UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE ENFERMERÍA

EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN A LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ANTIRETROVIRAL THERAPY RELATED SIDE EFFECTS DURING PREGNANCY. BIBLIOGRAPHIC REVIEW

GRADO EN ENFERMERÍA
TRABAJO DE FIN DE GRADO
2021/2022

Autor: Alejandro Diego Herrero
Email: adh476@alumnos.unican.es
Director: Manuel Herrero Montes

AVISO DE RESPONSABILIDAD UC

"Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido. Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición. Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido. Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros. La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo."

ÍNDICE

RESUMEN / ABSTRACT 3
PALABRAS CLAVE / KEY WORDS 3
1. INTRODUCCIÓN 4
2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA 6
3. CAPÍTULO I: TERAPIA ANTIRRETROVIRAL 8
3.1 INHIBIDORES DE ENTRADA 8
3.2 INHIBIDORES DE FUSIÓN 8
3.3 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS 9
3.4 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS 9
3.5 INHIBIDORES DE LA INTEGRASA 9
3.6 INHIBIDORES DE LA PROTEASA 10
4. CAPÍTULO II: TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO 13
5. CAPÍTULO III: EFECTOS ADVERSOS FETALES 16
5.1 PARTO PRETÉRMINO 16
5.2 BAJO PESO AL NACER 17
5.3 PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL 17
5.4 MUERTE PRENATAL 18
5.5 ANOMALÍAS CONGÉNITAS 18
5.6 ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO 20
6. CAPÍTULO IV: COMPLICACIONES MATERNAS 22
6.1 ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA 22
6.2 ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS 22
6.3 DIABETES GESTACIONAL 23
6.4 INFECCIONES 23
6.5 HEMORRAGIA 23
6.6 DISTOCIA 24
6.7 MUERTE MATERNA 24
7. CONCLUSIÓN 25
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 27

RESUMEN

Los fármacos antirretrovirales son usados por las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana para revertir el efecto que produce. La terapia antirretroviral en mujeres embarazadas disminuye el riesgo de transmisión vertical, pero no está claro si es factor de riesgo para desarrollar ciertos efectos adversos durante el embarazo y el parto, tanto fetales como maternos. El uso de los antirretrovirales durante la gestación se ha relacionado con el parto pretérmino, el bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, la muerte perinatal, anomalías congénitas y alteraciones en el neurodesarrollo. Por otro lado, las complicaciones maternas que se han relacionado con la exposición a los antirretrovirales son anemia, trombocitopenia, enfermedades hipertensivas, diabetes gestacional, infecciones, hemorragia, distocia y muerte materna. Existe mucha controversia sobre si los antirretrovirales favorecen o no la aparición de estas complicaciones. Sin embargo, lo que sí es un hecho es que los beneficios obtenidos por la terapia antirretroviral, es decir, la prevención de la transmisión vertical, superan los riesgos de estos fármacos. Esta revisión bibliográfica estudia los tipos de terapia antirretrovirales en la población general y en embarazadas y cada una de las complicaciones durante la gestación y su posible relación con los antirretrovirales.

PALABRAS CLAVE: Infecciones por VIH, Embarazo, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos, Antirretrovirales

ABSTRACT

People infected with the human immunodeficiency virus uses antiretroviral agents to reverse its effects. Antiretroviral therapy in pregnant women reduces the risk of vertical transmission, but autors do not know if it is a risk factor for developing some fetal or maternal drug-related side effects and adverse reactions during pregnancy or birth. On the one hand, the use of antiretroviral therapy during pregnancy has been related to preterm birth, low birth weight, small for gestational age, perinatal death, congenital anomalies, and neurodevelopmental alterations. On the other hand, maternal adverse effects that have been related to exposure to antiretrovirals are anaemia and thrombocytopenia, hypertensive diseases, gestational diabetes, infections, hemorrhage, dystocia and maternal death. There is a lot of controversy whether anti-retrovirals agents favor the appearance of these complications. However, it is a fact that benefits obtained by antiretroviral therapy, the prevention of vertical transmission, is higher than risks of these drugs. This bibliographic review studies antiretroviral therapy types in general population and in pregnant women and each of these complications during pregnancy and their possible relationship with antiretroviral therapy.

