

Tratamiento de la mujer embarazada infectada por el VIH

José María Peña Sánchez de Ribera^a, José Tomás Ramos Amador^b, Pere Domingo Pedrol^c y Pilar Miralles Martín^d

Hospitales ^aUniversitario La Paz (Madrid), ^bUniversitario 12 de Octubre (Madrid), ^cHospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) y ^dGeneral Gregorio Marañón (Madrid). España.

En la elección y uso de los diferentes fármacos antirretrovirales en la mujer embarazada surgen diversos interrogantes que se derivan de los problemas medicamentosos singulares de este período de la vida de muchas mujeres. Basándose tanto en los datos publicados como en su experiencia, los autores plantean y opinan sobre las siguientes cuestiones: a) durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos en el organismo femenino que podrían afectar la farmacocinética de los diferentes medicamentos antirretrovirales, ¿hay que hacer ajuste de dosis de los fármacos?; b) ¿cuáles son los riesgos reales de los antirretrovirales para el feto o recién nacido?; c) ¿puede hacer el embarazo que la mujer sea más sensible a ciertas toxicidades farmacológicas?, y d) ¿existirían algunas otras razones, además de las derivadas de los problemas anteriores, para cambiar un tratamiento antirretroviral (TARV) previamente eficaz a una mujer por quedarse embarazada?

Palabras clave: Tratamiento antirretroviral. Embarazo. Transmisión vertical.

Treatment of HIV-infected pregnant women

Several questions arise concerning the election and use of the various antiretroviral medicines in pregnant women, questions arising from the specific medical problems of many women at this stage of their lives. The authors use published data and their own experience to pose the following questions and draw conclusions: 1. During pregnancy women undergo a series of physiological changes that could affect the pharmacokinetics of the various antiretroviral medicines. Are adjustments to drug doses needed? 2. What are the real risks of antiretroviral drugs for the foetus or neonate? 3. Can pregnancy make women more sensitive to pharmacological toxicity? 4. Are there any other reasons, apart from the above, for changing a previously efficacious antiretroviral treatment because a woman becomes pregnant?

Key words: Antiretroviral therapy. Pregnancy. Vertical transmission.

Introducción

El tratamiento antirretroviral (TARV) de la mujer infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) durante el embarazo ha tenido que superar las reticencias y confusiones que supuso plantearlo inicialmente con dos objetivos que podrían confrontar: por un lado, como quimioprofilaxis de la transmisión vertical y, por otro, como el tratamiento de la mujer infectada¹. Ya nadie pone en duda el principio de que la mejor quimioprofilaxis para el niño es justamente el tratamiento óptimo de la madre^{2,3} ni que la mujer embarazada debe recibir el mejor TARV posible⁴.

La problemática que surge alrededor del embarazo de las pacientes infectadas por el VIH es compleja y requiere un abordaje multidisciplinario. En este sentido, el reciente documento de consenso de pediatras, obstetras y clínicos constituye un buen marco de referencia⁵. El presente documento se centrará únicamente en la elección y uso de los fármacos antirretrovirales en la mujer embarazada por los problemas medicamentosos singulares que se originan durante la gestación, que se resumen en cuatro: ¿Hay que hacer ajuste de dosis de los fármacos por los cambios que se producen en el organismo femenino durante el embarazo? ¿Cuáles son los riesgos de los antirretrovirales para el feto o recién nacido? ¿Es la mujer más sensible a ciertas toxicidades farmacológicas en este período? ¿Existe alguna otra razón para cambiar un TARV previamente eficaz?

Farmacocinética de los antirretrovirales durante el embarazo

Durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos en el organismo de la mujer que podrían afectar la farmacocinética de los diferentes medicamentos antirretrovirales. Estas modificaciones fisiológicas incluyen el enlentecimiento del ritmo intestinal, aumento del agua corporal y del volumen de distribución, incremento del gasto cardíaco y del flujo plasmático renal y hepático, así como cambios en las vías enzimáticas del metabolismo hepático. Por otro lado, la disponibilidad real de los fármacos para la madre puede verse reducida por efecto del paso transplacentario y metabolismo, biotransformación o eliminación por la placenta o el propio feto.

