

Extracto del «Capítulo sobre el control y diagnóstico del niño expuesto al VIH del documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto»

María Isabel González Tomé,^{*,**} Antoni Noguera Julián,^{***,****}

Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

* Sección de Enfermedades Infecciosas Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

** Grupo de Trabajo VIH, Sociedad Española Infectología Pediátrica (SEIP).

*** Malalties Infeccioses i Resposta Inflamatòria Sistèmica en Pediatria, Unitat d'Infeccions, Servei de Pediatria, Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain. Departament de Pediatria, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, Spain. Red de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica, RITIP, Madrid, Spain.

RESUMEN

La identificación precoz de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la mujer previene de manera eficiente la transmisión de la madre al niño, siempre que aseguremos el acceso al tratamiento antirretroviral, al control obstétrico y a la información adecuada por parte de los profesionales sanitarios. La profilaxis antirretroviral neonatal desde las primeras horas de vida supone un factor extra de protección, siendo vital la selección adecuada del régimen a administrar al neonato en función del riesgo de infección que presente. Actualmente, la gran mayoría de las guías abogan por la triple terapia en caso de presentar factores de riesgo para la adquisición de VIH. El seguimiento para el diagnóstico de la infección en el neonato dependerá de su edad, siendo de elección las pruebas de detección viral en los primeros meses de vida, ya que hasta los 12-18 meses pueden persistir los anticuerpos maternos transferidos a través de la placenta. En el seguimiento del hijo de madre VIH debe tenerse presente también la posibilidad de otras coinfecciones que se deben estudiar durante el seguimiento, así como los posibles efectos secundarios asociados al uso de antirretrovirales que el personal médico ha de saber reconocer. Por último, la evitación de la lactancia materna en países con recursos para dar alimentación artificial supone otro factor de protección.

Palabras clave: Embarazo, infección por el VIH, profilaxis neonatal, prevención de la transmisión materno-fetal.

Extract from the «Chapter on the control and diagnosis of the child exposed to HIV of the consensus document for the monitoring of HIV infection in relation to reproduction, pregnancy, childbirth and prophylaxis of vertical transmission of the exposed child»

ABSTRACT

Early identification of HIV infection in women efficiently prevents mother-to-child transmission, provided that we ensure access to antiretroviral treatment, obstetric care and adequate information by health-care providers. The neonatal antiretroviral prophylaxis from the very first hours of life is also a key point in the prevention of transmission, being vital the adequate selection of the regimen to be administered to the newborn considering the risk factor that the patient presents. Currently, most of the guidelines advocate for triple therapy in case of presenting risk factors for HIV acquisition. The follow-up for the diagnosis of the infection in the neonate will depend on their age. It is recommended to use viral screening tests in the first months of life, since months the maternal antibodies transferred through the placenta can persist up to 12-18 months of age. Also, other coinfections should be also studied as well as the possible side effects associated with the use of antiretrovirals that the medical personnel must be able to recognize. Finally, the avoidance of breastfeeding in countries with resources to provide artificial feeding is another factor of protection.

Key words: Pregnancy, HIV infection, neonatal prophylaxis, prevention of mother-to-child transmission.

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rlip>

INTRODUCCIÓN

La profilaxis de la transmisión vertical (TV) de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los mayores logros científicos desde el inicio de la epidemia hace 35 años. En ausencia de intervención, un tercio de los recién nacidos adquirirá la infección durante el embarazo, parto o a través de la lactancia materna. La introducción progresiva de la profilaxis antirretroviral (ARV), la evitación de la lactancia materna y la cesárea electiva han conseguido reducir las tasas de TV por debajo del 1%.

El último informe de ONUSIDA estima que la mitad de personas infectadas por VIH en el mundo son mujeres en edad fértil.¹ El 76% de las gestantes tuvieron acceso al tratamiento ARV (TAR) para su propia salud y para prevenir la TV del VIH. Por lo tanto, el número de niños expuestos al VIH en los próximos años, especialmente en países de baja renta, todavía es importante. En este artículo se resume el capítulo sobre diagnóstico y seguimiento del niño expuesto al VIH que se incluye en el Documento de Consenso Nacional español sobre el embarazo de la mujer con infección VIH.²

Diagnóstico del niño hijo de madre con infección VIH

El principal objetivo que debemos perseguir en una mujer gestante infectada por el VIH es la prevención de la TV. Por ello, es fundamental realizar TAR en todas ellas, independientemente del número de linfocitos CD4 que tengan.

Es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH. La serología frente al VIH se debe indicar en la primera visita y ha de realizarse lo antes posible. Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se debe indicar, con carácter urgente, la realización de pruebas serológicas rápidas.

