a VIH, las indicaciones de vacunación con BCG y hepatitis B no difieren de la población general;
  - o En ausencia de serología(+) a VIH, se recomendará la lactancia materna como opción de excelencia para la nutrición y desarrollo del niño;
  - o A todos los niños nacidos de una madre con sífilis se les debe realizar estudios serológicos en paralelo con la madre, utilizando una prueba no treponémica al nacimiento para el seguimiento posterior.

#### **b) 7-14 días de nacido**

- Cuidados generales del niño, comprobar peso y estado nutricional;
- Consejería sobre alimentación; si es alimentado con fórmula láctea asegurar que la preparación es adecuada en cuanto a concentración, higiene y técnica, en el caso de hijo de madre con VIH que sea en forma exclusiva;
- Si está con profilaxis ARV para PTMI:
  - o Comprobar y reforzar la adherencia al tratamiento;

- o Evaluar presencia de efectos secundarios, especialmente síntomas y signos relacionados con anemia y toxicidad mitocondrial;
- o Ajustar dosis al peso.
- Si se ha realizado prueba virológica para VIH al nacimiento, informar de resultados; si fuera positiva:
  - o Realizar una segunda prueba virológica confirmatoria;
  - o Obtener muestra para carga viral, genotipificación para estudio de resistencias a ARV (si la técnica está disponible) y recuento de CD4;
  - o Planificar TARV.

**c) 4–6 semanas de nacido**

- Cuidados generales del niño, comprobar peso y estado nutricional;
- Consejería sobre alimentación; si es alimentado con fórmula láctea asegurar que la preparación es adecuada y en el caso de hijo de madre con VIH que sea en forma exclusiva;
- Si está con profilaxis ARV para PTMI:
  - o Comprobar ausencia de efectos secundarios, especialmente síntomas y signos relacionados con anemia y toxicidad mitocondrial;
  - o Finalizar profilaxis.
- Inicio de profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* con trimetoprima-sulfametoxazol;
- Vacunación para hepatitis B según guías nacionales;
- Si no se ha realizado prueba virológica para VIH, realizar 1ª prueba;
- Si se ha realizado prueba virológica para VIH al nacimiento, informar de resultados; si fuera positiva:
  - o Realizar una segunda prueba virológica confirmatoria;
  - o Obtener muestra para carga viral, genotipificación para estudio de resistencias a ARV (si la técnica está disponible) y recuento de CD4;
  - o Planificar TARV.
- Si se cuenta con una 2ª prueba virológica positiva para VIH:
  - o Consejería para informar de resultados con enfoque multidisciplinar; valorar necesidad de apoyo psicológico;
  - o Consejería para inicio de TARV. Especial énfasis en la adherencia al tratamiento;
  - o Inicio de TARV.

#### **d) 2 meses de edad**

- Cuidados generales del niño, comprobar peso y estado nutricional;
- Calendario general de vacunación siguiendo las normas nacionales;
- Consejería sobre alimentación; si es alimentado con fórmula láctea asegurar que la preparación es adecuada y en el caso de hijo de madre con VIH que sea en forma exclusiva;
- Si toma o ha tomado ARV, comprobar ausencia de efectos secundarios, especialmente síntomas y signos relacionados con anemia y toxicidad mitocondrial;
- Si se ha realizado 1ª prueba virológica para VIH, informar de resultados si están disponibles; si fuera positiva:
  - o Realizar una segunda prueba virológica confirmatoria;
  - o Obtener muestra para carga viral, genotipificación para estudio de resistencias a ARV (si la técnica está disponible) y recuento de CD4;
  - o Planificar TARV.
- Si una 2ª prueba virológica positiva confirma el diagnóstico:
  - o Consejería para informar de resultados con enfoque multidisciplinar; valorar necesidad de apoyo psicológico;
  - o Consejería para inicio de TARV. Especial énfasis en la adherencia al tratamiento;
  - o Inicio de TARV.
- Si la serología para sífilis de la madre fue positiva y se realizó prueba no treponémica al nacimiento a la madre, puede realizarse la misma prueba al niño en este momento para valorar la evolución de los títulos.

#### **e) 3 meses de edad y subsiguientes**

Durante el primer año se recomienda seguimiento mensual con atención a los cuidados generales del niño, evolución del peso, crecimiento y estado nutricional. Se debe proveer consejería sobre alimentación y si es alimentado con fórmula láctea asegurar que la preparación es adecuada y si es hijo de madre con VIH, asegurar que no hay lactancia materna (lactancia “mixta”).

Si está con TARV es necesario comprobar en cada visita:

- o Ausencia de efectos secundarios, con especial atención a los síntomas y signos relacionados con la toxicidad mitocondrial;

- o Comprobar que toma la medicación adecuadamente;
- o Ajustar las dosis al peso cambiante del niño;
- o Reforzar la adherencia al tratamiento;

Para los aspectos específicamente relacionados con el TARV del niño, referimos al lector a las guías de OPS de 2008 *Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en niños en América Latina y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal*<sup>(47)</sup>.

Todos los niños seroreactivos para sífilis al nacimiento (o los niños o cuyas madres fueron seroreactivas) deben recibir seguimiento posnatal con exámenes clínicos y pruebas serológicas no treponémicas cada 2-3 meses hasta que se negativice la prueba o el título se haya reducido en cuatro diluciones. El título de anticuerpos debe disminuir a los 3 meses y debe negativizarse a los 6 meses de edad si el niño no estuvo infectado (es decir, si el resultado positivo de la prueba fue causado por la transferencia pasiva de IgG materna de anticuerpos) o estuvo infectado, pero fue tratado adecuadamente. La respuesta serológica puede ser más lenta en los niños tratados después del período neonatal. Si estos títulos permanecen estables o aumentan después de los 6-12 meses de edad, el niño debe ser reevaluado.

# 7. CONSIDERACIONES ESPECIALES

## 7.1. Embarazadas con VIH y tuberculosis activa

En todas las mujeres con tos de 2 a 3 semanas de duración deben efectuarse pruebas de detección de la tuberculosis activa. En las embarazadas con tuberculosis activa el tratamiento de la tuberculosis es prioritario, aunque con un adecuado seguimiento, también puede realizarse en forma simultánea el tratamiento de la infección por VIH. El momento óptimo para iniciar el TARV depende del recuento de linfocitos CD4, la tolerancia al tratamiento antituberculoso y otros factores clínicos pero se ha recomendado entre 2-8 semanas de iniciado el tratamiento para la tuberculosis. Las interacciones medicamentosas entre algunos antirretrovirales y la rifampicina complican la elección del TARV en pacientes con tuberculosis activa.

Una pauta basada en EFV es el tratamiento de primera línea recomendado para las pacientes con tuberculosis e infección por el VIH, pero este tratamiento solo puede considerarse en las mujeres embarazadas que se encuentran en el segundo o el tercer trimestre de embarazo y que puedan asegurar un método anticonceptivo eficaz después del parto. No hay experiencia para recomendar el uso simultáneo de nevirapina y rifampicina en mujeres embarazadas.

Otra opción incluyen las pautas de tres INTI, como la combinación de AZT + 3TC + ABC.

Se recomienda evitar el uso de los inhibidores de la proteasa en forma simultánea al tratamiento con rifampicina<sup>(175)</sup>. Su uso con SQV/r (1000 mg/100 mg dos veces al día) se ha asociado a hepatotoxicidad grave<sup>(176)</sup>, aunque en determinadas circunstancias (presencia de virus resistente, fallo al tratamiento de primera línea, etc.) puede ser necesario utilizar este esquema bajo un monitoreo estrecho. Otras opciones incluyen utilizar LPV con dosis altas de ritonavir (400mg/400 mg dos veces al día) o SQV/r (400 mg/400 mg dos veces al día), siempre que se pueda realizar un cuidadoso monitoreo clínico y de laboratorio.



## 7.2. Embarazada con VIH y hepatitis

### *Coinfección por VHC*

La coexistencia de VIH y VHC en una mujer embarazada hace más complejo su manejo. Los estudios sobre el efecto del VHC en la progresión clínica del VIH han arrojado resultados controvertidos, pero algunas investigaciones sugieren que personas con coinfección VIH-VHC experimentan recuperación inmunológica más lenta con TARV (recuperación de linfocitos CD4)<sup>(177)</sup>. La coinfección con VHC esta asociada a mayor riesgo de hepatotoxicidad inducida por el TARV.

Por otro lado, pacientes con coinfección VIH-VHC tienen mayor carga viral de VHC y experimentan una progresión más rápida a fibrosis hepática, que aquellos pacientes con mono infección por VHC<sup>(178)</sup>.

La transmisión maternoinfantil del VHC es alta en embarazadas con VIH (entre 5% y 20%). Actualmente no hay intervenciones disponibles para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHC. El uso de la ribavirina y el interferon pegilado esta contraindicado en el embarazo. En caso de un embarazo planificado, el tratamiento para hepatitis C debería realizarse antes de planificar la concepción<sup>(179)</sup>.

Debido al alto riesgo de infección por VHC en recién nacidos de madres con coinfección VIH-VHC, se recomienda seguimiento al recién nacido, tanto de la infección por VIH, como de la infección por VHC<sup>(180)</sup>.

### *Coinfección por VHB*

No parece que el VHB influya negativamente en la evolución de la infección por VIH, sin embargo el daño hepático producido por el VHB puede llevar a mayor toxicidad de los ARV.

Toda mujer con VIH debería ser tamizada de rutina con antígeno de superficie para VHB (HBsAg). En embarazadas con coinfección VIH-VHB debe instaurarse una combinación de TARV que incluya 3TC, el cual es efectivo contra ambos virus. La tasa de transmisión maternoinfantil del VHB puede reducirse por supresión de la replicación viral.

En los casos en que la madre es HBsAg-positivo, el recién nacido debe recibir una dosis de vacuna contra VHB y 0.5 ml IgHB en la primeras 12 horas del nacimiento. Estos niños luego pueden recibir el esquema normal de vacunas

contra VHB (0, 1 y 6 meses). Recién nacidos con peso menor a 2000 gr. deberían recibir cuatro dosis de vacuna VHB (al nacimiento, 1, 2–3 y 6–7 meses). Debe realizarse HBsAg a los 9 y 18 meses de edad a todo niño nacido de madre HBsAg-positivo.