La información sobre la farmacocinética de los antirretrovirales en embarazadas es muy limitada. De los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) sólo se han publicado algunos datos

Correspondencia: Dr. J.M. Peña Sánchez de Ribera. Andrés Mellado, 3, 4º D. 28015 Madrid. España. Correo electrónico: jmpena@hulp.insalud.es jpenas@medynet.com

TABLA 1. Valoración de la FDA de la seguridad de los fármacos durante el embarazo

Categoría	Definición
A	Estudios en embarazadas, metodológicamente sólidos, han demostrado clara inocuidad para el feto/recién nacido
B	No existen datos de riesgo en seres humanos. O bien los estudios en animales han sido negativos o si han mostrado riesgo en animales no se han confirmado en seres humanos
C	No puede descartarse el riesgo. Aunque el beneficio potencial puede superar el riesgo teórico no hay datos en seres humanos. Estudios en animales positivos de daño fetal o ausentes
D	Datos de riesgo. Aunque el beneficio potencial puede superar el riesgo, algún estudio ha demostrado daño fetal
X	Contraindicado en el embarazo. Los riesgos superan los beneficios

FDA: Food and Drug Administration.

con lamivudina (3TC) y didanosina (ddI). En ambos casos, son resultados preliminares obtenidos en series cortas, pero los parámetros farmacocinéticos tras administración oral no se vieron significativamente afectados por la gestación⁶. Tampoco con nevirapina (NVP) se han encontrado diferencias notables⁷. Respecto a los inhibidores de la proteasa (IP) se han realizado estudios con indinavir (IDV), nelfinavir (NFV) y saquinavir (SQV)-SCG. Administrados en dosis habituales los valores séricos de los 3 fármacos se han encontrado más bajos en las mujeres estudiadas durante el embarazo que en el puerperio o en no embarazadas. Esto ha llevado a modificar el diseño de los estudios para los dos últimos, incrementando la dosis⁶. En el caso del IDV el problema se solventa añadiendo dosis bajas de ritonavir (RTV).

La dosificación de estavudina (d4T) y ddI en adultos se ajusta al peso del paciente, recomendándose dosis

diferentes por encima y por debajo de los 60 kg. Puede suceder que una mujer que pesaba menos de 60 kg antes del embarazo supere ese límite durante el mismo, planteándose la posibilidad de ajustar la dosis de medicación al nuevo peso. Por lo habitual se sigue dosificando según el peso previo al embarazo, aunque no hay datos al respecto.

Teratogenicidad/toxicidad infantil

Los datos disponibles sobre los efectos de los fármacos antirretrovirales sobre el feto y/o el desarrollo ulterior del niño no son muy numerosos. En la tabla 1 se recogen los criterios de seguridad durante el embarazo de los fármacos según la Food and Drug Administration (FDA). Como se observa en la tabla 2 ninguno de los antirretrovirales se incluye en la categoría A y la mejor calificación que alcanzan es la B y sólo para cinco de ellos. A continuación se recogen los datos obtenidos de estudios en seres humanos. Para información más detallada, incluyendo estudios en animales de experimentación, se recomienda consultar un exhaustivo informe con actualización periódica⁶.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

La zidovudina (AZT) es el fármaco con el que se ha reunido mayor experiencia y puede considerarse razonablemente seguro, al menos a corto y medio plazo. En 4 estudios de uso perinatal de AZT comparada con placebo el único efecto adverso observado fue la anemia en las primeras 6 semanas de vida sin repercusión posterior, que además podría tener más relación con la fase de tratamiento del recién nacido que con la del tratamiento materno^{8,9}. Los datos del seguimiento hasta casi 6 años después de exposición intrauterina de estos niños no han encontrado diferencias en diversos parámetros neurológicos, inmunológicos o de desarrollo respecto a los