A la hora de realizar el diagnóstico de la infección VIH, debemos tener en cuenta si el niño es mayor o menor de 18 meses de edad, ya que, en el menor de 18 meses, la detección de anticuerpos no es indicativa de infección, pues pueden ser de transferencia materna. Por ello, para el diagnóstico precoz, se utilizarán pruebas virológicas como son la PCR DNA VIH que demuestra secuencias del virus integrado y la PCR RNA VIH que detecta RNA viral libre en plasma, siendo esta técnica la más disponible en la

mayoría de los centros. La sensibilidad de ambas aumenta con la edad, siendo inferior al 50% durante la primera semana de vida, aumentando a partir de la tercera semana de vida y alcanzando > 90-100% a partir de los 2-3 meses en ausencia de lactancia materna. Ambas pruebas muestran alta especificidad. Con respecto a las mismas, han de tenerse presente varios aspectos:

- I. Que en el caso de que el neonato reciba profilaxis antirretroviral con doble o triple terapia la sensibilidad de las dos PCR: DNA/RNA y en especial la de RNA puede ser menor. Por todo ello, es importante repetir las pruebas a la segunda semana de haber suspendido la profilaxis (en torno a la sexta semana de vida) y, posteriormente, a las 12 semanas.
- II. Es importante disponer de al menos 1 mL de plasma, lo que a veces es complicado en el caso de los neonatos, pues de no ser así la sensibilidad desciende (especialmente la de la PCR RNA).
- III. Se deben utilizar en el niño *primers* que hayan sido capaces de detectar el virus materno para evitar falsos negativos en el caso de subtipos virales distintos del B, sobre todo con técnicas de PCR RNA (por ejemplo, en el caso de los hijos de madres de origen asiático o africano con subtipos no-B de VIH, particularmente los casos del grupo O).²⁻⁵
- IV. El esquema que se recomienda para el diagnóstico de la infección en recién nacido hijo de madre VIH queda recogido en el [cuadro 1](#) y supone los siguientes pasos:
 - Detección de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón por posible falso positivo). Si en este momento las pruebas virológicas son positivas, indicaría que ha existido una infección intraútero. Éstas deben repetirse dos semanas después de suspender la profilaxis y a los cuatro meses. En casos de alto riesgo de TV puede realizarse una determinación extra entre los 15-21 días de vida.
 - Si se obtiene un resultado positivo de alguna de estas técnicas, deben repetirse en una muestra diferente de sangre para confirmar la infección y descartar un falso positivo. Se considera que existe infección en un niño < 18 meses si presenta al menos dos PCR de RNA y/o DNA de VIH positivas en determinaciones de sangre diferentes.⁴⁻⁷

- En la actualidad, se puede descartar con bastante fiabilidad la infección a los cuatro meses, si tiene al menos dos PCR de RNA y/o DNA de VIH negativas en determinaciones de sangre diferente, obtenidas una por encima de las 6-8 semanas de vida (ya sin profilaxis antirretroviral) y otra obtenida \geq 3-4 meses.⁴⁻⁷ No obstante, todavía se sigue recomendando confirmar la serorreversión de los anticuerpos maternos por el hecho de detectar transmisiones inadvertidas por premasticación, lactancia materna encubierta y por si se hubieran utilizado *primers* no capaces del cuantificar/detectar el subtipo viral en el caso de subtipos no B y esto haya pasado inadvertido.
- En el caso de hijos de madre con infección por VIH-2 (madres de zona endémica con ELISA positivo y WB para VIH-1 indeterminado en las que se confirma infección por VIH-2), se ha de seguir el mismo esquema diagnóstico pero se usarán PCR específicas para VIH-2.

Por tanto, las recomendaciones son:

- I. La determinación de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón). **(B-I)**.
- II. Repetir la determinación de RNA y/o DNA viral a las dos semanas de haber suspendido la profilaxis antirretroviral y a los \geq 3-4 meses. **(A-II)**.

Profilaxis antirretroviral en el periodo neonatal

El régimen de profilaxis antirretroviral a administrar al neonato viene determinado por el riesgo teórico de TV de la infección VIH que exista, el cual depende, fundamentalmente, de que la embarazada reciba o no TAR y de la carga viral de la madre en el parto. Así, el riesgo actual de TV es menor al 1% si la madre recibe TAR y tiene carga viral $<$ 50 copias/mL en el momento del parto. Aunque no existe un dintel específico para TV, se ha estimado en estudios de cohortes que, en madres con TAR, el riesgo de TV fue del 0.05-0.3% si la carga viral era $<$ 50 copias/mL, del 1.1-1.5% ante viremias entre 50-399 copias/mL y del 2.8-4.1% cuando la carga era $>$ 400 copias/mL.⁸

Aunque la carga viral plasmática es el factor de riesgo más importante, existen otros factores de riesgo, entre los que se incluyen la prematuridad, el tipo de parto, tiempo de bolsa rota, la coexistencia de otras infecciones de transmisión sexual, sangrado importante durante el parto y la situación clínica de la madre.