### **7.3. Embarazadas con VIH y anemia**

La anemia es frecuente en las embarazadas y puede estar aumentada en entornos de recursos limitados. La infección por el VIH, la malnutrición, la malaria en determinadas zonas u otras enfermedades parasitarias como la uncinariosis pueden interactuar y exacerbar los efectos de cada una de las enfermedades por separado. La prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la anemia son los componentes fundamentales de la atención prenatal habitual en los lugares con recursos limitados. Como parte de una estrategia para prevenir la anemia y sus efectos adversos, la OMS recomienda el consumo habitual de hierro y la administración de suplementos de folato a todas las embarazadas que viven en las zonas con una alta prevalencia de carencia de hierro. También se recomienda la administración de suplementos de hierro durante el período de posparto. Además, son importantes la prevención y el tratamiento en casos de malaria a fin de reducir la anemia en las embarazadas que viven en regiones en las que la malaria es endémica.

En las mujeres que tienen indicación de iniciar a la brevedad TARV y tienen anemia grave ( $Hb < 7$  g/dl) deberá iniciarse una pauta de tratamiento que no contenga AZT y proporcionar tratamiento de la anemia. Los tratamientos opcionales son d4T y ABC.

En las mujeres embarazadas que padecen la infección por el VIH que no tienen indicaciones para recibir antirretrovirales, la prioridad es tratar la anemia grave. Las pautas profilácticas que contienen AZT sólo deberán iniciarse después de haber corregido la anemia grave ( $Hb > 7$  g/dl).

### **7.4. Tratamiento de las embarazadas usuarias de drogas inyectables**

El consumo de drogas inyectables representa una forma importante de transmisión del VIH en muchos países de Europa, Asia y América Latina. El consumo de drogas endovenosas es considerablemente menor en América Latina, sin embargo otras drogas como cocaína y crack se consumen en mayor medida.

En esta situación se necesita prestar una especial atención a fin de poder atender las necesidades de las usuarias de drogas con infección por el VIH, especialmente durante el embarazo.

Las mujeres embarazadas que son usuarias de drogas tienen mayor riesgo de complicaciones médicas. Para el manejo efectivo de estas personas, se necesita persuadirlas para asistir a los servicios de salud en una fase temprana del embarazo. La atención debería estar a cargo de un equipo multidisciplinario: atención prenatal, atención del VIH, manejo de la dependencia a drogas, apoyo psicosocial.

Generalmente el acceso a la atención de la salud de estas mujeres está obstaculizado por diversos factores. La estigmatización por las actitudes de los profesionales sanitarios y la falta de coordinación entre los profesionales de atención obstétrica y los especialistas en el tratamiento de las drogodependencias y los programas de reducción de daños representan alguno de estos factores.

Los programas nacionales deben lograr que los servicios de la atención prenatal, de trabajo de parto y de posparto proporcionen un ambiente adecuado a las mujeres usuarias de drogas endovenosas que tienen VIH.

Estas mujeres requieren consejería acerca de los efectos del alcohol y de las otras drogas en el crecimiento y el desarrollo del feto y acerca de los beneficios de los servicios de reducción de daños. Se requiere una atención integral continua en todo el proceso del embarazo y en el período posparto que atienda la infección por el VIH, las necesidades obstétrico-ginecológicas y las relacionadas con el uso de drogas inyectables que incluya medicación específica, la mejoría de la coordinación y mecanismos de derivación.

La consejería es un componente esencial en el manejo de usuarias de drogas embarazadas con VIH, con énfasis en lo siguiente:

- El riesgo de las drogas para el feto y el neonato;
- Las interacciones entre drogas y ARV;
- La importancia de adherencia a los ARV y del control clínico.

El síndrome de abstinencia neonatal consiste en los signos y síntomas que presentan los recién nacidos separados bruscamente después de una exposición prolongada a las drogas durante el embarazo. Inicialmente, esta denominación se empleaba para describir la abstinencia de los opiáceos, pero actualmente la definición consiste en manifestaciones de la abstinencia a cocaína, anfetaminas y alcohol. El síndrome de abstinencia neonatal se produce en cerca del 60% de todos

los fetos expuestos a estas drogas, generalmente hasta las 72 horas de vida. Las manifestaciones clínicas de la abstinencia neonatal varían dependiendo del tipo de sustancia implicada, del metabolismo y excreción de la droga y sus metabolitos. Los síntomas incluyen trastornos digestivos como succión aumentada o ineficaz, vómitos, regurgitación excesiva y diarrea; cardiorrespiratorios como taquicardia, taquipnea, cianosis; neurológicos como temblores, hipotonía, hipertonia, hiperreflexia, irritabilidad, agitación o convulsiones y síntomas generales como fiebre, diaforesis, llanto agudo, alteración del sueño, pérdida de peso. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y el manejo generalmente incluye el soporte hidroelectrolítico y nutricional<sup>(181)</sup>.

En general, los mismos principios para evaluación clínica e inmunológica de mujeres embarazadas con VIH, aplican para embarazadas usuarias de drogas inyectables. Para embarazadas que ya estaban recibiendo TARV las interacciones farmacológicas con drogas pueden ser un problema. En el caso de embarazadas usuarias de drogas inyectables con VIH que no son elegibles para TARV, se usa el mismo régimen de profilaxis para PTMI, que en mujeres no usuarias de drogas inyectables<sup>(182)</sup>.

El uso de drogas es uno de los principales factores que afectan la adherencia TARV, por lo que las usuarias de drogas requieren de apoyo psicosocial, seguimiento estrecho al cumplimiento de la terapia.

La mayoría de usuarias de drogas no asisten a la atención prenatal y solo acuden a los servicios de salud al momento del parto. En estos casos el personal de salud debe estar preparado para evaluar el uso de drogas, ofrecer consejería y prueba del VIH, proveer tratamiento en casos de abstinencia, consejería sobre el efecto de las drogas en el recién nacido.

## **7.5. Mujeres con infección primaria por el VIH durante el embarazo**

Muchas mujeres pueden presentar una prueba serológica negativa durante el primer trimestre pero pueden continuar en riesgo de adquirir la infección, ya sea porque su pareja habitual tiene VIH o porque está cursando una infección aguda. Durante la infección aguda las tasas de transmisión son más altas que durante la infección establecida debido a las mayores concentraciones de virus circulante en esta etapa. Esto aplica también a la TMI.

En Nueva York el 1,4% de las embarazadas con infección por VIH detectadas presentaba una prueba negativa en las etapas tempranas del embarazo<sup>(183)</sup>.

La forma de detectar estos casos implica la realización de consejería y prueba a las parejas masculinas a fin de disminuir el riesgo de adquirir nuevas infecciones y detectar las parejas serodiscordantes. La repetición de la prueba al final del embarazo en las mujeres que tuvieron una prueba negativa durante el primer trimestre podría identificar mujeres con una infección reciente por el VIH y permitiría su acceso a las medidas de PTMI y a la atención sanitaria.

Esta estrategia se ha utilizado en embarazadas de zonas de alta prevalencia y en embarazadas de lugares con prevalencia baja pero que tienen un mayor riesgo de exposición al VIH (por ejemplo, antecedentes de infección de transmisión sexual, trabajadoras sexuales y usuarias de drogas inyectables y embarazadas con una pareja VIH positiva).

## **8. ANEXOS**

**ANEXO 1. ALGORITMOS DE ACTUACIÓN SEGÚN LOS DIFERENTES ESCENARIOS**

**ANEXO 2. DOSIS MEDICAMENTOS**

**ANEXO 3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

**ANEXO 4. INFECCIONES VERTICALES TRANSMITIDAS DE LAS MADRES A SUS HIJOS, TAMIZAJE E INTERVENCIONES SISTEMÁTICAS**

**ANEXO 5. MEDIDAS UNIVERSALES PARA PREVENIR LAS INFECCIONES DURANTE EL EMBARAZO**

## Anexo 1. ALGORITMOS DE ACTUACIÓN SEGÚN LOS DIFERENTES ESCENARIOS

### Anexo 1.1

**Opciones de tratamiento antirretroviral para las mujeres embarazadas con un recuento de linfocitos CD4 mayor de 250 células/mm<sup>3</sup> y con indicación de recibir TARV**

Opción	Ventajas	Desventajas
Usar una pauta basada en IP(1);	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor riesgo de hepatotoxicidad;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limita las opciones de tratamiento de segunda línea;</li> </ul>
Comenzar un tratamiento basado en NVP con una vigilancia minuciosa en las 12 primeras semanas(2);	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reserva el IP para las pautas de segunda línea;</li> <li>Compatible con las recomendaciones habituales;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Riesgo potencial de hepatotoxicidad grave;</li> </ul>
Empezar una pauta con 3 INTI.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se reserva el IP para las pautas de segunda línea;</li> <li>Menor riesgo de hepatotoxicidad.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menos potente que pautas con INNTI o PI;</li> <li>No se recomienda usar TDF por potencial toxicidad aún no definida.</li> </ul>

## Anexo 1.2

### Pautas para la profilaxis en mujeres con VIH y sin TARV y sin indicación de recibirlo que consultan en etapas tempranas de su embarazo

Nivel de recomendación	Embarazo	Trabajo de Parto	Postparto	Ventajas	Desventajas
Recomendada A-I	AZT -3TC- NVP a partir de la semana 14;	AZT-EV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Madre: Suspender NVP y continuar 7-10 días AZT-3TC#;</li> <li>- Niño: AZT 4-6 sem;</li> </ul>	Pauta sumamente eficaz;	- Riesgo de toxicidad en mujeres con CD4 > 250 cel/mm <sup>3</sup> ;
Recomendada A-I	AZT-3TC-IP (LPV-r /SQV-r/) a partir de la semana 14;	AZT-EV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Madre: Suspender#;</li> <li>- Niño: AZT 4-6 sem;</li> </ul>	Pauta sumamente eficaz;	- Mayor costo. La utilización de IP puede comprometer su uso futuro como terapia de 2ª línea;
Opcional C-III	AZT-3TC-ABC a partir de la semana 14.	AZT- EV	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Madre: Suspender #</li> <li>- Niño: AZT 4-6 sem.</li> </ul>	Fácil posología en combinación a dosis fija.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Menor eficacia virológica;</li> <li>- Riesgo de resistencia a INTI;</li> <li>- Riesgo de hipersensibilidad ABC.</li> </ul>
# . Discontinuar si la madre no tiene indicación de iniciar TARV.					