KEY WORDS: HIV Infections, Pregnancy, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Anti-Retroviral Agents

1. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una enfermedad crónica y degenerativa con la que conviven alrededor de 37 millones de personas a nivel mundial, de las cuales, más del 66% se encuentran en África. En 2020, fueron 680 000 las personas que murieron por causas relacionadas con el VIH (1,2). Este virus destruye los linfocitos CD4 del sistema inmunitario y en consecuencia el portador se encuentra más desprotegido frente a infecciones y ciertas clases de cáncer (1).

Desde la exposición al virus, los síntomas iniciales tardan en manifestarse entre dos y cuatro semanas. Estos son síntomas gripales como fiebre, cefalea y erupción cutánea. No obstante, hay personas que cursan el inicio de la enfermedad siendo asintomáticas. Durante esta fase inicial llamada infección aguda por el VIH, el virus se multiplica a gran velocidad atacando y destruyendo los linfocitos CD4, por lo que su concentración en sangre es muy elevada y en consecuencia su riesgo de transmisión. Durante la segunda etapa conocida como infección crónica, la carga viral disminuye y la enfermedad puede no manifestar ningún síntoma. Sin tratamiento, esta segunda fase puede durar diez años o incluso menos, hasta convertirse en su estadio más avanzado que se conoce como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En esta última fase, el virus ha destruido el sistema inmunitario y el cuerpo no es capaz de hacer frente a infecciones oportunistas ni al cáncer. Para recibir el diagnóstico de SIDA, se precisa una serie de criterios entre los que se encuentra un recuento de linfocitos CD4 menor de 200 células/mm^3 y presentar ciertos cánceres o infecciones oportunista. Una vez recibido el diagnóstico de SIDA, la esperanza de vida es aproximadamente tres años si no se recibe tratamiento oportuno. En todas las fases de la enfermedad se puede trasmitir el virus (1).

Su mecanismo de transmisión es a través del contacto de ciertos fluidos corporales de una persona seropositiva como las secreciones vaginales y rectales, sangre, líquido preseminal o semen. El sexo anal o vaginal sin preservativo o compartir equipos para inyección de drogas son de los medios de propagación más comunes. Además, una mujer embarazada infectada puede trasmitir la infección a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia materna. Esto se conoce como transmisión materno-infantil, perinatal o vertical (1). Existen varias medidas para prevenir este último tipo de transmisión como es el caso de la realización de la prueba del VIH antes del embarazo, el nacimiento por cesárea, la inhibición de la lactancia materna y la terapia antirretroviral (TAR) (3). Únicamente con esta última, se puede reducir el riesgo por debajo del 1% (4). Consiste en el uso de medicamentos para combatir el VIH. Dichos fármacos no curan la enfermedad, sino que ayudan a las personas infectadas a tener una esperanza de vida más larga y a reducir el riesgo de trasmisión tomando una combinación de medicamentos a diario (1). Su objetivo principal en el embarazo es la prevención de la transmisión madre-hijo (2).

En 2020, 1,3 millones de mujeres embarazadas sufrían VIH en todo el mundo, de las cuales el 85% se encontraba en tratamiento con antirretrovirales (2). Como consecuencia, el número de niños expuestos a estos fármacos en el útero no hace más que aumentar (3). Gracias al avance tecnológico, se van desarrollando nuevos medicamentos para combatir la enfermedad lo que provoca un aumento de la complejidad y la necesidad del estudio de la eficacia, toxicidad e interacciones de estos nuevos fármacos y su administración en situaciones especiales como la embarazo y en especial su teratogenicidad (5,6). Sin embargo, la evaluación de los efectos de medicamentos durante el embarazo sufre ciertas limitaciones como su inclusión en estudios clínicos, la exposición fetal al medicamento y la alteración de la farmacocinética por la dinámica fisiológica que sufren las embarazadas (7).

En esta revisión bibliográfica se describirá el TAR en la población general y en la población gestante. Además, se desglosarán los efectos adversos que más se han relacionado con su uso

durante el embarazo. Los efectos fetales son el parto pretérmino, el bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, la muerte perinatal, anomalías congénitas y las alteraciones en el neurodesarrollo. En cambio, los efectos maternos estudiados son la anemia y trombocitopenia, las enfermedades hipertensivas, la diabetes gestacional, las infecciones, la hemorragia, la distocia y la muerte materna.