Con respecto al momento de la administración de la profilaxis, ésta debe iniciarse lo antes posible, especialmente si la madre no recibe TAR. Aunque no se conoce el momento óptimo, se recomienda empezar en las primeras 4-6 horas de vida, siendo muy limitado el valor de la misma a partir de las 72 horas como se infiere de los resultados derivados de estudios en animales y de datos de estudios observacionales en niños.⁹

Cuadro I. Diagnóstico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los $<$ 18 meses.

Edad	Actuación	Comentarios
0-48 horas de vida	Iniciar profilaxis antirretroviral Solicitar PCR RNA/DNA VIH en las primeras 48 horas	Si negativa repetir a las seis semanas de vida Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección intraútero y/o descartar falso positivo [#] Considerar realizar CMV en orina o en saliva en la primera semana de vida para descartar infección congénita por CMV*
6 semanas de vida [§]	Solicitar PCR RNA/DNA VIH Interrumpir profilaxis a las 4s de vida	Si negativa, repetir a los cuatro meses de vida Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo [#]
4 meses de vida	Solicitar PCR RNA/DNA VIH	Si negativa: Infección prácticamente descartada Si positiva, repetir en otra muestra para confirmar infección y descartar falso positivo [#]
12-18 meses	ELISA	Comprobar desaparición de anticuerpos frente a VIH Edad media de serorreversión: 13.9 meses (en torno a 12 meses), pero pueden permanecer positivos en algunos niños hasta aproximadamente los 18 meses

[#] Si se confirma infección en algún momento, remitir al especialista sin demora para iniciar tratamiento antirretroviral (TAR).

* La transmisión vertical (TV) de la infección por CMV es más frecuente en madres VIH, y de ahí la consideración de realizar cribado de CMV congénito en esta población.

[§] Si alto riesgo de TV, se puede repetir la PCR RNA/DNA entre los 15-21 días de vida.

Tipos de regímenes en función del riesgo de TV

El estudio NICHD-HPTN 040/P1043, en el que se incluyeron 1,735 niños alimentados con lactancia artificial y cuyas madres no habían recibido profilaxis antirretroviral durante el embarazo o parto, demostró que la administración de biterapia (AZT seis semanas + tres dosis de nevirapina en la primera semana) o triple terapia (AZT + 3TC + nelfinavir seis semanas) fue claramente más eficaz para reducir la tasa de TV intraparto de VIH al niño que la monoterapia con AZT seis semanas (2.2, 2.5 y 4.9%, respectivamente; $p = 0.046$). En este estudio se demuestra que en aquellos casos en los que la madre no haya recibido tratamiento durante el embarazo y parto no debería darse sólo monoterapia con AZT al neonato. Tampoco consiguen detectar diferencias significativas entre la triple y

la biterapia (ha de tenerse en cuenta que en la triple terapia se usó nelfinavir). Por otro lado, en los últimos años ha habido un claro incremento en el uso de triple terapia en muchos países como Reino Unido, Irlanda, Canadá o España en casos de alto riesgo de TV.^{11,12} Por lo tanto, la profilaxis antirretroviral en el neonato (*Cuadro II*) consistirá en:

- Monoterapia con AZT durante cuatro semanas en el caso de hijos de madres con infección VIH que hayan recibido TAR durante el embarazo, tengan carga viral < 50 copias/mL en el parto y no presenten otros factores de riesgo.
- Triple terapia (AZT, 3TC y NVP) en caso de:
 - a. Madre sin TAR en el embarazo, haya recibido o no profilaxis en el parto.

Cuadro II. Dosificación de los antirretrovirales usados para la prevención de la infección VIH en el hijo nacido de madre con infección VIH.²