## Anexo 1.3

### Pautas para la profilaxis en mujeres con VIH sin tratamiento y que consultan en trabajo de parto

Nivel de recomendación	Trabajo de parto	Postparto	Ventajas	Desventajas
Recomendada B-II	du-NVP + AZT i.v hasta el parto;	- Madres: AZT/3TC × 7-10 días; - Niño: AZT 4-6 semanas + NVP (1 o 2 dosis; ver texto). Valorar triterapia según factores de riesgo (ver texto);	Permite reducir la TMI a tasas cercanas al tratamiento combinado; Fácil de implementar;	Se debe administrar AZT/3TC para evitar la emergencia de resistencia a INNTI;
Alternativa mínima B-II	AZT/3TC vía oral y repetir cada 3 horas hasta el nacimiento.	Madre: suspender; Niño: AZT × 6 sem <sup>#</sup>	Eficacia equivalente a la du-NVP sola; Se elimina el riesgo de resistencia a la NVP.	Preocupación por la eliminación del componente endovenoso durante el trabajo de parto.
Nota: para las dosis, ver el anexo 2. #Existen datos limitados de la eficacia de cuatro semanas de AZT para el niño.				

## Anexo 1.4

### Pautas para la profilaxis antirretroviral a niños nacidos de mujeres con VIH que no recibieron profilaxis

Jerarquización	Posparto	Ventajas	Desventajas
Recomendado B-II	Niño: triple terapia AZT-3TC-NVP durante 4 semanas;	Mayor eficacia teórica;	No existen estudios que respalden esta intervención; Se debe realizar el estudio virológico antes de iniciar el tratamiento;
Opción B-II	Niño: NVP (2 dosis, la 1ª inmediatamente después del parto) + AZT × 6 semanas.	NVP + AZT es más eficaz que du-NVP sola o AZT solo.	Riesgo de toxicidad; Riesgo de resistencia a NVP si el niño se infectó durante el parto.
Nota: para las dosis, ver el anexo 2.			

## Anexo 2. DOSIS DE MEDICAMENTOS

### Anexo 2.1 Medicamentos para La madre

Medicamento	Dosis	Presentación
Zidovudina	300mg/12 horas	Tableta x 300mg Tableta x 100mg
Lamivudina	150mg/12 horas	Tableta x 300mg
Zidovudina/Lamivudina	300mg/150mg/12 horas	Tableta x 300mg AZT/150mg 3TC
Nevirapina	200/mg/12 horas	Tableta x 200mg
Lopinavir/Ritonavir	400mg/100mg/12 horas	Tableta x 133.3mg/33.3mg
Estavudina	30-40 mg/12 horas	Tableta 30mg
Penicilina benzatínica	2'400.000 UI	Ampolla 2.400.000 UI

### Anexo 2.2 Medicamentos para el niño

Medicamento	Dosis	Presentación
Zidovudina	2mg/Kg/cada 6horas	Frasco 50mg/5ml x 240ml
Lamivudina	2mg/Kg/12 horas	Frasco 50mg/5ml x 240ml
Nevirapina	2mg/Kg/día	Frasco 50mg/5ml x 240ml
Penicilina benzatínica	50.000 UI/Kg.	Ampolla 2.400.000 UI
Penicilina procainica	50.000 UI/Kg/día (IM)	Ampolla
Penicilina cristalina G acuosa	100.000 – 150.000 UI/kg/8-12 horas (i.v)	Ampolla
Trimetoprim/sulfametoxazol	2.5 ml/día	Frasco 40mg/200mg/5ml

## Anexo 3. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### Análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (AN)

	Contraindicaciones	Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
<b>FTC</b>	3TC	Cidofovir: ↓ aclaramiento 3TC y FTC	TDF, AZT, ABC, ddl, d4T, IP: todos, Maraviroc, NVP, EFV, Raltegravir, Elvitegravir, Enfuvirtide, Etravirina (TMC-125), Fanciclovir	
<b>3TC</b>	Trimetoprim-sulfametoxazol: a dosis elevadas aumenta el riesgo de ototoxicidad Foscarnet FTC Ganciclovir	Cidofovir: ↓ aclaramiento 3TC y FTC	AZT, d4T, ddl, IP: todos Maraviroc, NVP, EFV, Enfuvirtide, Etravirina, Raltegravir, Elvitegravir, Ranitidina	
<b>AZT</b>	d4T	Ganciclovir: toxicidad hematológica. Cuidado con otros fármacos hematotóxicos como <u>TMP-SMX, dapsona, pirimetamina, ribavirina o anfotericina</u> . Interferon: podría ↑ AZT TPV: podría ↓ niveles AZT Valproato: ↑ 79% de AZT Fluconazol: ↑ 74% de AZT Probenecid: ↑ 80% de AZT Cidofovir: se recomienda ↓ AZT a la mitad	3TC, ABC, Aciclovir, Atovacuna, Azitromicina, ddl, EFV, Elvitegravir, Enfuvirtide, Etravirina, Foscarnet, FTC IP: todos Maraviroc, Megestrol, NVP, Paracetamol, Ranitidina, Rifampicina, Rifabutina	
<b>ddl</b>	Alopurinol: duplica niveles de ddl Ribavirina <sup>2</sup> TDF <sup>3</sup>	ATV ↓ 87% niveles de ddl si comprimidos tamponados (no con cápsulas entéricas). Separar 1-2 horas (y con IDV y TPV/r) Evitar fármacos que inducen neuropatía: <u>dapsona, isoniazida, etc.</u>	3TC, Dapsona, EFV, Elvitegravir, Enfuvirtide, Etravirina, Foscarnet, FTC, Isoniazida, Loperamida, Maraviroc, Metoclopramida, NVP, Raltegravir, Ranitidina, Rifabutina, AZT	Interacción potencial con todos los IP D4T <sup>4</sup>
<b>TDF</b>	ATV no potenciado ddl <sup>3</sup>	Nefrototoxicidad posible asociado a <u>Ciclosporina o tacrolimus</u> o aminoglucósidos, cidofovir, foscarnet, anfotericina b deoxicolato Cuidado con <u>fármacos nefrotóxicos</u> .	AZT, 3TC, FTC, ABC, D4T, EFV, NVP, ATV/r IP: todos <sup>5</sup> Maraviroc, Raltegravir, Elvitegravir, Enfuvirtide, Etravirina, Fanciclovir, Ribavirina, Rifampicina	Como <u>terapia de inicio se desaconseja</u> : TDF/3TC/ABC TDF/3TC/ddl Posible interacción con LPV,ATV
<b>D4T</b>	ddl <sup>3</sup> AZT	Ribavirina <sup>3</sup> Evitar fármacos que ↑ neuropatía: <u>dapsona, isoniazida, etc.</u>	3TC, FTC, TDF, EFV, NVP, Enfuvirtide, Etravirina IP: todos Maraviroc, Raltegravir, Elvitegravir, Foscarnet, Ganciclovir, Claritromicina	
<b>ABC</b>		Evitar <u>TPV/r</u> : podría ↓ 44% niveles ABC	NVP, EFV IP: todos <sup>6</sup> Maraviroc, Elvitegravir, Enfuvirtide, Etravirina	Evitar <u>combinar</u> con: TDF/3TC TDF/FTC  <u>Precaución</u> al iniciar con INNTI al poder confundirse la reacción de hipersensibilidad con alergia a éstos

- Monitorizar niveles de ciclosporina con EFV y NVP.
- Aumentan la toxicidad de la cocaína.
- NVP aumenta niveles de etinilestradiol y EFV los disminuye.

## No análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

	Contraindicaciones	Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
<b>EFV</b>	<p>Amodiaquina Anticonceptivos orales Astemizol Bepiridil Bupropion Cisapride Derivados ergotam. Etravirina</p> <p>Fluvastatina Midazolam Pimocida SQV<sup>7</sup> Terfenadina Triazolam Voriconazol</p>	<p><u>Rifampicina</u> y <u>rifabutina</u> podrían disminuir niveles <u>Claritromicina</u>. ↓ 40% niveles de este antibiótico <u>Carbamacepina</u> ↓ 47% de ambos. ↓ niveles de <u>hipolipemiantes</u> Posible ↓ niveles de <u>tacrolimus</u> y <u>ciclosporina</u>. ↓ 30% AUC de <u>IDV</u>. ↓ 35% AUC de <u>APV/FPV</u> (Usar <u>FPV/r</u>). ↓ 20-50% niveles de <u>LPV</u>. ↓ niveles de <u>ATV</u>. Usar <u>ATV/r</u>. No recomendado <u>SQV</u>+ <u>APV</u> No combinar con <u>NVP</u> Monitorizar los niveles de <u>anticoagulantes orales</u>. Monitorizar toxicidad y eficacia de <u>antiarrítmicos</u>. Utilizar con cautela o a dosis bajas fármacos para la <u>disfunción eréctil</u></p>	<p>AAS Amitriptilina Anfotericina B Antiácidos Antivirales: mayoría Atovacuona Azitromicina B-Bloqueantes: mayoría Cetiricina, Ciprofloxacino Clindamicina, Cloroquina Clorpromacina, Dapsona, Domperidona, Doxorrubicina, Enfuvirtide, Eritromicina, Estreptomina Etambutol Flucitosina Fluconazol Fluoxetina Gabapentina Haloperidol Ibuprofeno Isoniacida Lamotrigina Lansoprazol Lorazepam, Mefloquina Morfina, Metronidazol AN Omeprazol, Ondansetron, Oxacepam Paracetamol, Paroxetina Pentamidina, Pirazinamida Pirimetamina, Piroxicam, Proguanil, Ranitidina Sulfadoxina Sumatriptan Teofilina Terbinafina Tetraciclinas TMP-SMX Rosuvastatina Valproato, Vigabatrina</p>	<p>Vigilar clínica del SNC al combinar con <u>interferón</u></p> <p>Precaución al iniciar con ABC al poder confundirse el exantema alérgico con la reacción de hipersensibilidad a aquél</p> <p>Otros <u>permitidos</u>: Clofibrato. Gemfibrozil Budesonida Fluticasona Megestrol</p>
<b>NVP</b>	<p>Anticonceptivos orales Carbamacepina. Etravirina (TCM-125) Fenitoína Fenobarbital Ketoconazol Rifampicina SQV<sup>8</sup> Voriconazol</p>	<p><u>Claritromicina</u>. ↓ 35% niveles de este antibiótico <u>Rifampicina</u> podría ↓ niveles. Mejores <u>hipolipemiantes</u>: pravastatina, rosuvastatina Posible ↓ <u>Ciclosporina</u>, <u>tacrolimus</u>, <u>sirolimus</u> y <u>prednisona</u>. <u>Fluconazol</u> puede ↑↑ los niveles, así como la hepatotoxicidad ↓ 30% AUC de <u>IDV</u>. ↓ AUC de <u>APV</u>. ↓ 20-25% niveles de <u>LPV</u> ↓ niveles de <u>ATV</u>. Usar <u>ATV/r</u>. <u>No combinar con EFV</u> Monitorizar toxicidad y eficacia de <u>antiarrítmicos</u>. ↓ niveles fármacos <u>disfunción eréctil</u> (individualizar) Monitorizar los niveles de <u>anticoagulantes orales</u>.</p>	<p>Similar a EFV con las siguientes diferencias:</p> <p><u>Posible interacción</u>: Eritromicina</p> <p><u>No interacción</u>: Cimetidina DRV</p> <p>FPV Loratadina</p> <p>NFV</p> <p>RTV Pravastatina Rifabutina</p>	<p>No es previsible interacción importante con <u>TPV</u>, <u>Sulfamidas</u>. No iniciar simultáneamente por la posibilidad de exantema. Precaución al iniciar con ABC al poder confundirse el exantema alérgico con la reacción de hipersensibilidad a aquél.</p>