Esta revisión bibliográfica tiene como objetivo evaluar estos efectos adversos fetales y maternos y su relación con el TAR durante la gestación.

2. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tras la formulación del objetivo, se procedió a la revisión bibliográfica en las bases de datos *Pubmed* y *Scopus*. (Tabla 1) Esta tuvo lugar el 11 de enero de 2022.

Los términos Mesh (Medical Subjects Headings) empleados para realizar la búsqueda bibliográfica fueron: "HIV Infections", "Pregnancy", "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions", "Prenatal Injuries" y "Prenatal Exposure Delayed Effects". Estos se relacionaron con los operadores booleanos "AND" y "OR".

Se obtuvieron un total de 429 artículos en *Pubmed* que tras un ajuste por fecha de publicación entre 2017 y 2022 y por idioma (español e inglés), el resultado se limitó a 88. De los cuales se seleccionaron por título un total de 54 artículos.

En cuanto a la búsqueda en *Scopus*, se encontraron 295 artículos. Se ajustó por año de publicación e idioma (español e inglés) obteniendo 110, de los cuales se seleccionaron 41 artículos por título.

Entre las búsquedas de ambas bases de datos se encontraron un total de 95 artículos. Tras la eliminación de 28 duplicados, la lista se redujo a 67. De esta lista, se seleccionaron por título y resumen descartando 17 y quedando 50. Finalmente, para la realización del trabajo, se incluyeron en las referencias bibliográficas 19 artículos científicos (Figura 1).

Además, también se obtuvieron artículos mediante búsqueda inversa. Fueron 13 los utilizados en este trabajo encontrados mediante este método.

Cabe destacar que se han incluido artículos en las referencias bibliográficas fuera de los filtros de año de publicación (2017-2022) e idioma (español e inglés) que aportaban información imprescindible para su realización.

Por otra parte, se revisó la opinión de los expertos reflejada en el "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" y en el "Documento de consenso de GeSIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana".

En último lugar, también se utilizó para la realización de este trabajo un total de 9 páginas webs.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos publicados a partir de 2017.
- Artículos escritos en español e inglés.
- Artículos que estudian la relación de la terapia antirretroviral en el embarazo con efectos adversos en el mismo.

Los criterios de exclusión fueron:

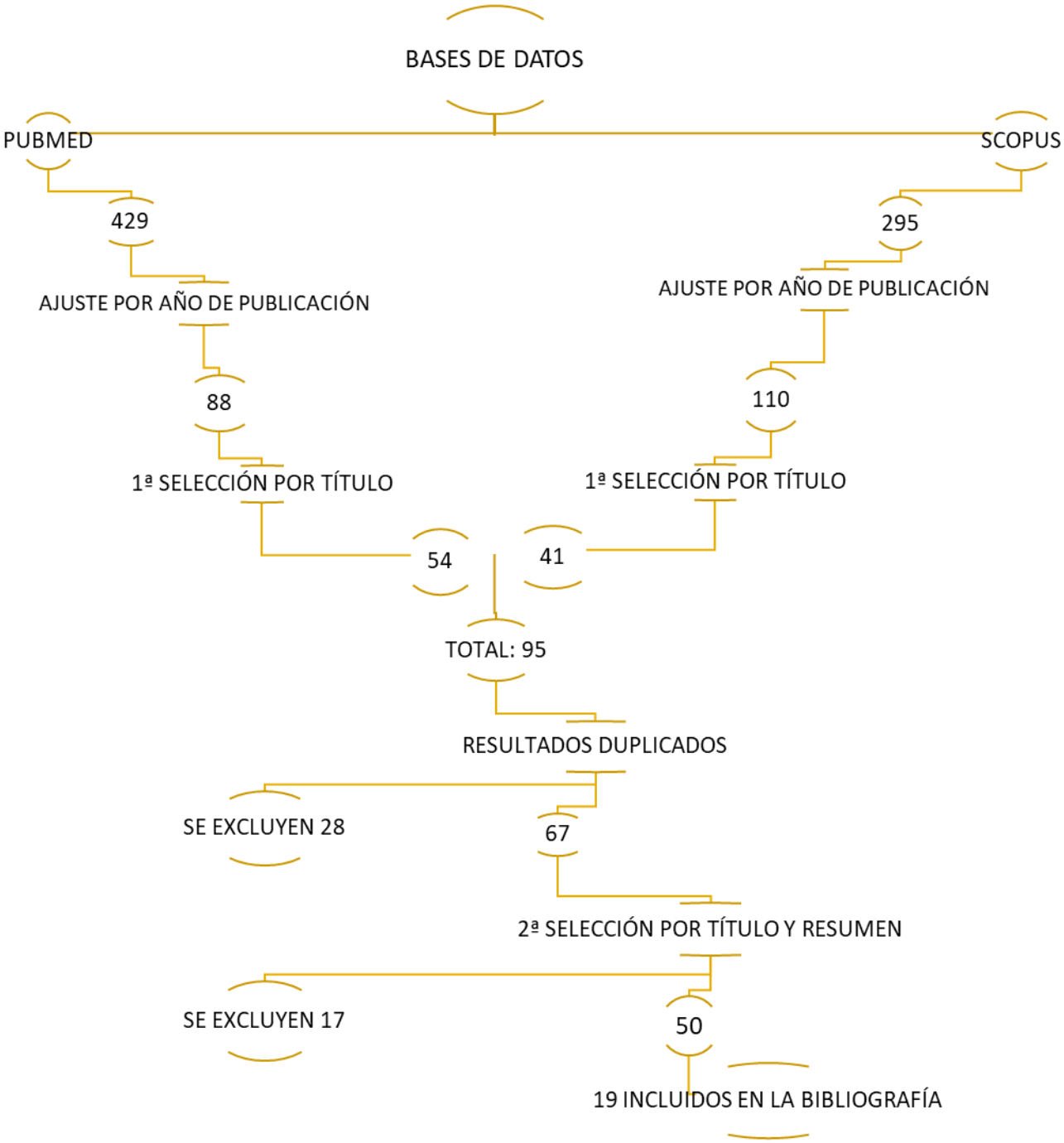
- Artículos que estudian la exposición al VIH perinatalmente como factor de riesgo para desarrollar efectos adversos durante la gestación y no contemplan los antirretrovirales.
- Artículos que estudian los efectos de la exposición a antirretrovirales tras el nacimiento.

Finalmente, fueron 43 las referencias bibliográficas utilizadas en este trabajo.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

BASE DE DATOS	FÓRMULA	RESULTADOS
PUBMED	("HIV Infections"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Prenatal Injuries"[Mesh] OR "Prenatal Exposure Delayed Effects"[Mesh])	429
SCOPUS	"HIV Infections" AND "Pregnancy" AND ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR "Prenatal Injuries" OR "Prenatal Exposure Delayed Effects")	295

Figura 1. Algoritmo de la estrategia de búsqueda y selección de artículos



3. CAPÍTULO I: TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

El TAR es el uso de fármacos contra el VIH que bloquean su replicación con el fin de disminuir su concentración en el cuerpo. Este descenso provoca que el sistema inmunitario se recupere y produzca más linfocitos CD4 (1). Otros objetivos son el aumento de la esperanza de vida, la reducción de la morbilidad y su impacto sobre comorbilidades y la prevención de la transmisión, en definitiva, que la infección pase desapercibida en la vida de una persona infectada (6).

La evidencia parece clara en que esta terapia está indicada en todas las personas con infección por el VIH, independientemente de si existe sintomatología o no y del recuento de linfocitos CD4. Además, está indicado su inicio precoz tan pronto como sea posible. Sin embargo, es crucial una valoración individualizada para decidir el momento más adecuado para su introducción teniendo en cuenta las ventajas y los inconvenientes sobre el paciente (6).

Los antirretrovirales actúan sobre alguna de las fases del ciclo de siete vidas del VIH para alcanzar su objetivo. Estas fases son unión, fusión, transcripción inversa, integración, replicación, ensamblaje y brotación (1,7).