TABLA 2. Seguridad de los antirretrovirales en el embarazo

Fármaco	FDA	Paso placentario (ratio RN/madre)	Carcinogenicidad en animales	Teratogenicidad en animales
Zidovudina (AZT)	C	Sí (0,85)	Tumores en ratas	Sí (ratas)
Zalcitabina (ddC)	C	Sí (0,3-0,5)	Tumores en ratas	Sí (ratas)
Didanosina (ddI)	B	Sí (0,5)	No	No
Estavudina (d4T)	C	Sí (0,76)	No completado	No
Lamivudina (3TC)	C	Sí (1)	No	No
Abacavir (ABC)	C	Sí	No completado	Sí (ratas)
Tenofovir (TNF)	B	Sí	No completado	No
Saquinavir (SQV)	B	Mínimo paso	No completado	No
Indinavir (IDV)	C	Mínimo paso	No completado	No
Ritonavir (RTV)	B	Mínimo paso	Tumores en ratones	No
Nelfinavir (NFV)	B	Mínimo paso	No completado	No
Amprenavir (APV)	C	?	No completado	No
Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	C	?	No completado	Sí
Nevirapina (NVP)	C	Sí (1)	No completado	No
Delavirdina (DLV)	C	?	No completado	Sí (ratas)
Efavirenz (EFV)	C	Sí (1)	No completada	Sí (monos)
Hidroxiurea (HU)	C	Sí	Tumores (varias especies)	Sí (varias especies)

FDA: Food and Drug Administration; RN: recién nacido.

que recibieron placebo¹⁰ ni tampoco se ha encontrado mayor incidencia de tumores¹¹. Otro estudio prospectivo con seguimiento ecocardiográfico tampoco encontró asociación entre exposición intrauterina al AZT y alteraciones cardíacas¹².

El uso de 3TC en monoterapia o asociada a AZT no se ha relacionado con toxicidad significativa en los pocos trabajos publicados^{13,14}. En el estudio americano no se observaron diferencias en los efectos adversos en los niños en ambos grupos, con excepción de la toxicidad hematológica. Las cifras de hemoglobina al nacer y al mes fueron significativamente menores en el grupo de biterapia que en el grupo AZT, al igual que el recuento leucocitario al nacimiento¹⁴.

Tampoco se ha encontrado toxicidad infantil con ddI en la corta experiencia obtenida del PACTG 249⁶.

No se han publicado estudios en humanos con zalcitabina (ddC), d4T ni abacavir (ABC).

Todos los fármacos de esta familia actúan sobre las ADN polimerasas de la célula eucariota que, al igual que la transcriptasa inversa viral, utilizan los ITIAN como sustratos, lo cual bloquea la elongación de la cadena de ADN. La ADN polimerasa γ es la responsable de la replicación del ADN mitocondrial y su inhibición por los ITIAN conduce a la depleción del ADN mitocondrial y de las proteínas por él codificadas entre las que destacan las de la fosforilación oxidativa. La potencia inhibitoria frente a la ADN polimerasa γ no es la misma para los diferentes ITIAN, según los estudios *in vitro* es máxima para el ddC, seguido en orden descendente, de ddI, d4T y AZT, esta capacidad inhibitoria es más baja para 3TC y ABC¹⁵.

En 1999, se publicó un estudio francés que encontraba, entre 1.754 niños con exposición intrauterina a ITIAN, 8 niños no infectados que presentaron a los pocos meses de nacer clínica de disfunción mitocondrial¹⁶. Dos de ellos cursaron con enfermedad neurológica grave y fallecimiento al año de edad; en ambos, sus madres habían recibido durante el embarazo AZT + 3TC. De los restantes niños, tres manifestaron síntomas neurológicos acompañados en un caso de miocardiopatía transitoria y los otros tres presentaron alteraciones bioquímicas asintomáticas. El TARV de sus madres había sido monoterapia con AZT en 4 casos y combinación de AZT + 3TC en los otros dos. En los 8 niños se encontraron alteraciones enzimáticas mitocondriales, pero sólo en tres se determinó la concentración del ADN mitocondrial y no se demostró depleción.

Esto hizo surgir la alarma, generando inquietud sobre la seguridad de los ITIAN durante el embarazo, aunque la relación de estos procesos con los fármacos se puso en cuestión desde el principio¹⁷. Un exhaustivo estudio sobre 353 muertes infantiles en cinco grandes cohortes perinatales de Estados Unidos, que incluían más de 20.000 niños nacidos de madres seropositivas, no encontró ningún caso similar⁹.