## Inhibidores de la fusión

<b>Enfuvirtide (T20)</b>	<b>No posee interacciones clínicamente significativas</b>
--------------------------	---

## Inhibidores de la proteasa (IP)

Interacciones comunes a IP			
Contraindicaciones	Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
Fármacos contraindicados  Astemizol Cisaprida Derivados ergotamínicos Halofantrina Lumefantrina Midazolam Pimocida Terfenadina Triazolam	Pueden ↑ niveles de Ciclosporina y otros IS: monitorizar  Monitorizar niveles con corticoides  Existe la posibilidad de interacción con fármacos que se metabolizan por medio de CYP3A4 (ver nota al pie) y otras isoenzimas de la P450. Tener en cuenta interacciones de RTV en las combinaciones de IP.  Monitorizar anticoagulantes Suelen ↑ antiarrítmicos: monitorizar	Mejor hipolipemiente: pravastatina. Precaución con antiepilépticos: podrían ↓ niveles de IP. Precaución con antiepilépticos: podrían ↓ niveles de IP. Más adecuados: gabapentina y vigabatrina  Fármacos seguros a todos los IP:  3TC, AAS ABC (posible con LPV y TPV) Adefovir (posible con TPV) Anfotericina B Antivirales: mayoría (posible adefovir con SQV) Azitromicina (posible con DRV, NFV y RTV) Cetrizina, Ciprofloxacino Clindamicina (posible con RTV) Clofibrato Cloroquina (posible con RTV) d4T, Domperidona Doxorrubicina Enfuvirtide (posible con TPV) Estreptomina Etambutol, Flucitossina FTC Fluconazol (posible con TPV) Fluvastatina, Gabapentina Gemfibrozil, Hidroxiurea	Algunos IP podrían producir un efecto disulfiram al combinarse con ciertos fármacos (contienen alcohol)  Ibuprofeno (posible con RTV) Interferón, Interleukina 2 Isoniazida Lorazepam, Megestrol Metoclopramida (no datos con SQV), Ofloxacino Ondansetrón (posible con TPV) Oxazepam, Paracetamol Pentamidina (posible con RTV) Pirazinamida Pirimetamina (posible con RTV) Proguanil (posible con RTV) Raltegravir (posible con TPV) Risperidona (posible con RTV y DRV) Sulfadoxina (posible con RTV y TPV) Terbinafina Tetraciclina Tioridacina (posible con DRV y RTV) TMP-SMX (posible con TPV) Vigabatrina

APV			
Contraindicaciones	Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
Amiodarona Anticonceptivos orales Bepridilo Cisapride Flecainida Propafenona Quinidina Rifampicina Terfenadina	Simvastatina Vitamina E Astemizol Diazepam Flurazepam Midazolam Pimocida Triazolam Derivados ergotamínicos	<u>Antiácidos</u> : separar 1 h. Fenitoína, carbamecequina y fenobarbital pueden ↓ APV Monitorizar IS <u>Sildenafil</u> <sup>9</sup> TPV <sup>10</sup>  No recomendado: Lovastatina, Simvastatina, vitamina E, SQV + EFV	Atovacuna B bloqueantes: atenolol, bisoprolol, propranolol Elvitegravir IDV, Lamotrigina Loperamida, NFV Pravastatina Rosuvastatina Teofilina Valproato

IDV			
Contraindicaciones	Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
Alprazolam Astemizol Cisapride Carbamecequina Derivados ergotamínicos Midazolam Pimocida Amiodarona ATV <sup>11</sup> Carbamecequina Clozapina Etravirina Flecainida Rifampicina Rifapentina Simvastatina Terfenadina Trazodona <sup>12</sup>	Espaciar 1 hora ddl <sup>13</sup> , omeprazol y antiácidos Fenitoína, carbamecequina y fenobarbital pueden ↓ IDV Anticoagulantes <sup>14</sup> Sildenafil <sup>9</sup> SQV: antagonismo in vitro y complicado de dosificar. Posible ↑ Ciclosporina, prednisona, tacrolimus y sirolimus EFV y NVP: mejor IDV/r Gran variabilidad con LPV/r Antiarrítmicos: monitorizar Evitar dosis ↑ atorvastatina Dexametasona: ↓ IDV	Anticonceptivos orales APV (escasos estudios) Atovacuna  B bloqueantes: atenolol, bisoprolol, metoprolol, propranolol Cimetidina Caspofungina Dapsona Eritromicina INTI (ver ddl) Lansoprazol Loperamida Metronidazol  Paroxetina: antidepresivo de elección	No hay datos con TPV Evitar zumo de pomelo  No recomendado: Lovastatina, simvastatina.  Pravastatina Ranitidina Rosuvastatina Teofilina Valproato

Por generaciones libres de VIH y sífilis

SQV gel blando - SQV gel duro				
Contraindicaciones	Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones	
Amiodarona Bepiridilo Carbamecequina  DRV Dexametasona EFV <sup>15</sup> Fenitoína Fenobarbital Flecainidía NVP <sup>15</sup> Propafenona	Monitorizar IS Sildenafil <sup>9</sup>  IDV: antagonismo in vitro y complicado de dosificar. Zumo de pomelo: ↑ niveles de SQV	Antiácidos ATV: efecto sinérgico Atovacuona  B bloqueantes: atenolol, bisoprolol, propranolol, metoprolol  Caspofungina Clarithromicina Eritromicina  FPV/r: mejor con 200 mg de RTV	INTI Itraconazol Famotidina Ketoconazol Lamotrigina Lansoprazol LPV/r: efecto sinérgico Metronidazol  Ranitidina Rosuvastatina Teofilina Valproato	Tomar con comida grasa.  No hay datos con anticonceptivos orales ni con voriconazol  IDV: no existen datos suficientes  No recomendado: Lovastatina, simvastatina

LPV/r			
Contraindicaciones	Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
Amiodarona Anticonceptivos orales Astemizol Bupropion DRV Encainidía Flecainidía FPV <sup>17</sup> Quinidina Propafenona Rifampicina Terfenadina Voriconazol Derivados ergotámicos Midazolam Pimocida Triazolam TPV	Fenitoína podría ↓ LPV y viceversa. <u>Fenobarbital</u> : podría ↓ LPV Monitorizar IS, especialmente Ciclosporina y tacrolimus ↑ AUC de <u>digoxina</u> . Cuidado con verapamilo y doxorubicina. <u>Sildenafil</u> <sup>9</sup> <u>EFV</u> y <u>NVP</u> : ↓ LPV 25% TPV <sup>10</sup> : podría ↓ niveles de LPV <u>Evitar</u> combinación con solución oral de metronidazol Vigilar eficacia de atovacuona	ATV Antiácidos Cimetidina Dapsona Etravirina Famotidina Fluvastatina  INTI Lansoprazol Omeprazol Paroxetina: mejor antidepressivo Pravastatina Ranitidina SQV/r: efecto sinérgico; combinación favorable	Tomar con comida (la nueva formulación es indiferente)  No hay datos con voriconazol  Escasos estudios con IDV y ↑ variabilidad de niveles  No recomendado: Lovastatina, simvastatina

FPV			
Contraindicaciones	Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
Anticonceptivos orales Atorvastatina Clorzapina LPV <sup>17</sup> Loratadina <sup>18</sup> Rifampicina Rifapentina Terfenadina	TPV <sup>10</sup> Voriconazol Cisapride Pimocida Midazolam Triazolam Propafenona Flecainamida  Fenitoína, carbamecequina y fenobarbital pueden ↓ FPV Monitorizar IS Sildenafil <sup>9</sup> ↓ niveles paroxetina EFV: ↓ FPV 36%; usar siempre FPV/r (igual con NVP) Monitorizar toxicidad de antiarrítmicos y anticoagulantes. Corticoides pueden ↓ APV	Azitromicina como alternativa a claritromicina y eritromicina  Antiepilépticos alternativos: gabapentina, lamotrigina, valproato  Cetirizina Fluconazol: mejor antifúngico INTI NVP Omeprazol Ranitidina	Administrar 1h. antes de inhibidores de bomba de protones  No hay datos con IDV/r ni con NFV.

RTV				
Contraindicaciones		Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
Alprazolam	Flecainida	Rifampicina: ↓ 35% RTV. Monitorizar toxicidad hepática.	Antiácidos	Pravastatina: mayor hipolipemiante.  Normalmente se utiliza a dosis reducida como potenciador de otros IP (ver dosificación).  Aumenta niveles de albendazol (monitorizar toxicidad)
Astemizol	Flurazepam	Rifabutina: ↑ 450%	Cimetidina	
Amiodarona	Fluvastatina	Clarithromicina: ↓ dosis si insuficiencia renal o hepática	Dapsona	
Anticonceptivos orales	Ketoconazol	RTV puede ↓ niveles de <u>fenitoína</u> , <u>lamotrigina</u> y <u>valproato</u> .	Escitalopram: mejor antidepresivo	
Atorvastatina	Loratadina	Varios casos de toxicidad con <u>carbameceptina</u> .	Famotidina	
Bepridilo	Meperidina	<u>Anticoagulantes</u> <sup>5</sup>	INTI	
Bupropión	Midazolam	↑ Niveles de <u>Ciclosporina</u> y <u>tacrolimus</u> y quizás, sirolimus. Monitorizar IS.	NVP	
Cisapride	Piroxicam	Se han descrito casos de supresión adrenal con <u>fluticasona</u>	Omeprazol	
Clorazepato	Propafenona	Inhalada.	Pravastatina	
Clozapina	Quinidina	<u>Sildenafil</u> <sup>6</sup>	Ranitidina	
Diazepam	Terfenadina	Espaciar 2 horas ddl <sup>13</sup>	Alternativa anticonvulsivantes: gabapentina, lamotrigina, valproato	
Encainida	Voriconazol	Posible ↑ <u>clindamicina</u>		
Estazolam.	Zolpidem	Evitar: lovastatina, simvastatina, metronidazol.		
Etravirina <sup>19</sup>	Derivados ergotamonicos	Con aciclovir: más riesgo de cristalluria.		
Fenobarbital		Vigilar eficacia de atovacuna.		