Antirretroviral	Dosificación	Efectos secundarios y monitorización
AZT: Zidovudina (1 cm ³ = 10 mg):	<p>RN a término o < 35 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral*: 4 mg/kg/12 horas. Oral (AZT: 0.4 cm³/kg/12 horas) <p>Ejemplos: 2-3 kg: 1 mL 3-4 kg: 1.5 mL 4-5 kg: 2 mL</p> <ul style="list-style-type: none"> • IV: 1.5 mg/kg/6 horas o 3 mg/kg/12 horas • Iniciar en las primeras 4-6 horas de vida • Administrar cuatro semanas, pasando a oral en cuanto sea posible (recordar dosis oral es mayor*) <p>Entre 30 y ≤ 34 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 2 mg/kg/12 horas, oral (AZT oral: 0.2 cm³/kg/12 horas) durante las primeras dos semanas, luego de 3 mg/kg/12 horas, oral (AZT oral: 0.3 cm³/kg/12 horas) hasta las cuatro semanas de vida • (Si IV: usar 2/3 de la dosis oral = 1.5 mg/kg/12 horas y 2.3 mg/kg/12 horas) <p>En < 30 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 2 mg/kg/12 horas, oral (AZT oral: 0.2 cm³/kg/12 horas) durante cuatro semanas. Si IV: 2/3 de la dosis oral <p>En el caso de infección por VIH-2: AZT durante cuatro semanas</p>	<p>Anemia macrocítica (Reversible al suspender), Neutropenia</p>
3TC = Lamivudina (1 cm ³ = 10 mg)	<ul style="list-style-type: none"> • Oral: 2 mg/kg/12 horas (Lamivudina 0.2 cm³/kg/12 horas) • Inicio en las primeras 12 horas de vida (se puede dar a la vez que se inicia la AZT) • Mantener cuatro semanas • No existe preparado IV. Las dosis en el prematuro no han sido establecidas 	<p>Anemia, neutropenia, síntomas gastrointestinales</p>

Continúa Cuadro II. Dosificación de los antirretrovirales usados para la prevención de la infección VIH en el hijo nacido de madre con infección VIH.²

Antirretroviral	Dosificación	Efectos secundarios y monitorización
NVP = Nevirapina (1 cm ³ = 10 mg)	<p>Pauta 1:⁴ NVP diaria durante 15 días:⁴</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oral: 2 mg/kg/día (1 vez al día) (NVP: 0.2 cm³/kg/24 horas) durante la primera semana de vida • Subir a 4 mg/kg/día (cada 24 horas: una vez al día) (NVP: 0.4 cm³/kg/24 horas) durante la segunda semana de vida <p>Pauta 2: NVP en pauta de tres días¹⁰</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera dosis dentro de las primeras 48 horas de vida • Segunda dosis 48 horas tras la primera dosis • Tercera dosis 96 horas tras la segunda dosis • Dosis de NVP en esta pauta: 12 mg oral en una sola dosis si el peso del recién nacido es > 2 kg y 8 mg oral en una sola dosis, si el peso del recién nacido es 1.5-2 kg (4 mg/kg/dosis). Luego suspender • Se administrará durante las primeras 12 horas de vida • No existe preparado IV. Las dosis en el prematuro no han sido del todo establecidas, especialmente en el < 34 s^{**} <p>Pauta 3: Estudio IMPACCT 1115 ^{***}</p> <p>Dosis: 6 mg/kg/12 horas durante las primeras cuatro semanas de vida</p> <p>Después: 200 mg/m²/12 horas</p>	<p>*Pauta 1: si la madre ha recibido NVP durante el embarazo o al menos más de tres días antes del parto, iniciar NVP en el neonato a las 48 horas de vida a 4 mg/kg/día puesto que este fármaco tiene un efecto inductor sobre el hígado y atraviesa muy bien la placenta</p> <p>Vigilar hipertransaminemia, neutropenia, rash</p> <p>** En < 34 semanas y/o < 2 kg administrar sólo dosis única de 2 mg/kg al nacimiento, si no dio tiempo a administrárselo a la madre 2-3 horas antes del parto</p> <p>*** (Estudio de dosis de NVP en el neonato a término con alto riesgo de TV o PCR DNA/RNA + a las 48 horas de vida). Todavía en marcha por lo que requiere consulta con expertos y monitorización exhaustiva</p>
RAL: Raltegravir: ISENTRESS 100 mg granulado para suspensión oral (cada sobre contiene 100 mg de raltegravir (potásico) para suspensión oral (precisa reconstrucción, importante revisar ficha técnica) ¹	<p>Pauta estudio IMPACCT 1110 en neonatos > 37 semanas y de > 2 kg no expuestos a RAL en el embarazo/parto^a</p> <p>Pauta estudio IMPACCT 1110 en neonatos > 37 semanas y de > 2 kg no expuestos a RAL en el embarazo/parto^a</p> <p>Nacimiento ^b - hasta séptimo día: 1.5 mg/kg/día</p> <p>8° y 28 días: 3 mg/kg/12 horas</p> <p>> 4 semanas: 6 mg/kg/12 horas</p>	<p>Estudio en marcha todavía. Requiere consulta con expertos y monitorización exhaustiva</p> <p>Comprobar interacciones o incompatibilidades con otros medicamentos y que el neonato no presenta ictericia para fototerapia</p>

^a No hay datos de dosificación en pretérminos (< 37 semanas) o en < 2,000 gramos.