Recientemente se han comunicado 3 casos de acidosis láctica e hipoglucemia en recién nacidos no infectados hijos de madres seropositivas que habían recibido durante el embarazo TARV con AZT + 3TC + NVP¹⁸. Los 3 niños respondieron al tratamiento y se encontraban asintomáticos tras un seguimiento de 2 años. Los autores de la comunicación interpretan el cuadro como toxicidad mitocondrial aguda exacerbada por el estrés neonatal y

añaden que todos los niños expuestos a este tipo de TARV deben ser estrechamente vigilados desde el punto de vista metabólico. Un estudio prospectivo reciente sobre acidosis láctica en recién nacidos con exposición intrauterina a TARV triple y AZT neonatal ha encontrado que 23 de los 25 niños tenían niveles séricos elevados de ácido láctico. Sólo uno de los niños presentó clínica compatible aunque inespecífica (irritabilidad) y la hiperlactatemia se resolvió en la mayoría a los 6 meses de vida¹⁹.

El mismo grupo francés, antes citado, ha descrito una mayor incidencia de convulsiones febriles en los niños con exposición perinatal a ITIAN que en los niños cuyas madres no recibieron TARV. Los autores concluyen que es un dato observacional de patogenia incierta²⁰.

En conclusión, aunque patogénicamente plausible, está todavía por demostrar fuera de toda duda la relación causa-efecto de la exposición intrauterina a los ITIAN y la disfunción mitocondrial en el recién nacido. Hasta que no se disponga de nueva información y dada la rareza de las formas graves pensamos que el beneficio de los ITIAN tanto para la mujer embarazada como en la disminución de la transmisión vertical permiten asumir este riesgo.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos

El tenofovir (TNF) es el único representante de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos (ITIAN) que se encuentra disponible clínicamente y su aprobación en Europa está muy próxima. Catalogado como categoría B por la Food and Drug Administration (FDA), no se dispone de estudios durante el embarazo en seres humanos. Al igual que los ITIAN es inhibidor de la ADN polimerasa γ pero su capacidad inhibitoria parece baja, encontrándose en el rango de la del 3TC o ABC en los estudios *in vitro*²¹.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

Los 3 fármacos de esta familia han recibido la misma calificación, categoría C, por parte de la FDA; sin embargo, desde el punto de vista clínico y la realidad de la consulta diaria son totalmente diferentes.

El hallazgo de teratogenicidad en primates con efavirenz (EFV) ha llevado a no plantear estudios en seres humanos y que se proscriba totalmente su uso durante el embarazo. Esta advertencia consta en el prospecto del fármaco.

La delavirdina (DLV) no se ha evaluado en estudios prospectivos en embarazadas. Sin embargo, la experiencia negativa recogida en 7 embarazos no planeados y que continuaron tomando este fármaco⁶ hace que su uso no sea recomendable.

La experiencia con NVP es más amplia, aunque los estudios prospectivos publicados se han centrado fundamentalmente en pautas ultracortas dirigidas a la prevención de la transmisión vertical. Las series descriptivas de gestantes en tratamiento triple con NVP han mostrado un buen perfil de seguridad infantil^{22,23}.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) no inhiben la ADN polimerasa γ por lo que no se han implicado en la toxicidad mitocondrial.

Inhibidores de la proteasa

Como se comentó previamente se han realizado estudios en fase I con los IP más veteranos y ninguno de los 4 fármacos ha mostrado toxicidad infantil. Dado que el IDV puede producir elevación de la bilirrubina indirecta en los adultos se ha cuestionado su uso en el embarazo por el riesgo teórico de exacerbar la ictericia neonatal²⁴. Esta preocupación no se ha confirmado, pues no se ha descrito ni en modelos animales ni en los ensayos en fase I en embarazadas⁶ ni en la experiencia en más de 250 mujeres que recibieron el fármaco durante el embarazo²⁵.

No existe todavía experiencia con amprenavir (APV) ni con lopinavir (LPV)/RTV.

Un problema todavía no definitivamente resuelto es si el TARV triple con IP induce o no prematuridad. Las primeras voces de alarma surgieron con la publicación de una cohorte suiza de 13 embarazadas que recibieron TARV de combinación doble y 17 triple con IP y se encontró un porcentaje de prematuridad del 33%²⁶. En una amplia serie europea se recoge la evolución de 3.920 embarazadas seropositivas²⁷, es destacable que solamente 896 (23%) habían recibido algún tipo de TARV y que éste fue AZT en monoterapia en la gran mayoría (573 mujeres, tres cuartas partes de las tratadas). Se encontró una tasa de prematuridad del 17%. El TARV triple con IP suponía un riesgo relativo ajustado del 2,60 y del 1,86 para el tratamiento con 2 ITIAN. También se encontró que las mujeres que ya estaban en tratamiento al quedar embarazadas tenían un riesgo de prematuridad de 2,17 frente a aquellas que iniciaban el TARV en el tercer trimestre.