ATV				
Contraindicaciones		Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
Astemizol	Omeprazol	<u>Omeprazol</u> <sup>20</sup>	Dapsona	Con comida No hay datos con <u>voriconazol</u> . <u>NVP</u> : sin datos. Considerar como EFV. Efecto sinérgico con <u>SQV/r</u> . Si se administra con ddl, separar la toma.
Anticonceptivos orales	Propafenona	Monitorizar IS.	DRV	
Bepridil	Pimocide	Utilizar ATV/r con TDF	Eritromicina	
Cisapride	Quinidina	<u>Sildenafil</u> <sup>9</sup>	FPV/r	
Flecainida	Rifampicina	Espaciar 12 horas con anti H2 y 1-2 h. con <u>antiácidos</u> .	INTI (posible interacción con TDF y ddl)	
FVP	SQV	Con <u>NVP</u> y <u>EFV</u> : ↓ 74% niveles de ATV/administrar siempre con RTV	LPV/r	
IDV <sup>11</sup>	Terfenadina	↑ 94% niveles de <u>claritromicina</u> : evitar.	Pravastatina	
Lansoprazol	TPV <sup>10</sup>	Evitar carbameceptina, fenitoína, fenobarbital: ↓ ATV.	SQV/r	
Midazolam	Triazolam	No recomendado:		
NVF	Derivados ergotamonicos	IDV, lovastatina, simvastatina		
		↑ niveles de <u>anticonceptivos orales</u>		

Darunavir					
Contraindicaciones		Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones	
Amiodarona	Fenitoína Carbameceptina Fenobarbital Lidocaína LPV Propafenona Quinidina Rifampicina SQV Terfenadina	Ajustar dosis de:	Antiácidos	No hay datos de: Antiarrítmicos Anticoagulantes Anticonvulsivantes Calcio antagonistas	
Bepridilo		Atorvastatina	ATV		NVP
Flecainida		Pravastatina	Cimetidina		Omeprazol
Propafenona		Rifabutina	Elvitegravir		Ranitidina
Quinidina		Fármacos para la disfunción eréctil	Etravirina		
Rifampicina SQV			Famotidina		
Terfenadina			Lansoprazol		

TPV				
Contraindicaciones		Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
Alprazolam	Loratadina	TPV/r ↑↑ niveles de <u>atorvastatina</u> .	3TC	Con comida.
Amiodarona	LPV	Separar 1-2 horas de <u>antiácidos</u>	d4T	No hay datos con <u>anticonceptivos orales</u> , con <u>voriconazol</u> ni con IS.
Anticonceptivos orales ABC <sup>21</sup>	Propafenona	TPV podría ↓ niveles de LPV, ATV, SQV y FPV <sup>10</sup>	Administrar con TPV/r	
	Quinidina	ABC: Evitar TPV/r podría ↓ 44% niveles ABC	Elvitegravir	
Bepiridil Bupropion	Rifampicina	ddl. Administrar con separación de 2 horas.	FTC	ATV, IDV, NFV: sin datos
Clozapina	SQV	IP: evitar combinación (salvo RTV como potenciador) por ↓ niveles.	Fluvastatina	<u>Antiepilépticos</u> , <u>antifúngicos</u> , <u>antituberculosos</u> , <u>disfunción eréctil</u> : pocos datos.
Encainida Etravirina	Terfenadina	<u>Claritromicina</u> : ↓ dosis en insuficiencia renal	Loperamida	
Fenobarbital	AZT	Antidepresivos: monitorizar efectos adversos	NVP: administrar con TPV/r	
Flecainida		<u>Rifabutin</u> : ↑ 190%	Pravastatina	
			Rosuvastatina	
			TDF	

NFV				
Contraindicaciones		Interacción potencial	No interacciones de interés	Observaciones
Amiodarona	Lumefantrina	Algún caso de toxicidad por <u>carbamecepinga</u>	Atovacuona	Tomar con comida grasa
Anticonceptivos orales	Midazolam	Monitorizar IS	APV	
Astemizol	Omeprazol	<u>Sildenafil</u> <sup>9</sup>	Amitriptilina	No hay datos con <u>voriconazol</u> ni FPV.
Bupropion	Pimocida	EFV: puede ↓ niveles NFV	β bloqueantes: atenolol, bisoprolol, propranolol, metoprolol	
Cisapride	Quinidina	<u>Fenobarbital</u> : puede ↓ niveles NFV	Caspofungina	
Derivados de ergotamina	Rifampicina	<u>Atorvastatina</u> : usar en menor dosis posible	Metronidazol	
Halofantrina	Simvastatina	No recomendado: lovastina, simvastitna	Cimetidina	
Lansoprazol	Terfenadina		NVP	
Lovastatina	Triazolam		Claritromicina	Nortriptilina
	TPV <sup>10</sup>		Dapsona	Omeprazol
			Eritromicina	Paroxetina
			Famotidina	Ranitidina
			Fluoxetina	SQV
				Teofilina

- Salvo posible interacción con TPV.
- Posible inhibición de la fosforilación intracelular con d4T, no visto en pacientes coinfectados con VIH-VHC. Con d4T o ddl podría ↑ riesgo de toxicidad mitocondrial.
- Riesgo de fracaso terapéutico con CD4 bajos y viremias altas. Riesgo de acidosis láctica y pancreatitis: ↑ niveles de ddl.
- Incremento del riesgo de lipoatrofia, especialmente en terapias de inicio y mujeres embarazadas. También ↑ riesgo de acidosis láctica, pancreatitis y neuropatía.
- Monitorizar toxicidad renal cuando administrado con RTV.
- Interacción posible con LPV y TPV.
- Puede combinarse con dosis habituales si se asocia con RTV.
- En cápsulas duras puede utilizarse si se combina con RTV (↓ los niveles de SQV).
- Puede ↑ los niveles de este fármaco (especialmente IDV, RTV, FPV y SQV), así como los de vardenafilo y tadalafilo, especialmente si asociado a RTV.
- Induce la disminución de niveles de varios IP. Probablemente menos marcado con TPV/r. En general no se recomienda asociar con otros IP salvo RTV.
- Ambos producen hiperbilirrubinemia indirecta
- Disminuir dosis de trazodona o emplear fármacos alternativos.
- Se refiere a ddl tamponado. No existe interacción con cápsulas entéricas de ddl.
- Pueden ↓ los niveles plasmáticos de warfarina y acenocumarol: monitorizar niveles.
- No recomendado con Invirase® como único IP. ↓ niveles SQV. Usar SQV/r.
- Contraindicado cuando se usa SQV como único IP (SQV/r).
- Gran variabilidad de niveles plasmáticos.
- Podría incrementar el riesgo de QT largo.
- La interacción (↓ 46% de etravirina) se ha descrito con RTV a dosis plenas, no como potenciador de otros IP.
- Espaciarlos 2 horas si se administra sin RTV. No precisa ajuste con ATV/r (estudio realizado con famotidina).
- Evitar, salvo que no exista alternativa. TPV ↓ 44% ABC.



- Todos los IP aumentan los niveles de atorvastatina, empezar a dosis bajas y monitorizar toxicidad (calambres) NVP y EFV↓ los niveles de atorvastatina.
- Todos los IP pueden reducir el metabolismo de la ciclofosfamida y aumentar la toxicidad de ciclosporina.
- Todos los IP aumentan los niveles de cocaína
- Con todos los IP el midazolam podría considerarse como dosis única con monitorización estrecha. Mejor usar lorazepam, oxacepam
- Todos los IP interaccionan con voriconazol
- ATV aumenta niveles de etinilestradiol y el resto de los IP los disminuye. Principales fármacos metabolizados a través del CYP3A4: alprazolam, amiodarona, amlodipino, bupropion, ciclofosfamida, ciclosporina, clonacepam, cloracepato, dextropropoxifeno, diazepam, diltiazem, disopiramida, estazolam, etionamida, etosuximida, felodipino, fentanilo, finasterida, flunaricina, fluracepam, lacidipino, lidocaína, loratadina, meperidina, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nitrendipino, prednisona, quinidina, quinina, sertralina, sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo, tacrolimus, verapamilo, vincristina y zolpidem.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- 1 ONUSIDA. 09 Situación de la epidemia de Sida. URL disponible en: [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009\\_epidemic\\_update\\_es.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/2009_epidemic_update_es.pdf).
- 2 Calleja JM, Walker N, Cuchi P, Lazzari S, Ghys PD, Zacarias F. Status of the HIV/AIDS epidemic and methods to monitor it in the Latin America and Caribbean region. *Aids* 2002; 16 Suppl 3:S3-12.
- 3 UNICEF Statistics, 2006. URL disponible en: [http://www.unicef.org/infobycountry/cuba\\_statistics.html#55](http://www.unicef.org/infobycountry/cuba_statistics.html#55)
- 4 EMMUS IV. Encuesta de mortalidad, morbilidad y utilización de servicios. Port au Prince: Haiti. Ministerio de Salud; 2006.
- 5 Avert. Caribbean HIV/AIDS statistics. URL disponible en: <http://www.avert.org/caribbean.htm>
- 6 PAHO, WHO, UNAIDS. HIV and AIDS in the Americas 2007: report. the evolving epidemic, response and challenges ahead. Washington: PAHO; Sept 2007.
- 7 WHO,UNAIDS,UNICEF. Towards universal access: scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: report 2009. Geneva: WHO; 2009. URL disponible en: [http://www.who.int/hiv/pub/tuapr\\_2009\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/tuapr_2009_en.pdf)
- 8 UNICEF. The State of the World Children 2008: child survival. URL disponible en: <http://www.unicef.org/sowc08/docs/sowc08.pdf>
- 9 ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2006: anexo 2: estimaciones y datos sobre el VIH y el SIDA, 2005 y 2003. URL disponible en: [http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006/2006\\_GR\\_ANN2\\_es.pdf](http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006/2006_GR_ANN2_es.pdf)
- 10 De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Jama* 2000; 283(9):1175-82.
- 11 Schmid GP, Stoner BP, Hawkes S, Broutet N. The need and plan for global elimination of congenital syphilis. *Sex Transm Dis* 2007; 34(7 Suppl):S5-10.
- 12 Hira SK, Bhat GJ, Chikamata DM, Nkowane B, Tembo G, Perine PL, et al. Syphilis intervention in pregnancy: Zambian demonstration project. *Genitourin Med* 1990; 66(3):159-64.
- 13 Schulz KF, Cates W, Jr., O'Mara PR. Pregnancy loss, infant death, and suffering: legacy of syphilis and gonorrhoea in Africa. *Genitourin Med* 1987; 63(5):320-5.
- 14 WHO. The Global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action. 2007. Geneva: WHO; 2007. [Consultado el 1 de Noviembre de 2007]. URL disponible en [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595858\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595858_eng.pdf).
- 15 Tinajeros F, Grossman D, Richmond K, Steele M, Garcia SG, Zegarra L, et al. Diagnostic accuracy of a point-of-care syphilis test when used among pregnant women in Bolivia. *Sex Transm Infect* 2006; 82 Suppl 5:v17-21.
- 16 PAHO. Plan of action for the elimination of congenital syphilis. Washington: PAHO; 1995. (PAHO/WHO/CE116/14).
- 17 Valderrama J. Eliminación de sífilis congénita en América Latina y el Caribe: marco de referencia para su implementación. Washington: OPS; 2005. URL disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/AI/EliminaSifilisLAC.pdf>.
- 18 OMS. 59ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD, A59/11, Punto 11.6 del orden del día provisional 18 de mayo de 2006. Ginebra: OMS; 2006. URL disponible en: [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA59/A59\\_11-sp.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA59/A59_11-sp.pdf).
- 19 OMS. Estrategia mundial de prevención y control de las infecciones de transmisión sexual 2006–2015. Ginebra: OMS; 2006. URL disponible en: [http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/stisstrategy/stis\\_strategy\\_es.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/stisstrategy/stis_strategy_es.pdf).
- 20 OMS. Eliminación mundial de la sífilis congénita: fundamentos y estrategia para la acción. Ginebra: OMS; 2008.