La primera fase consiste en la unión del VIH a los receptores CD4 y correceptores CCR5 situados en la membrana plasmática del linfocito T del huésped. A continuación, la membrana de la célula y la envoltura del virus se fusionan dando como resultado la liberación del ARN viral en la célula (fusión). Una vez que el ARN se encuentra en el citoplasma celular, se transcribe inversamente a ADN a través de la enzima transcriptasa inversa (transcripción inversa) y pasa al núcleo de la célula con el fin de integrarse en el ADN del huésped mediante la integrasa del VIH (integración). Posteriormente, el ADN viral se multiplica y crea cadenas de ARN para la codificación de proteínas del virus (replicación). Dichas proteínas se ensamblan en el citoplasma creando nuevas réplicas del VIH inmaduras no infecciosas que brotan del linfocito (ensamblaje). Una vez en el espacio extracelular, maduran y obtienen la capacidad infectiva gracias a la enzima proteasa (brotación) (1,7).

La clasificación de este grupo de fármacos se basa en función de en qué fase del ciclo actúe. Pueden diferenciarse seis tipos diferentes de fármacos antirretrovirales: inhibidores de entrada, inhibidores de fusión, inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), inhibidores de la integrasa (INI) e inhibidores de la proteasa (IP) (1,7).

3.1 INHIBIDORES DE ENTRADA

Los inhibidores de entrada bloquean la primera etapa del ciclo, la unión. Se diferencian en dos subtipos en función de que unión inhiban para conseguir su objetivo. Los inhibidores postfijación bloquean la unión al receptor CD4 y los antagonistas de CCR5 la unión al correceptor CCR5 (7). El ibalizumab-uiyk es un ejemplo de primer subtipo y el maraviroc del segundo (Tabla 2) (1).

3.2 INHIBIDORES DE FUSIÓN

Este tipo de antirretroviral bloquea la penetración del VIH en los linfocitos CD4. Un ejemplo es la enfuvirida (1) (Tabla 2).

3.3 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

Los ITIAN son los fármacos que bloquean la transcriptasa inversa mediante la unión competitiva con dicha enzima y evitan así que el ARN viral no pueda transcribirse en ADN durante la tercera fase del ciclo del VIH (7).

Pertenecen a este grupo de fármacos la zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, emtricitabina y abacavir. El tenofovir es un análogo de nucleótido que a efectos prácticos se incluye en esta clasificación y se denomina de esta manera cuando hace referencia a cualquiera de sus presentaciones. Sin embargo, está comercializado en dos formulaciones: el tenofovir disoproxil y el tenofovir alafenamida (Tabla 2) (6).

Las combinaciones de ITIAN más usadas son las compuestas por emtricitabina/tenofovir y por abacavir/lamivudina mientras que la zidovudina se considera fármaco alternativo. Por otro lado, la didanosina y la estavudina son los fármacos de este grupo que presentan mayor toxicidad por lo que no se recomienda su uso en ninguna pauta de inicio (6).

Entre sus efectos secundarios más comunes se encuentran reacciones alérgicas, alteraciones hepáticas y acidosis láctica, que consiste en la acumulación de ácido láctico en sangre. Además, el tenofovir puede producir trastornos renales y disminución en la mineralización ósea y la zidovudina anemia grave, neutropenia y miopatía (enfermedad muscular) (6,8).

3.4 INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDOS

Los ITINN son, junto con los ITIAN, el otro grupo de antirretrovirales que actúan sobre la transcripción inversa del ARN viral. En este caso, producen un cambio conformacional en la enzima mediante unión no competitiva (7).

Se encuentran dentro de este grupo la nevirapina, efavirenz, etravirina, ritonavir, rilpivirina y la doravirina (Tabla 2) (6).

Actualmente, ninguna pauta basada en ITINN es considerada como preferente (6).

Sus efectos adversos más comunes son las alteraciones hepáticas y las reacciones alérgicas y erupciones cutáneas. Además, el efavirenz y la rilpivirina pueden causar trastornos mentales y el ritonavir trastornos en el ritmo cardiaco y pancreatitis. Por último, la doravirina puede alterar el sistema inmunitario causando el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitario o IRIS. Este consiste en la exacerbación de una infección ya existente pero no diagnosticada tras la introducción de la doravirina en el tratamiento. Este empeoramiento puede ser leve o potencialmente mortal (8).