En contraste con estos datos, en una amplia serie de Estados Unidos en la que 1.150 de las 1.472 embarazadas (78%) habían recibido tratamiento combinado no se encontró asociación entre el uso de éste y prematuridad. De hecho, las mayores tasas de parto prematuro se encontraron en las mujeres que no habían recibido tratamiento. Este hallazgo es concordante con las descripciones de series históricas que describían tasas elevadas de prematuridad en mujeres no tratadas⁶.

En 1989, se estableció el Antiretroviral Pregnancy Register, donde se recogen prospectivamente los datos de exposición a antivirales y la evolución de los niños. La prevalencia de malformaciones en los expuestos al TARV durante el primer trimestre de embarazo materno no se ha encontrado superior a los nacidos no expuestos²⁸. Sin embargo, se ha sugerido que la combinación de TARV con antagonistas de folato durante esta fase sí puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas²⁹.

Hidroxiurea

Incluida en la categoría C de la FDA, su demostrada teratogenicidad en numerosas especies animales junto a la escasa información en seres humanos hace que se desaconseje su uso durante el embarazo⁶.

Conclusión

Desde la perspectiva del riesgo infantil, los siguientes fármacos están proscritos durante el embarazo: hidroxiurea (HU), EFV y DLV. Por la escasa información disponible no se recomienda el uso de ddC, ABC, TNF, APV y LPV.

Toxicidad materna

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

La toxicidad mitocondrial de esta familia de fármacos y en concreto el cuadro de acidosis láctica tipo B con esteatosis hepática microvacuolar asociada ha generado preocupación en los últimos años³⁰. Esta complicación presenta una elevada mortalidad, aunque las formas más graves de acidosis láctica son pocos frecuentes: incidencia estimada de 1,3 por 1.000 pacientes/año. Es claramente más común en las mujeres que en los varones y como otro factor de riesgo se ha incluido la obesidad. La mayoría de los casos descritos han aparecido tras tratamiento prolongado con alguno de estos fármacos, especialmente d4T.

No se conoce con claridad si el embarazo puede ser un factor de riesgo adicional para la aparición de esta toxicidad. Las coincidencias con una complicación exclusiva del tercer trimestre del embarazo como es el síndrome HELLP, trastorno mitocondrial de herencia recesiva³¹ lo pueden sugerir. La compañía Bristol Myers-Squibb ha comunicado tres muertes maternas y de dos de los fetos en el puerperio inmediato por acidosis láctica, de mujeres tratadas con d4T y ddI asociadas a IP o NVP. La FDA ha recogido otras comunicaciones de acidosis láctica no fatales en embarazadas que estaban tomando estos 2 fármacos³². Recientemente se han presentado otros 2 casos de acidosis láctica también en el tercer trimestre, uno de ellos con muerte fetal. Los autores especulan con el efecto aditivo de los bajos niveles de riboflavina (vitamina B₂), en las fases avanzadas de la gestación, a la toxicidad mitocondrial³³. La FDA acaba de presentar los casos del registro de efectos secundarios graves de los ITIAN. De los 25 casos, ocho correspondieron a mujeres embarazadas que desarrollaron pancreatitis y/o acidosis láctica en el tercer trimestre, el TARV consistía en d4T + ddI en 7 casos y en el restante d4T + 3TC. Los autores concluyen que la combinación ddI/d4T sólo debería usarse durante la gestación en aquellos casos en los que el beneficio potencial supera este riesgo³⁴.

Aunque parece, por los datos disponibles, que el riesgo de acidosis láctica durante el embarazo no es muy elevado, su gravedad obliga a un estrecho seguimiento de las embarazadas, sobre todo si llevan tratamiento con d4T de forma prolongada. Dado que su presentación clínica es poco específica sí se hace necesario mantener un alto nivel de sospecha especialmente durante el tercer trimestre. En algunas unidades se incluye la determinación del ácido láctico de forma sistemática durante el embarazo.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

La toxicidad más característica, aunque no exclusiva, de los ITINN es el exantema cutáneo³⁰. El espectro de gravedad abarca desde la erupción mínima y oligosintomática hasta el síndrome de Stevens-Johnson o las formas con grave respuesta inflamatoria sistémica.