^b Si la madre recibió RAL 2-24 horas antes del parto la dosis al neonato debe demorarse hasta las 24-48 horas de vida ya que existe paso transplacentario)

- Madre diagnosticada tarde en el embarazo con poco tiempo de TAR (≥ 28 semanas) y con carga viral > 50 copias/mL en el parto.
- Madre con TAR, pero con carga viral > 50 copias/mL en el parto.
- Niño hijo de madre VIH que ha sido diagnosticada tras el parto (fallo de detección) o cuya madre se detecta positiva en el parto o en las primeras 72 horas.
- Madre con riesgo de infección VIH hasta confirmarse la serología para VIH. Así, en caso de ELISA o test rápido positivo, se debe iniciar profilaxis con triple terapia en el recién nacido en espera del Western Blot materno u otra prueba confirmatoria, pudiendo suspenderse

la profilaxis si se tratase de un falso positivo en la madre.

Nuevos datos de seguridad y eficacia de los antirretrovirales en el periodo neonatal

Con respecto al uso de otras drogas en el periodo neonatal, no hay datos de la mayoría de ellas. Se muestran los datos que hay hasta la fecha de los más utilizados en el neonato.

Nevirapina: se están publicando nuevos estudios en los que usan dosis mayores de NVP en neonatos de alto riesgo en combinación con AZT y 3TC para alcanzar rangos terapéuticos (> 3,000 ng/mL). En ellos se siguen las directrices del IMPACT 1115¹³

que explora la adecuación de estas dosis de NVP (6 mg/kg/12 horas durante cuatro semanas, seguidas de 200 mg/m²/12 horas) con dos análogos en niños a término con alto riesgo de infección intraútero o hijos de madre que no han recibido TAR durante la gestación.¹⁴ En las guías americanas algunos expertos recomiendan ya el uso de estas dosis de NVP en niños a término con alto riesgo de TV del virus o en aquéllos con PCR DNA/RNA positiva ya a las 48 horas de vida.³

Raltegravir (RAL): hay presentación pediátrica. No está aprobado en menor de cuatro semanas o < 3 kg de peso. Cruza muy bien la placenta. En el caso de administración a la madre, al menos tres horas antes del parto, se han detectado niveles iguales o mayores en el neonato que se incrementaron en el 50% de ellos tras el parto y se mantuvieron durante las primeras 36 horas. Aunque teóricamente podría aumentar la bilirrubina indirecta en el neonato (según estudios en animales), parece que para ello se necesitarían niveles muy elevados, si bien ha de considerarse que este riesgo es mayor en pretérminos. Teniendo en cuenta estos datos, parece que la adición de RAL a la madre en el parto en escenarios de alto riesgo sin control de la carga viral puede tener un valor preventivo añadido en el niño, si bien, son estrategias aún en estudio y se precisan más datos de seguridad y eficacia, especialmente en el prematuro.¹⁶

Respecto a su uso en neonatos del estudio IMPAACT P1110, se están explorando dosis en neonatos > 37 semanas y de > 2 kg no expuestos a RAL en el embarazo/parto y sin tratamiento concomitante con fármacos no permitidos (fenitoína, fenobarbital, rifampicina) de 1.5 mg/kg/día desde las 48 horas de vida hasta los siete días, seguidos de 3 mg/kg/12 horas entre ocho y 28 días, y 6 mg/kg/12 horas a partir de las cuatro semanas de vida, con buenos datos de seguridad y eficacia hasta la fecha.¹⁷ Por tanto, los estudios sugieren que RAL podría considerarse como profilaxis en el recién nacido a término de alto riesgo en el caso de madres con resistencia a varios antirretrovirales que no están recibiendo RAL en la gestación o parto, siendo quizás prudente también evitarlo en madres que hayan recibido ATV/r por su implicación en la hiperbilirrubinemia, si bien no hay datos al respecto. Siempre que se plantee su uso en niños que presentan alto riesgo de TV, se debe solicitar el apoyo de expertos, la monitorización ha de ser exhaustiva y se debería solicitar farmacocinética si existe esta posibilidad.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r): se han descrito casos de toxicidad, sobre todo en pretérminos (bloqueo

cardíaco, insuficiencia suprarrenal, aumento de la 17-OH-progesterona, etcétera), por lo que se recomienda no utilizarlo como profilaxis de TV de VIH en el neonato (concretamente, hasta alcanzar al menos las 42 semanas de edad gestacional y a partir de los 14 días de vida como refiere la FDA).¹⁷ Recientemente, se ha publicado un estudio (ANRS 121734) para la prevención de TV durante la lactancia en que se aleatorizaron 1,273 lactantes al recibir LPV/r o AZT siendo éstos mayores de siete días y 2 kg de peso y la toxicidad similar en ambos grupos: 251 niños (51%) tuvo un evento grado 3-4 en el grupo de LPV/r versus 246 (50%) en el de AZT. Los eventos más comunes fueron anemia (n = 214; 17%), neutropenia (n = 138; 11%), malaria (n = 24; 2%), hiponatremia (n = 22; 2%) y neumonía (n = 20; 2%).¹⁹ Así, este estudio aporta más datos acerca del uso de LPV/r en el neonato < 14 días, si bien todavía son insuficientes y los estudios de seguridad en este rango de edad siguen en marcha.