3.5 INHIBIDORES DE LA INTEGRASA

Este grupo de fármacos bloquean la acción de la integrasa del VIH de tal manera que inhiben la inserción del ADN viral al ADN del huésped y como consecuencia la replicación del virus (7).

El raltegravir, elvitegravir, dolutegravir y el bictegravir pertenecen al grupo de inhibidores de la integrasa (Tabla 2) (6).

Las recomendaciones preferentes incluyen dolutegravir, raltegravir o bictegravir debido a su bajo riesgo de toxicidad e interacciones y a su alta eficacia y velocidad de supresión virológica

en comparación con otras combinaciones ausentes de estos. Entre los tres preferentes, el más eficaz es el dolutegravir (6).

Las reacciones cutáneas y alérgicas y los trastornos hepáticos son los efectos secundarios más comunes de este grupo de fármacos (8). Además, se han relacionado con un aumento de peso y con efectos neuropsicológicos como irritabilidad, cefalea, ansiedad e insomnio, frecuentemente leves (6).

3.6 INHIBIDORES DE LA PROTEASA

Los IP bloquean la proteasa del VIH, encargada de la maduración de las réplicas virales, por lo que estos no obtienen su capacidad infectiva (6).

Dentro de este grupo de medicamentos se encuentran el atazanavir, darunavir, lopinavir, fosampenavir, saquinavir y el tipranavir. Estos fármacos se suelen emplear en TAR de inicio cuando van combinados con potenciadores farmacocinéticos como el cobicistat (Tabla 2) (6).

Los potenciadores farmacocinéticos son fármacos usados para aumentar la eficacia de un antirretroviral específico (7).

Este tipo de fármaco tiene un efecto hiperlipemiante por lo que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, pueden producir alteraciones hepáticas, erupciones cutáneas y reacciones alérgicas e interacciones medicamentosas. También, el atazanavir puede favorecer la aparición de litiasis renal e hiperbilirrubinemia y alterar el ritmo cardiaco y el tipranavir hemorragia cerebral (6,8).

En la actualidad, los más utilizados son los cuatro últimos grupos y las recomendaciones para el tratamiento inicial por el VIH se basan en su combinación. Estas incluyen dos opciones: la doble o la triple combinación de antirretrovirales. Las pautas de tres fármacos están formadas por dos ITIAN asociados con un ITINN, un INI o un IP (6). Entre, estos tres, es el último el que destaca frente a los otros dos como combinación de elección. Esto se debe a su alta eficacia y escasos efectos adversos e interacciones (4). Por otro lado, la única combinación doble está formada por un ITIAN (lamivudina) y por un INI (dolutegravir) (Tabla 3). Con ambas opciones, el 85% de los casos consigue una carga viral plasmática inferior a 50 copias/mL a las 48 semanas del tratamiento (6). La elección de que fármaco emplear para combatir la infección depende de las necesidades del paciente teniendo en cuenta todos los factores como los efectos adversos y las interacciones con otros fármacos (1). Sin embargo, estas recomendaciones aptas para la población general no son aplicables para la población gestante (6).

Tabla 2. Clasificación de fármacos antirretrovirales

CLASIFICACIÓN	PRINICIPIO ACTIVO
Inhibidores de entrada	- Ibalizumab-uiyk - Maraviroc
Inhibidores de fusión	-Enfuvirida
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	-Zidovudina -Didanosina -Estavudina -Lamivudina -Emtricitabina -Abacavir -Tenofovir
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	-Nevirapina -Efavirenz -Etravirina -Ritonavir -Rilpivirina -Doravirina
Inhibidores de la integrasa	-Raltegravir -Elvitegravir -Dolutegravir -Bictegravir
Inhibidores de la proteasa	-Atazanavir -Darunavir -Lopinavir, -Fosampenavir -Saquinavir -Tipranavir