URL disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789243595856\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789243595856_spa.pdf)

- 21 Hossain M, Broutet N, Hawkes S. The elimination of congenital syphilis: a comparison of the proposed World Health Organization action plan for the elimination of congenital syphilis with existing national maternal and congenital syphilis policies. *Sex Transm Dis* 2007; 34(7 Suppl):S22-30.
- 22 WHO. Strategic approaches to the prevention of HIV infection in infants: report of a WHO meeting, Morges Switzerland, 20–22 March 2002. Geneva: WHO; 2003. URL disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/mtct/en/StrategicApproachesE.pdf>
- 23 Gray RH, Li X, Kigozi G, Serwadda D, Brahmbhatt H, Wabwire-Mangen F, et al. Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *Lancet* 2005; 366(9492):1182-8.
- 24 Mbizvo MT, Kasule J, Mahomed K, Nathoo K. HIV-1 seroconversion incidence following pregnancy and delivery among women seronegative at recruitment in Harare, Zimbabwe. *Cent Afr J Med* 2001;47(5):115-8.
- 25 Villar J, Ba'aqel H, Piaggio G, Lumbiganon P, Miguel Belizan J, Farnot U, et al. WHO antenatal care randomised trial for the evaluation of a new model of routine antenatal care. *Lancet* 2001; 357(9268):1551-64.
- 26 Villar J, Carroli G, Khan-Neelofur D, Piaggio G, Gulmezoglu M. Patterns of routine antenatal care for low-risk pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD000934.
- 27 WHO. Malaria and HIV interactions and their implications for public health policy: report of a Technical Consultation on Malaria and HIV Interactions and Public Health Policy Implications. Geneva: WHO; 2005. URL disponible en: [http://www.who.int/malaria/malaria\\_HIV/MalariaHIVinteractions\\_report.pdf](http://www.who.int/malaria/malaria_HIV/MalariaHIVinteractions_report.pdf)
- 28 Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004; 364(9441):1236-43.
- 29 Zaba B, Whitworth J, Marston M, Nakiyingi J, Ruberantwari A, Urassa M, et al. HIV and mortality of mothers and children: evidence from cohort studies in Uganda, Tanzania, and Malawi. *Epidemiology* 2005; 16(3):275-80.
- 30 OPS. Salud en las Américas. Washington: OPS; 2007. (Publicación Científica y Técnica; 622)
- 31 UNFPA, UNAIDS, UNICEF, WHO EUROPE. Strategic Framework for the Prevention of HIV Infection in Infant in Europe. Copenhagen: WHO; 2004..
- 32 De Vincenzi I. The European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. *N Engl J Med* 1994; 331: 341–346.
- 33 Castilla J, del Romero J, Hernando V, Marinovich M, Garcia S, Rodriguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 96–101.
- 34 British HIV Association, Children's HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. London: BHIVA; 2008. URL disponible en: <http://www.bhiva.org/files/file1031055.pdf>
- 35 Paraskevas GP, Kapaki E, Kararizou E, Mitsonis C, Sfagos C, Vassilopoulos D. Cerebrospinal fluid tau protein is increased in neurosyphilis: a discrimination from syphilis without nervous system involvement? *Sex Transm Dis* 2007; 34(4):220-3.
- 36 Centers for Disease Control and Prevention. 2006. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR* 55:11:1–96. URL disponible en: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/rr5511.pdf>.
- 37 Lewis DA, Young H. Syphilis. *Sex Transm Infect* 2006; 82 Suppl 4:iv13-5.
- 38 Hyman EL. Syphilis. *Pediatr Rev* 2006; 27(1):37-9.
- 39 Muller I, Brade V, Hagedorn HJ, Straube E, Schorner C, Frosch M, et al. Is serological testing a reliable tool in laboratory diagnosis of syphilis?: meta-analysis of eight external quality control surveys performed by the german infection serology proficiency testing program. *J Clin Microbiol* 2006; 44(4):1335-41.
- 40 Manavi K, Young H, McMillan A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. *Int J STD AIDS* 2006; 17(11):768-71.
- 41 Pai NP, Tulskey JP, Cohan D, Colford JM, Jr., Reingold AL. Rapid point-of-care HIV testing in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health* 2007;12(2):162-73

- 42 WHO. Clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance. Geneva: WHO; 2005. URL disponible en : <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalstaging.pdf>
- 43 PAHO. Guidelines for the implementation of Reliable and Efficient diagnostic HIV Testing. Region of the Americas. Washington: PAHO; 2008. URL disponible en:<http://motherchildnutrition.org/nutrition-hiv-aids/pdf/mcn-guidelines-for-the-implementation-of-reliable-efficient-diagnostic-hiv-testing.pdf>
- 44 OPS. Tratamiento Antirretroviral de la infección por VIH en niños en América Latina y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal: recomendaciones para un enfoque de salud pública. Washington: OPS; 2008. URL disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/AI/GuiaARVninos.pdf>
- 45 Luján-Zilbermann J, Bitar W, Knapp K, Flynn P. Human immunodeficiency virus type 1 RNA polymerase chain reaction reasonably excludes infection in exposed infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:97-99.
- 46 SADI. Primer Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. [fecha de consulta 1 de setiembre de 2007] URL disponible em:<http://www.sadi.org.ar/images/CONSENSOTAARV2006.pdf>.
- 47 Brasil. Ministerio de Saúde. Recomendações para Profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-Retroviral em gestantes. Brasília: Ministério de Saúde; 2006. [fecha de consulta 1 de octubre de 2007]. URL disponible en: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7B672FA510-A296-41BC-9D63-D413775714BA%7D/Consenso%20gestantes%202007%20-%20final.pdf>
- 48 Shibuyama S, Gevorkyan A, Yoo U, Tim S, Dzhangiryan K, Scott JD. Understanding and avoiding antiretroviral adverse events. *Curr Pharm Des* 2006; 12(9):1075-90.
- 49 Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 – 31 January 2007. Wilmington: Registry Coordinating Center; 2007. [fecha de consulta junio de 2007]. URL disponible en: <http://www.apregistry.com/>
- 50 Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol* 2005; 25(8): 555-6.
- 51 Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *Aids* 2002;16(2): 299-300.
- 52 De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162(3): 355.
- 53 Winston A, Pozniak A, Smith N, Fletcher C, Mandalia S, Parmar D, et al. Dose escalation or immediate full dose when switching from efavirenz to nevirapine-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals? *Aids* 2004;18(3): 572-4.
- 54 Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341(20):1509-19.
- 55 Chersich MF, Urban MF, Venter FW, Wessels T, Krause A, Gray GE, et al. Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential. *AIDS Res Ther* 2006; 3:11.
- 56 Bucceri AM, Somigliana E, Matrone R, Uberti-Foppa C, Vigano P, Vignali M. Discontinuing combination antiretroviral therapy during the first trimester of pregnancy: insights from plasma human immunodeficiency virus-1 RNA viral load and CD4 cell count. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2): 545-51.
- 57 Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet* 2006; 367(9527): 1981-9.
- 58 El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355(22): 2283-96.
- 59 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. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331(18): 1173-80.
- 60 Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *N Engl J Med* 2000; 343(14): 982-91.