La toxicidad cutánea se ha descrito con los 3 fármacos, pero se presenta con mayor frecuencia y adopta formas más graves con NVP. La incidencia de exantema por NVP es mayor en las mujeres que en varones, hasta 11 veces

más en algún estudio³⁵. La toxicidad hepática por NVP también se presenta con más frecuencia en mujeres; se observa en casi el 12% frente al 6% en varones. Puede manifestarse asociada al exantema, dentro de un síndrome de hipersensibilidad, o de forma aislada.

No parece que el embarazo suponga un mayor riesgo para la aparición del exantema y/o toxicidad hepática y tampoco se han encontrado en los estudios prospectivos en los que se ha usado NVP en monodosis para la prevención de la transmisión vertical⁶.

Inhibidores de la proteasa

El uso de IP se ha asociado con el desarrollo de un espectro de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono que oscila entre la intolerancia a la sobrecarga oral de glucosa hasta la cetoacidosis diabética³⁰. La hiperglucemia *de novo* se ha calculado hasta del 5% en alguna serie y esta toxicidad parece similar para todos los IP. En un estudio multicéntrico de 12 hospitales españoles se ha detectado intolerancia a la glucosa en el 13% de las embarazadas tratadas con IP³⁶. La gestación *per se* es una situación de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia, la incidencia de diabetes gestacional en la población general oscila entre el 3-12%. No hay estudios comparativos de una mayor incidencia de esta complicación en embarazadas comparadas con mujeres no gestantes. La media de aparición de la hiperglucemia se sitúa a los 2 meses del inicio del TARV con IP, por lo que se recomienda estar al tanto de esta eventualidad y vigilar los niveles de glucemia.

Conclusión

Desde la perspectiva del riesgo materno no hay datos definitivos para proscribir ningún otro fármaco durante el embarazo. Se recomienda especial vigilancia: *a*) de la acidosis láctica en las pautas con ITIAN y, especialmente, con d4T + ddI, y *b*) hiperglucemia en las pautas con IP.

¿Se debe modificar un tratamiento antirretroviral previamente eficaz porque la mujer se quede embarazada?

El embarazo no es el mejor momento para cambiar un TARV. Esto es especialmente aplicable a la hora de introducir fármacos que la mujer nunca ha usado con anterioridad, puesto que una toxicidad grave, en la gestante, no sólo la compromete a ella, sino que pone en peligro la vida o la salud de su hijo.

Por ello, se recomienda que en la consulta VIH se adopte una actitud activa y se plantee sistemáticamente y como parte de la más básica rutina asistencial el tema de un posible embarazo a todas las mujeres. En aquellas que estén en tratamiento con alguno de los fármacos cuyo uso se desaconseja durante el embarazo, antes citados, se advertirá de este extremo. De esta forma, si la mujer expresara su deseo de embarazo futuro habría tiempo para modificar el TARV ofreciendo una alternativa terapéutica más segura para el feto y comprobando también que la nueva pauta es segura y eficaz para la futura madre. Esta actitud evitará numerosos problemas

al facultativo y la toma de decisiones angustiosas a la paciente.

Un último aspecto es si la AZT debe ser siempre incluida en la pauta terapéutica de una embarazada. La AZT fue el primer fármaco y durante años el único que ha demostrado utilidad en la prevención de la transmisión vertical a costa de escasos efectos secundarios para el niño. Esto tiene un valor objetivo y además un peso histórico indudable, por lo que en las embarazadas sin TARV previo debe formar parte de la pauta que se oferte. En las mujeres que ya estaban recibiendo TARV antes del embarazo deben individualizarse las decisiones, remitiéndonos para los diferentes escenarios al documento de consenso⁵.