Sólo en casos muy especiales y tras la discusión con expertos, por ejemplo, en **caso de multiresistencia** podrían valorarse otras pautas, siendo necesaria en estos casos una monitorización exhaustiva de la seguridad. En este último caso, si la madre presenta fracaso virológico debería solicitarse lo antes posible un test de resistencia. Hasta tener dichos resultados se debe comenzar AZT + 3TC + NVP en las primeras horas de vida del niño. En hijos de madres con TAR y carga viral indetectable y, por tanto, bajo riesgo de TV, aunque el virus materno presente resistencia a AZT, la mayoría de las guías todavía recomiendan el uso de la misma en el neonato durante cuatro semanas, ya que las cepas sensibles a AZT parecen transmitirse con más facilidad. Debe tenerse presente que todavía no se sabe si las pautas personalizadas son más eficaces que la estándar. Por otro lado, parece que la TV de las cepas resistentes podría ser menor, si bien, en ambas situaciones ésta puede producirse, y se han descrito casos de TV de virus con resistencia a antirretrovirales.^{20,21}

Los hijos de madres con **infección por VIH-2** deberán recibir profilaxis con AZT durante cuatro semanas, si bien el riesgo de TV del VIH-2 es mucho menor.⁴

Por último, respecto al **prematuro** todavía existen pocos datos en cuanto al uso de ARV, especialmente en el < 34 semanas, con excepción del AZT cuyas dosis están descritas. Por ello, en caso de pretérminos < 34 semanas con alto riesgo de TV se recomienda el uso de AZT durante cuatro semanas valorando la adición de una dosis de 200 mg de NVP a la madre (si ésta no recibe tratamiento con

no análogos) al menos horas antes del parto para facilitar el paso transplacentario. Nunca debe usarse en monoterapia y siempre debe cuidarse el régimen materno posterior para evitar la aparición de resistencias.^{4,22} También podría administrarse NVP en dosis única al neonato pretérmino < 34 semanas al nacimiento si no hubo tiempo de dárselo a la madre. En este caso, en función de estudios previos, la dosis recomendada es de 2 mg/kg.²³ No se han reportado casos de toxicidad con dosis única de nevirapina. En niños a término no se recomienda administrar dosis única de NVP durante el parto, ya que la terapia combinada neonatal *per se* supone ya un descenso del 50% en la TV.¹⁰

Recomendaciones

1. Los hijos de madres que hayan recibido TAR alcanzando carga viral < 50 copias/mL en el parto y sin otros factores de riesgo recibirán monoterapia con AZT durante cuatro semanas. **(A-I)**.
2. En aquellos casos en los que exista un riesgo importante de TV de VIH debe iniciarse triple terapia, sobre todo, en madres sin TAR durante el embarazo y parto y/o carga viral > 50 copias/mL a pesar de recibirlo. **(A-I)**.
3. En el caso de niños pretérmino, especialmente < 34 semanas, se recomienda sólo el uso de AZT durante cuatro semanas. **(A-II)**. En estos casos, puede considerarse la administración de una dosis única de nevirapina a la madre en el parto o, si es posible, al niño en las primeras horas de vida en situaciones de alto riesgo. **(B-III)**.
4. En casos de multiresistencia, ha de solicitarse la opinión de expertos pues todavía hay datos insuficientes sobre seguridad y eficacia de pautas alternativas y en caso de ser necesarias se precisa una monitorización exhaustiva. **(C-III)**.

COMORBILIDADES EN EL NIÑO EXPUESTO A VIH

Actualmente, la mayoría de gestantes realizan un adecuado control de la gestación y presentan pocas comorbilidades. Sin embargo, existen distintas patologías que son más frecuentes en estos recién nacidos²⁴ como la diabetes gestacional, la prematuridad, la restricción del crecimiento intrauterino y el síndrome de abstinencia, sobre todo a opiáceos. También son más comunes las coinfecciones maternas susceptibles de TV (herpes simple genital, citomegalovirus, lúes, toxoplasma, tuberculosis, virus

de la hepatitis B y C, virus del papiloma humano, malaria y enfermedad de Chagas); en la mayoría de los casos, el manejo pediátrico del riesgo de infección no es distinto al de la población general.