- 61 Chaisilwattana P, Chokeyhaibulkit K, Chalermchokcharoenkit A, Vanparap N, Sirimai K, Chearskul S, et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002; 35(11):1405-13.
- 62 Bardsley-Elliot A, Perry CM. Nevirapine: a review of its use in the prevention and treatment of paediatric HIV infection. *Paediatr Drugs* 2000; 2(5): 373-407.
- 63 Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9181): 795-802.
- 64 Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G, McIntyre J, Hofmyer J, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 2003; 187(5): 725-35.
- 65 Huttner HB, Kollmar R, Hug A, Meisel F, Kress B, Schwab S. Fatal tuberculous meningitis caused by immune restoration disease. *J Neurol* 2004; 251(12):1522-3.
- 66 Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *N Engl J Med* 2004; 351(3): 217-28.
- 67 Shapiro RL, Thior I, Gilbert PB, Lockman S, Wester C, Smeaton LM, et al. Maternal single-dose nevirapine versus placebo as part of an antiretroviral strategy to prevent mother-to-child HIV transmission in Botswana. *Aids* 2006; 20(9): 1281-8.
- 68 Dabis F, Bequet L, Ekouevi DK, Viho I, Rouet F, Horo A, et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. *Aids* 2005; 19(3): 309-18.
- 69 Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, Amani-Bosse C, Toure S, Coffie PA, et al. Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach. *PLoS Med* 2007; 4(8): e257.
- 70 Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Anderson J, Harwell JI, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(1): 30-3.
- 71 Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Guidotti G, Loureiro S, da Cruz Gomes A, et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2006; 7(5): 338-44.
- 72 Read JS, Cahn P, Losso M, Pinto J, Joao E, Duarte G, et al. Management of human immunodeficiency virus-infected pregnant women at Latin American and Caribbean sites. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6):1358-67.
- 73 Chama C, Gashau W, Oguche S. The value of highly active antiretroviral therapy in the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27(2): 134-7.
- 74 Chile. Ministerio de Salud. Guías clínicas síndrome de inmunodeficiencia adquirida: VIH/Sida Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2005. [fecha de consulta 1 de setiembre de 2007] URL disponible en: [http://www.minsal.cl/ici/guiasclinicas/vihsidaR\\_Mayo10.pdf](http://www.minsal.cl/ici/guiasclinicas/vihsidaR_Mayo10.pdf)
- 75 Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Programa Prioritario ITS-Sida, OPS, Centro Internacional en Cooperación Técnica en VIH-Sida. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Guías para diagnóstico, tratamiento antirretroviral y monitorización de adultos y embarazadas. Capítulo III: VIH-Sida y embarazo. Montevideo: MSP; 2006. [fecha de consulta 1 de setiembre de 2007]. URL disponible en: <http://www.msp.gub.uy/imgnoticias/8535.pdf>
- 76 Colombia. Ministerio de Salud. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Guía para el manejo del VIH/sida. Basada en la evidencia. Bogotá: Ministerio de Salud; 2006. [fecha de consulta el 1 de setiembre de 2007]. URL disponible en: <http://www.minproteccionsocial.gov.co/VBeContent/library/documents/DocNewsNo15675DocumentNo3251.PDF>
- 77 Nicaragua. Ministerio de Salud de Nicaragua. Norma y protocolo para la prevención de la transmisión vertical del VIH. Managua: Ministerio de Salud; 2008. URL disponible en: <http://www.minsa.gob.ni/bns/regulacion/2009/N-014-PrevencionTransmisionVerticalVIH.pdf>
- 78 Mrus JM, Tsevat J. Cost-effectiveness of interventions to reduce vertical HIV transmission from pregnant women

- who have not received prenatal care. *Med Decis Making* 2004; 24(1): 30-9.
- 79 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.
  - 80 The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353(9158):1035-9.
  - 81 Read JS, Newell MK. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(4): CD005479.
  - 82 Jamieson DI, Read A, Kourtis A, Durant T, Lampe M, Dominguez K. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *Am J Obstet Gynecol Infect Dis* 2007; 197(3 Suppl1):S96-100.
  - 83 Boer K, Nellen JF, Patel D, Timmermans S, Tempelman C, Wibaut M, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *Bjog* 2007; 114(2):148-55.
  - 84 Ioannidis JP, Abrams FJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber BT, Mayaux MJ, Mofeson LM, Newell ML, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183(Suppl4): 539-45.
  - 85 Palombi L, Marazzi MC, Voetberg A, Magid A, and the DREAM Program Prevention of Mother-To-Child Transmission Team. Treatment acceleration program and the experience of the DREAM program in prevention of mother-to-child transmission of HIV, 2007.
  - 86 Arendt V y col. AMATA study: effectiveness of antiretroviral therapy in breastfeeding mothers to prevent post-natal vertical transmission in Rwanda. Fourth International AIDS Society Conference, Sydney, Australia, 22-25 July 2007. <http://www.ias2007.org/pag/Abstracts.aspx?SID=52&AID=5043>
  - 87 Kilewo C y col. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 through breastfeeding by treating mothers prophylactically with triple antiretroviral therapy in Dar es Salaam, Tanzania - the MITRE PLUS study. Fourth International AIDS Society Conference, Sydney, Australia, 22-25 July 2007. <http://www.ias2007.org/pag/Abstracts.aspx?SID=52&AID=2982>
  - 88 Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM, Little K, Coutsoudis A, Bennish ML, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* 2007; 369(9567):1107-16.
  - 89 Coutsoudis A. Breastfeeding and the HIV positive mother: the debate continues. *Early Hum Dev* 2005; 81(1):87-93.
  - 90 Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *Aids* 2005; 19(8):795-9.
  - 91 Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV, Stek A, Burchett SK, Holland DT, et al. Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *Aids* 2006; 20(4):553-60
  - 92 Moodley J, Moodley D, Pillay K, Coovadia H, Saba J, van Leeuwen R, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1998;178(5):1327-33.
  - 93 Wade NA, Unadkat JD, Huang S, Shapiro DE, Mathias A, Yasin S, et al. Pharmacokinetics and safety of stavudine in HIV-infected pregnant women and their infants: Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 332. *J Infect Dis* 2004; 190(12):2167-74.
  - 94 Wang Y, Livingston E, Patil S, McKinney RE, Bardeguéz AD, Gandia J, et al. Pharmacokinetics of didanosine in antepartum and postpartum human immunodeficiency virus-infected pregnant women and their neonates: an AIDS clinical trials group study. *J Infect Dis* 1999; 180(5):1536-41.
  - 95 Gaillard P, Fowler MG, Dabis F, Coovadia H, Van Der Horst C, Van Rompay K, et al. Use of antiretroviral drugs to prevent HIV-1 transmission through breast-feeding: from animal studies to randomized clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(2):178-87.
  - 96 Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E, Lockman S, Thior I, Wester C, et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2005; 192(5):720-7.

- 97 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.
- 98 Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002; 78(1):58-9
- 99 Mandelbrot L, Landreau-Mascao A, Rekecewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 2001 ;285(16):2083-93.
- 100 Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003; 362(9387):859-68.
- 101 Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(5):538-9.
- 102 Leith J, Piliero P, Storfer S, Mayers D, Hinzmann R. Appropriate use of nevirapine for long-term therapy. *J Infect Dis* 2005; 192(3):545-6; author reply 546.
- 103 Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 Suppl 1:S21-33.
- 104 Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3):772-6.
- 105 Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J, et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med* 2006; 7(4):255-60.
- 106 Phanuphak N, Apornpong T, Teeratakulpisarn S, Chaitongwongwatthana S, Taweepolcharoen C, Mangclaviraj S, et al. Nevirapine-associated toxicity in HIV-infected Thai men and women, including pregnant women. *HIV Med* 2007; 8(6):357-66.
- 107 Thomas T et al. Preliminary findings: incidence of serious adverse events attributed to nevirapine among women enrolled in an ongoing trial using HAART to prevent mother-to-child HIV transmission. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, USA, 22–25 February 2005 (Abstract 809).
- 108 Joao EC, Calvet GA, Menezes JA, D'Ippolito MM, Cruz ML, Salgado LA, et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):199-202.
- 109 Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191(6):825-9.
- 110 Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *Jama* 1998; 280(17):1472.
- 111 Dear Health Care Provider. Re: Important change in SUSTIVA® (efavirenz) package insert – change from pregnancy category C to D. Bristol-Myers Squibb; March 2005.
- 112 Watts DH, Covington DL, Beckerman K, Garcia P, Scheuerle A, Dominguez K, et al. Assessing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(3):985-92.
- 113 Covington DL, Tilson H, Elder J, Doi P. Assessing teratogenicity of antiretroviral drugs: monitoring and analysis plan of the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004; 13(8):537-45.
- 114 Watts DH. Teratogenicity risk of antiretroviral therapy in pregnancy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4(3):135-40.
- 115 Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1):29-35.
- 116 Vithayasai V, Moyle GJ, Supajatura V, Wattanatchariya N, Kanshana S, Sirichthaporn P, et al. Safety and efficacy of saquinavir soft-gelatin capsules + zidovudine + optional lamivudine in pregnancy and prevention of vertical HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(4):410-2.
- 117 Covington DL, Conner SD, Doi PA, Swinson J, Daniels EM. Risk of birth defects associated with nelfinavir exposure during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103(6):1181-9.
- 118 Acosta EP, Bardeguet A, Zorrilla CD, Van Dyke R, Hughes MD, Huang S, et al. Pharmacokinetics of saquinavir

- plus low-dose ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(2):430-6.
- 119 Kosel BW, Beckerman KP, Hayashi S, Homma M, Aweeka FT. Pharmacokinetics of nelfinavir and indinavir in HIV-1-infected pregnant women. *Aids* 2003; 17(8):1195-9.
  - 120 Van Heeswijk RP, Khaliq Y, Gallicano KD, Bourbeau M, Seguin I, Phillips EJ, et al. The pharmacokinetics of nelfinavir and M8 during pregnancy and post partum. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(6):588-97.
  - 121 Lyons F, Lechelt M, De Ruiter A. Steady-state lopinavir levels in third trimester of pregnancy. *Aids* 2007; 21(8):1053-4.
  - 122 Hayashi S, Beckerman K, Homma M, Kosel BW, Aweeka FT. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *Aids* 2000; 14(8):1061-2.
  - 123 Warning about indinavir and pregnancy. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(2):127.
  - 124 Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis* 2006; 193(9):1195-201.
  - 125 Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *Aids* 2004; 18(17):2337-9.
  - 126 Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H, et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):449-73.
  - 127 Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346(24):1863-70.
  - 128 Tuomala RE, Yawetz S. Protease inhibitor use during pregnancy: is there an obstetrical risk? *J Infect Dis* 2006; 193(9):1191-4.
  - 129 Phanuphak N et al. Pregnancy outcomes after combined ART or short-course AZT with single-dose nevirapine in Thai women with high and low CD4 cell counts. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, USA, 2006 (Abstract 712).
  - 130 Tonwe-Gold B et al. Highly active antiretroviral therapy for the prevention of perinatal HIV transmission in Africa: mother-to-child HIV transmission plus, Abidjan, Côte d'Ivoire, 2003–2004. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, USA, 22–25 February 2005 (Abstract 785).
  - 131 Watts DH, Balasubramanian R, Maupin RT, Jr., Delke I, Dorenbaum A, Fiore S, et al. Maternal toxicity and pregnancy complications in human immunodeficiency virus-infected women receiving antiretroviral therapy: PACTG 316. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(2):506-16.
  - 132 Suy A, Martinez E, Coll O, Lonca M, Palacio M, de Lazzari E, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2006; 20(1):59-66.
  - 133 Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *Aids* 2003; 17(12):1769-85.
  - 134 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* 2000; 25(3):261-8.
  - 135 European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(4):380-7.
  - 136 Le Chenadec J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *Aids* 2003; 17(14):2053-61.
  - 137 Mofenson LM, Munderi P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(2):200-15.
  - 138 Bardeguet AD, Shapiro DE, Mofenson LM, Coombs R, Frenkel LM, Fowler MG, et al. Effect of cessation of zidovudine prophylaxis to reduce vertical transmission on maternal HIV disease progression and survival. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(2):170-81.