Adaptado de: National Institutes of Health [Internet]. EE. UU.: NIH [actualizado 16 de agosto de 2021; acceso 27 de enero 2022]. El VIH y el SIDA [11 pantallas]. Disponible en https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets (1); Panel de expertos de GeSIDA y plan nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet] España; 2010 [actualizado en 2020; consultado 27 enero 2022] Disponible en https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf (6); Schnol JG, Temsamrit B, Zhang D, Song H, Ming GL, Christian KM. Evaluating Neurodevelopmental Consequences of Perinatal Exposure to Antiretroviral Drugs: Current Challenges and New Approaches. J Neuroinmune Pharmacol [Internet]. 2021 [citado 10 febrero] 2022;16(1):113-29. Disponible en 10.1007/s11481-019-09880-z (7)

Tabla 3. Fórmulas de fármacos antirretrovirales más empleados

COMBINACIÓN TRIPLE	**2 ITIAN + IP** **2 ITIAN + INI** **2 ITIAN + ITIIN**
COMBINACIÓN DOBLE	**ITIAN (lamivudina) + INI (dolutegravir)**

Adaptado de Panel de expertos de GeSIDA y plan nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet] España; 2010 [actualizado en 2020; consultado 27 enero 2022]. Disponible en https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf (6).

ITIAN= inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITIIN= inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP= inhibidor de la proteasa; INI=Inhibidor de la integrasa.

4. CAPÍTULO II: TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO

El TAR también está indicado en las mujeres gestantes. Su principal objetivo es la prevención de la transmisión maternoinfantil (3). Esto se consigue a través de la reducción de la carga viral plasmática materna y de la exposición transplacentaria a los antirretrovirales proporcionando así profilaxis fetal (7). Con una carga viral plasmática menor de 50 copias/ml, la tasa de transmisión vertical disminuye llegando a ser inferior al 0,1%. El mayor riesgo ocurre durante la gestación tardía y el parto (4). Una combinación farmacológica efectiva iniciada alrededor de la semana 28 de gestación y que dura hasta 14 días tras el parto garantiza la supresión viral y la reducción de la tasa de transmisión a un 1% (3).

La introducción del TAR en la población gestante se recomienda lo antes posible. Las tasas de transmisión vertical aumentan cuanto más tarde sea su introducción y cuando la carga viral plasmática es superior a 50 copias/ml cerca del parto. Las madres que comienzan el tratamiento durante la gestación tienen tasas de transmisión vertical residuales intraútero mayores que las que lo comienzan antes de la concepción. La tasa de transmisión materno-infantil aumenta a medida que se alarga el momento de inicio del tratamiento en el embarazo.

En caso de quedarse embarazada estando ya en tratamiento con TAR, está indicado su mantenimiento y la revisión de que la pauta actual sea compatible con el embarazo. También requieren esta revisión las mujeres que deseen quedarse embarazadas y estén en tratamiento. Cabe destacar que la modificación de tratamiento durante el embarazo es factor de riesgo de fracaso virológico (Tabla 4) (4,6).

De los medicamentos descritos en el capítulo anterior, una gran cantidad de ellos pueden utilizarse durante el embrazo con bajo riesgo de efectos secundarios fetales graves (1). Los dos pilares sobre los que se sustentan la elección del régimen terapéutico durante la gestación son la eficacia sobre la prevención de la transmisión maternoinfantil y los efectos dañinos de los fármacos sobre el feto (7). Sobre dicha elección también influirán las necesidades particulares de la paciente como las interacciones con otros fármacos, los efectos secundarios o el trimestre de diagnóstico de la enfermedad (1,6).

Los antirretrovirales en el embarazo pueden considerarse como preferentes, alternativos, no recomendados, contraindicados o con datos insuficientes para su administración (4).

Se consideran fármacos preferentes durante la gestación cuando cumplen cuatro criterios. El primero es que haya mostrado eficacia y durabilidad con aceptable toxicidad en adultos. El segundo es que su farmacocinética en gestación no se relacione con teratogenicidad en otros estudios. A continuación, que no se hayan registrado en otros estudios efectos adversos importantes en madres, fetos o recién nacidos. Y finalmente deben ser fáciles de tomar y tolerar (4). El TAR preferente recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante la gestación es la combinación de dos ITIAN (tenofovir/lamivudina o emtricitabina) asociado con INI (dolutegravir o raltegravir) (6,9). Sin embargo, además de esta combinación hay más que son consideradas como preferente durante la gestación. Estas son las combinaciones de abacavir/lamivudina asociado a un IP (atazanavir o darunavir) o a un INI (raltegravir o dolutegravir) (Tabla 5) (4).