Bibliografía

- Centers for Diseases Control. US Public Health Service Task Force. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR 1998;47(No RR-2):1-30.
- Peña JM. Transmisión vertical del VIH-1. ¿Hasta dónde se puede reducir? Med Clin (Barc) 2000;114:297-8.
- CDC. US Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 women infected for maternal health and Interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. February 4, 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.
- CDC. Report of the NIH to define principles of therapy of HIV infection. MMWR 1998;47(No RR-5):1-41.
- Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, De José MI, Domingo P, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001;19:314-35.
- Safety and Toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy. Actualización 4 Febrero 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.
- Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Clin Pharmacokinet 2001;40:893-905.
- Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. AIDS 1998;12:1805-13.
- Mofenson LM. Perinatal exposure to zidovudine. Benefits and risks. N Engl J Med 2000;343:803-5.
- Culnane M, Fowler MG, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. JAMA 1999;281:151-7.
- Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, Oleske JM, Cooper E, Culnane M, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. J Acquir Immune Def Syndr 1999;20:463-7.
- Lipshultz SE, Easley KA, Orav J, Kaplan S, Starc TJ, Bricker T, et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. N Engl J Med 2000;343:759-66.
- Gray G. The PETRA study, early and late efficacy of 3 short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa July 2000 (Abstract LbOr5).
- Mandelbrot L, Landrau-Mascaro A, Rekaewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgar M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1 JAMA 2001;285:2083-93.
- Brinkman K, Smeitink JA, Romjin J, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by NARTI is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999;354:1112-5.
- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barre B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet 1999;354:1084-9.
- Morris AAM, Carr A. HIV nucleoside analogues: new adverse effects on mitochondria? Lancet 1999;354:1046-7.
- Foster CJ, Boix H, Acolet D, Ricard C, Cooper V, Jordan M, et al. Lactic acidosis and hypoglycaemia in three neonates exposed to HAART in utero. In: Programs and abstracts of the 7th Annual Conference of the British HIV Association. April 2001 Brighton. England (Abstract 020).

19. Alimenti A, Ogilvie G, Burdge D, Money D, Forbes J. Lactic acidemia in infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. Seattle, 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002 (Abstract 113).
20. French Perinatal Cohort Study Group. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analoges. *Lancet* 2002;359:583.
21. Cihlar T, Birkus G, Hitchcock MJM. Tenofovir and other NRTI: comparison of *in vitro* cytotoxicity and mitochondrial toxicity. Chicago, 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 2001 (Abstract I-213).
22. Edwards S, LARBalestier N, Hay P, De Ruiter A, Welch J, Tatlor G, et al. Experience of nevirapine use in a London cohort of HIV-infected pregnant women. 7th European Conference on Clinical Aspects and treatment of HIV-infection, Lisboa, 1999 (Abstract 757).
23. Coll P, Avila M, Ruda A, Lattner J, Perez Macri S, Zalka C, et al. Safety and efficacy of ZDV + 3TC + nevirapine in HIV infected pregnant women. In: Buenos Aires, 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2001 (Abstract 761).
24. Minkoff H, Augenbraum M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:478-89.
25. McGhee K, Shields K, Benson J, Beninger P, Sharrar R, for the APR. 5-year review of maternal-fetal outcome in patients exposed to indinavir sulfate during pregnancy. Seattle, 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 797W).
26. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS* 1998;12:241-7.
27. The European Collaborative Study and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14:2913-20.
28. The Antiretroviral Pregnancy Register (Interim Report). Wilmington, NC: Registry Project Office, 2000.
29. Jungmann EM, Mercey D, DeRuiter A, Edwards S, Donoghue S, Booth T, et al. Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? *Sex Transm Inf* 2001;77:441-3.
30. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents. Actualización 4 Febrero 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.
31. Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Minireview: liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metabolism* 2000;71:182-9.
32. FDA Issues Warning about d4T and ddI during pregnancy. Disponible en: <http://www.thebody.com/catie/pregnancy.html>.
33. Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy as a result of antiretroviral medication. Brighton, 7th Annual Conference of the British HIV Association, 2001 (Abstract 023).
34. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse reporting system. Seattle, 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract LB14).
35. Mazhude C, Jones S, Taylor C. Ethnic and gender differences in non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) induced rash. In: Buenos Aires, Programs and abstracts of the 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2001 (Abstract 526).
36. Solis I for the Spanish cohort of HIV-infected mother-infant pairs. Maternal characteristics of HIV infected women in a prospective survey of antiretroviral therapy during pregnancy and maternal and neonatal effects. Atenas, 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection, 2001 (Abstract 185).