- 139 PETRA Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359(9313):1178-86.
- 140 Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *Jama* 2002 ;288(2):189-98.
- 141 Taha TE, Kumwenda N, Gibbons A, Hoover D, Lema V, Fiscus S, et al. Effect of HIV-1 antiretroviral prophylaxis on hepatic and hematological parameters of African infants. *Aids* 2002; 16(6):851-8.
- 142 Taha TE, Kumwenda N, Kafulafula G, Kumwenda J, Chitale R, Nkhoma C, et al. Haematological changes in African children who received short-term prophylaxis with nevirapine and zidovudine at birth. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24(4):301-9.
- 143 Arrive E, Newell ML, Ekouevi DK, Chaix ML, Thiebaut R, Masquelier B, et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2007; doi:10.1093/ije/dym104. URL disponible en: <http://ije.oxfordjournals.org/cgi/reprint/dym104v1>
- 144 Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, Amici R, Germinario E, Okong P, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *Aids* 2003; 17(10):1570-2.
- 145 Fowler MG, Mofenson L, McConnell M. The interface of perinatal HIV prevention, antiretroviral drug resistance, and antiretroviral treatment: what do we really know? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(3): 308-11.
- 146 Nolan M, Fowler MG, Mofenson LM. Antiretroviral prophylaxis of perinatal HIV-1 transmission and the potential impact of antiretroviral resistance. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(2):216-29.
- 147 Larbalestier N, Mullen J, O'Shea S, Cottam F, Sabin CA, Chrystie IL, et al. Drug resistance is uncommon in pregnant women with low viral loads taking zidovudine monotherapy to prevent perinatal HIV transmission. *Aids* 2003; 17(18):2665-7.
- 148 Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, Kunkeaw S, Jackson JB, Musoke P, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(3):283-8.
- 149 Loubser S, Balfe P, Sherman G, Hammer S, Kuhn L, Morris L. Decay of K103N mutants in cellular DNA and plasma RNA after single-dose nevirapine to reduce mother-to-child HIV transmission. *Aids* 2006; 20(7):995-1002.
- 150 Flys T, Nissley DV, Claasen CW, Jones D, Shi C, Guay LA, et al. Sensitive drug-resistance assays reveal long-term persistence of HIV-1 variants with the K103N nevirapine (NVP) resistance mutation in some women and infants after the administration of single-dose NVP: HIVNET 012. *J Infect Dis* 2005; 192(1):24-9.
- 151 Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, McIntyre J, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2005; 192(1):16-23.
- 152 Palmer S, Boltz V, Martinson N, Maldarelli F, Gray G, McIntyre J, et al. Persistence of nevirapine-resistant HIV-1 in women after single-dose nevirapine therapy for prevention of maternal-to-fetal HIV-1 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(18):7094-9.
- 153 Eshleman SH, Mraacna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *Aids* 2001; 15(15): 1951-7.
- 154 McIntyre JA. Controversies in the use of nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(6): 677-85.
- 155 Martinson NA, Morris L, Gray G, Moodley D, Pillay V, Cohen S, et al. Selection and persistence of viral resistance in HIV-infected children after exposure to single-dose nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(2):148-53.

- 156 Clarke JR, Braganza R, Mirza A, Stainsby C, Ait-Khaled M, Wright A, et al. Rapid development of genotypic resistance to lamivudine when combined with zidovudine in pregnancy. *J Med Virol* 1999; 59(3):364-8.
- 157 Duran AS, Losso MH, Salomon H, Harris DR, Pampuro S, Soto-Ramirez LE, et al. Drug resistance among HIV-infected pregnant women receiving antiretrovirals for prophylaxis. *Aids* 2007; 21(2):199-205.
- 158 Kakehasi FM, Tupinambas U, Cleto S, Aleixo A, Lin E, Melo VH, et al. Persistence of genotypic resistance to neftinavir among women exposed to prophylactic antiretroviral therapy during pregnancy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23(12):1515-20.
- 159 Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, Bequet L, et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Infect Dis* 2006; 193(4):482-7.
- 160 Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *Aids* 2005; 19(1):63-7.
- 161 McIntyre J et al. Addition of short course combivir (CBV) to single dose viramune (sdNVP) for the prevention of mother to child transmission (PMTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal and paediatric NNRTI resistant virus. The 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Rio de Janeiro, Brazil, 24–27 July 2005 (Abstract TuFo0204).
- 162 Eshleman SH, Hoover DR, Hudelson SE, Chen S, Fiscus SA, Piwowar-Manning E, et al. Development of nevirapine resistance in infants is reduced by use of infant-only single-dose nevirapine plus zidovudine postexposure prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 2006; 193(4):479-81.
- 163 Perez H, Vignoles M, Laufer N, Gomez A, Coll P, Lottner J, et al. Low rate of emergence of nevirapine and lamivudine resistance after post-partum interruption of a triple-drug regimen. *Antivir Ther* 2008; 13(1):135-9.
- 164 Blower S, Bodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug-resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. *Aids* 2005; 19(1):1-14.
- 165 Viani RM, Hsia K, Ruiz-Calderon J, et al. Prevalence of primary HIV-1 drug resistance in pregnant women and in newly diagnosed adults at Tijuana General Hospital, Baja California, Mexico. *Int J STD AIDS* 2007; 18(4):235-8.
- 166 Shekelle P, Maglione M, Geotz MB, Wagner G, Wang Z, Hilton L, et al. Antiretroviral (ARV) drug resistance in the developing world. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007(156):1-74.
- 167 Paredes R, Cheng I, Kuritzkes DR, Tuomala RE. High prevalence of primary lamivudine and neftinavir resistance in HIV-1-infected pregnant women in the United States, 1998-2004. *Aids* 2007;21(15):2103-6.
- 168 McConnell MS, Bakaki P, Eure C, Mubiru M, Bagenda D, Downing R, et al. Effectiveness of Repeat Single-Dose Nevirapine for Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV-1 in Repeat Pregnancies, Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; Publish Ahead of Print.
- 169 Martinson N et al. Effectiveness of single-dose nevirapine in consecutive pregnancies in Soweto and Abidjan. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA, 22–25 February 2006 (Abstract 722).
- 170 Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P, Leechanachai P, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004; 351(3):229-40.
- 171 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; 354:1084-89.
- 172 Noguera A, Fortuny C, Sanchez E, Artuch R, Vilaseca MA, Munoz-Almagro C, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:778-82
- 173 The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1999; 340:977-87.
- 174 Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 32:380-7.

- 175 Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME Study Group. *Diminution de la Transmission Mere-Enfant*. *Lancet* 1999;353(9155):786-92.
- 176 Dear Health Care Provider Letter. Roche Pharmaceuticals, 7 February 2005 [ fecha de consulta agosto de 2007] URL disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Invirase>
- 177 M Landes, M-L Newell, P Barlow, and others. Hepatitis B or hepatitis C coinfection in HIV-infected pregnant women in Europe. *HIV Medicine* Aug 2008; 9(7): 526-534.
- 178 Sulkowski MS, Benhamou Y. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfected patients. *J Viral Hepatitis* Jun 2007; 14(6): 371-386.
- 179 WHO Europe. Prevention of Hepatitis A, B, and C and other Hepatotoxic Factors in People Living with HIV. Clinical Protocol for the WHO European Region. Copenhagen: WHO; 2006.
- 180 España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Recomendaciones para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- 181 Greene CM, Goodman MH. Neonatal abstinence syndrome: strategies for care of the drug-exposed infant. *Neonatal Netw* 2003; 22(4):15-25.
- 182 WHO Europe. Prevention of HIV Transmission from HIV-infected Women to their Infants. Clinical Protocol for the WHO European Region. Copenhagen: WHO; 2006?.
- 183 G.Birkhead, et al. The contribution of infection acquired during pregnancy to residual mother-to-child HIV transmission rates in New York state. : AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference: Abstract no. WEPE0271
- 184 Organización Panamericana de la Salud, Centro Latinoamericano de Perinatología, salud de la Mujer y Reproductiva, UNICEF. Iniciativa regional para la eliminación de la transmisión materno-infantil de VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe: documento conceptual. Montevideo: CLAP/SMR; set 2009. URL disponible en: [http://www.clap.ops-oms.org/web\\_2005/BOLETINES Y NOVEDADES/EDICIONES DEL CLAP/CLAP1569.pdf](http://www.clap.ops-oms.org/web_2005/BOLETINES Y NOVEDADES/EDICIONES DEL CLAP/CLAP1569.pdf)
- 185 Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer y Reproductiva, Fundación March of Dimes. Infecciones perinatales transmitidas por la madre a su hijo: material didáctico para el personal de salud. Montevideo: CLAP/SMR; 2008. (CLAP/SMR. Publicación Científica; 1567). URL disponible en: [http://www.clap.ops-oms.org/web\\_2005/BOLETINES Y NOVEDADES/EDICIONES DEL CLAP/CLAP1567.pdf](http://www.clap.ops-oms.org/web_2005/BOLETINES Y NOVEDADES/EDICIONES DEL CLAP/CLAP1567.pdf)
- 186 Kesho Bora Study Group. Triple-antiretroviral prophylaxis during pregnancy and breastfeeding compared to short-ARV prophylaxis to prevent mother-to-child transmission of HIV-1: the Kesho Bora randomized controlled clinical trial in five sites in Burkina Faso, Kenya and South Africa. 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Cape Town, South Africa. Julio 2009
- 187 WHO. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Weekly Epidemiol Record*, 25 May 2007(21): 193-196. URL disponible: <http://www.who.int/wer/2007/wer8221.pdf>
- 188 Fescina RH, Butrón B, De Mucio B, Martínez G, Díaz Rossello JL, Camacho V, Simini F, Mainero L. Sistema Informático Perinatal: historia clínica perinatal: instrucciones de llenado y definición de términos. Montevideo: CLAP/SMR; 2007. (CLAP/SMR. Publicación Científica; 1563). URL disponible en: [http://www.clap.ops-oms.org/web\\_2005/BOLETINES Y NOVEDADES/EDICIONES DEL CLAP/CLAP1563.pdf](http://www.clap.ops-oms.org/web_2005/BOLETINES Y NOVEDADES/EDICIONES DEL CLAP/CLAP1563.pdf)