No se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones en los niños expuestos a ARV. Efavirenz sigue incluido en la categoría D («prueba positiva de riesgo fetal humano») de la FDA, aunque estudios epidemiológicos no han confirmado una mayor incidencia de defectos de cierre del tubo neural a la esperada. Asimismo, en mayo de 2018, ocurrió una alerta que relacionaba la exposición a dolutegravir en el momento de la concepción con riesgo de defectos del tubo neural, por lo que es preferible evitar este fármaco en la mujer con deseo reproductivo.²⁵ Se recomienda incluir de forma prospectiva y anónima a toda gestante que reciba ARV en el *Antiretroviral Pregnancy Registry* (www.apregistry.com).

TOXICIDAD ASOCIADA A LA EXPOSICIÓN A ARV

Las alteraciones hematológicas son muy comunes en el niño expuesto a VIH y ARV. En el niño a término la exposición a ZDV es la causa principal de una anemia macrocítica sin repercusión clínica, con un nadir en los valores de hemoglobina que coincide con la finalización de la profilaxis (a las 4-6 semanas de vida), para normalizarse a partir de entonces.²⁶ Para el seguimiento de esta toxicidad, es suficiente realizar un hemograma/bioquímica junto con las extracciones destinadas al estudio de la TV del VIH. La exposición a nevirapina y atazanavir pueden traducirse en una elevación no sintomática de las transaminasas y de la bilirrubina, respectivamente.

La exposición a análogos de nucleósidos, especialmente didanosina, estavudina y ZDV, se ha relacionado con toxicidad mitocondrial, generalmente subclínica.²⁷ La determinación del lactato plasmático sólo debe solicitarse a los pacientes con patología sugestiva de disfunción mitocondrial (convulsiones, retraso psicomotor, mal estado general, náuseas, vómitos, hipertransaminasemia, etcétera).

ACTUACIONES PREVENTIVAS

El lactante en quien el estudio por PCR no permita descartar de forma razonable la TV del VIH (situación excepcional hoy en día) recibirá trimetropim-sulfametoxazol (150 mg/m² y día de trimetoprima en 1-2 dosis), tres días a la semana (consecutivos o alternos), a partir de las seis semanas de vida como

profilaxis primaria de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Deberá mantenerse este tratamiento hasta descartar la infección por VIH.

El lactante sano expuesto al VIH tiene, al nacimiento, niveles más bajos de anticuerpos específicos transferidos por vía transplacentaria.²⁸ La respuesta vacunal de estos pacientes es igual que en la población general y el calendario a aplicar es el mismo, aunque debe hacerse de forma rigurosa. No debe administrarse la vacuna BCG hasta que se descarte la TV del VIH. Se recomienda la vacunación antigripal anual, para evitar la gripe en el conviviente inmunodeprimido.

SEGUIMIENTO A MEDIO Y LARGO PLAZO

Durante la atención del niño expuesto a VIH se producen situaciones que comportan una importante carga emocional para las familias y problemas de índole social, especialmente en madres inmigrantes, adolescentes o consumidoras de drogas. Es importante detectar estas necesidades y colaborar con los profesionales adecuados para garantizar un cumplimiento terapéutico y un seguimiento clínico correctos.

No disponemos aún de datos suficientes para evaluar la potencial toxicidad a largo plazo de la exposición intraútero a ARV, aunque los datos disponibles no han identificado mayor morbilidad a la esperada.

ALIMENTACIÓN DEL NIÑO EXPUESTO A VIH

La lactancia materna supone un riesgo añadido de transmisión del VIH de 10-16%. La única estrategia preventiva eficaz es la sustitución de la lactancia materna por la alimentación con fórmula adaptada cuando ésta sea asequible, factible, aceptable, sostenible y segura. En nuestro entorno, debe desaconsejarse la lactancia materna para prevenir la TV del VIH. Estudios recientes en países de baja renta han reportado tasas de TV inferiores al 1% en madres que lactan bajo TAR.²⁹

Asimismo, se debe evitar la premasticación de los alimentos por parte de la madre para el niño, ya que se ha descrito algún caso de TV por esta vía.

REFERENCIAS

1. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. Accesible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
2. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Enero de 2018. Accesible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_borrador_9_ene_GUIA_PRACTICA_PARA_EL_SEGUIMIENTO_DE_LA_INFECCION_POR_VIH_EN_LA_REPRODUCCION.pdf
3. Panel on Treatment of HIV-infected pregnant women and prevention of perinatal transmission. recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-Infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available in: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Last access (March 2017).
4. De Ruiter A, Mercey D, Anderson J, Chakraborty R, Clayden P, Foster G et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. *HIV Med.* 2008; 9 (7): 452-502.
5. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N et al. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr.* 2012; 160 (1): 60-6.e1.
6. Havens PL, Mofenson LM and the Committee on Pediatric AIDS. Evaluation and Management of the Infant Exposed to HIV-1 in the United States. *Pediatrics.* 2009; 123: 175-187.
7. Read JS and the Committee on Pediatric AIDS. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States. *Pediatrics* 2007; 120 (6): 1547-1562.
8. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 (11): 1715-1725.
9. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1998; 339 (20): 1409-1414.
10. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al. NICHD HPTN040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* 2012; 366 (25): 2368-2379.
11. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31 (10): 1053-1058.
12. Kakkar FW, Samson L, Vaudry W, Brophy J, Le Meur JB, Lapointe N et al. Safety of combination antiretroviral prophylaxis in high-risk HIV-exposed newborns: a retrospective review of the Canadian experience. *J Int AIDS Soc.* 2016; 19 (1): 20520.
13. Chadwick EG, Qin M, Bryson Y et al. Establishing a treatment dose of nevirapine for full-term neonates with perinatal HIV infection: IMPAACTP1115. 21st International AIDS Conference; July 18-22, 2016; Durban, South Africa; LBPE011.
14. Bolaris MA, Keller MA, Robbins BL, Podany AT, Fletcher CV. Nevirapine plasma concentrations in human immunodeficiency virus-exposed neonates receiving high-dose nevirapine prophylaxis as part of 3-drug regimen. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017; 6 (1): 102-104.
15. Lau E, Brophy J, Samson L, Kakkar F, Campbell DM, Yudin MH et al. Nevirapine pharmacokinetics and safety

- in neonates receiving combination antiretroviral therapy for prevention of vertical HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017; 74 (5): 493-498.
16. Clarke DF, Acosta EP, Rizk ML, Bryson YJ, Spector SA, Mofenson LM et al. Raltegravir pharmacokinetics in neonates following maternal dosing. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67 (3): 310-315.
 17. Clarke DF, Acosta EP, Chain A, Cababasay M, Wang J, Calabrese K et al. IMPAACT P1110: raltegravir pharmacokinetics and safety in hiv-1 exposed neonates: dose-finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection 2017, In: Seattle (EEUU) 13 ta 16 from February of 2017. Available in http://impaactnetwork.org/DocFiles/CROI2017/P1110_Clarke_CROI2017_poster.pdf
 18. Boxwell D, Cao K, Lewis L, Marcus K, Nikhar B. Neonatal toxicity of Kaletra oral solution: LPV, ethanol or prophylyene glycol? 18th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Boston MA 2011.
 19. Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, Meda N, Hofmeyr GJ, Vallo R et al. Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10018): 566-573.
 20. Bauer GR, Colgrove RC, Larussa PS, Pitt J, Welles SL. Antiretroviral resistance in viral isolates from HIV-1-transmitting mothers and their infants. *AIDS*. 2006; 20 (13): 1707-1712.
 21. De Jose MI, Ramos JT, Alvarez S, Jimenez JL, Muñoz-Fernández MA. Vertical transmission of HIV-1 variants resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors. *Arch Intern Med*. 2001; 161 (22): 2738-2739.
 22. Capretti MG, Marsico C, Conti M, Corvaglia LT, Arcuri S, Faldella G et al. Nevirapine prophylaxis to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: pharmacokinetic considerations in preterm infants. *New Microbiol*. 2016; 39 (4): 314-316.
 23. Mugabo P, Els I, Smith J, Rabie H, Smith P, Mirochnick M et al. Nevirapine plasma concentrations in premature infants exposed to single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *S Afr Med J*. 2011; 101 (9): 655-658.
 24. 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): 2337-2339.
 25. World Health Organization. Statement on DTG- Geneva 18 May 2018. Access in: http://www.who.int/medicines/publications/dugalets/Statement_on_DTG_18May_2018finaua=1
 26. 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 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1173-1180.
 27. Noguera-Julian A, Morén C, Rovira N, Garrabou G, Catalán M, Sánchez E et al. Decreased mitochondrial function among healthy infants exposed to antiretrovirals during gestation, delivery and the neonatal period. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34 (12): 1349-1354.
 28. Jones CE, Naidoo S, De Beer C, Esser M, Kampmann B, Hesselting AC. Maternal HIV infection and antibody responses against vaccine-preventable diseases in uninfected infants. *JAMA*. 2011; 305 (6): 576-584.
 29. Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Fowler MG, Mofenson LM, Owor M et al. Prevention of HIV-1 transmission through breastfeeding: efficacy and safety of maternal antiretroviral therapy versus infant nevirapine prophylaxis for duration of breastfeeding in hiv-1-infected women with high CD4 Cell Count (IMPAACT PROMISE): a randomized, open-label, clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 77 (4): 383-392.