En caso de no poder seguir un régimen terapéutico preferente, la segunda opción son pautas alternativas. Estas consisten en fármacos con eficacia demostrada en adultos, pero con alguna de las siguientes condiciones: limitados datos sobre efectos teratógenos, limitada experiencia en la gestación o problemas relacionados con la dosificación, interacciones, toxicidad o formulación. Se consideran alternativas las pautas formadas por dos ITIAN preferentes y un IP alternativo (lopinavir); un ITINN alternativo (efavirenz, nevirapina o rilpivirina) o la

monoterapia con dolutegravir. Las pautas basadas en zidovudina también se encuentran en este grupo (Tabla 5) (4).

Los fármacos no recomendados durante el embarazo son aquellos con baja eficacia en la supresión viral en adultos y/o tóxicos. Sin embargo, algunos de estos fármacos podrían utilizarse en mujeres ya tratadas con ellos previamente si se considerase necesario para la supresión virológica. Estos son la combinación de abacavir/lamivudina/zidovudina o aquellos que contienen saquinavir. Tampoco están recomendados la terapia de dos ITIAN preferentes combinados con un ITINN no recomendado (etravirina o doravirina) (Tabla 5) (4).

A continuación, los fármacos contraindicados durante el embarazo son por causas de toxicidad y/o teratogenicidad. Estos son los que contienen a dosis completas ritonavir, estavudina o didanosina (Tabla 5) (4).

Finalmente, se encuentran los antirretrovirales con insuficientes datos para mujeres embarazadas. Estos están aprobados y son usados por adultos, pero sobre los cuales no se ha obtenido suficiente información sobre seguridad en la gestación. Sin embargo, se podrían utilizar en mujeres con mutaciones de resistencias ya tratadas con ellos antes de la concepción con el fin de crear una pauta que consiga la supresión virológica. Estas son las que contienen tenofovir alafenamida o cobicistat/elvitegravir (Tabla 5) (4).

Tabla 4. Manejo de la terapia antirretroviral en distintas situaciones de la gestación

	INICIO DEL TAR
GESTANTE SIN TRATAMIENTO	Comienzo lo más precoz posible
GESTANTE EN TRATAMIENTO	Mantenimiento y revisión de que el tratamiento actual sea compatible con la gestación
MUJER EN TRATAMIENTO QUE DESEA QUEDARSE EMBARAZADA	Mantenimiento y revisión de que el tratamiento actual sea compatible con la gestación
Adaptado de: Panel de expertos de GeSIDA y plan nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet] España; 2010 [actualizado en 2020; consultado 27 enero 2022] Disponible en https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf (6).	

TAR= Terapia antirretroviral

Tabla 5. Fármacos antirretrovirales durante el embarazo

PAUTA		Asociado a:
PREFERENTE	-abacavir/lamivudina -tenofovir/emtricitabina* -tenofovir /lamivudina*	-INI preferente (raltegravir o dolutegravir) *
		-IP preferente (atazanavir)
ALTERANTIVO	-abacavir/lamivudina -tenofovir/emtricitabina -tenofovir /lamivudina	-IP alternativo (lopinavir)
		-ITINN alternativo (efavirenz, nevirapina o rilpivirina)
	Pautas basadas en zidovudina	
	Monoterapia dolutegravir	
NO RECOMENDADO	abacavir/lamivudina/zidovudina	
	Saquinavir	
	-abacavir/lamivudina -tenofovir/emtricitabina -tenofovir /lamivudina	ITINN no recomendado (etravirina o doravirina)
CONTRAINDICADO	Estadivudina y/o didanosina	
CON INSUFICIENTE INFORMACIÓN	Tenofovir alafenamida	
	Cobicistat	Elvitegravir

Adaptado de: 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 [Internet]. España; marzo 2018 [consultado 27 enero 2022]. Disponible en https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf (4); Panel de expertos de GeSIDA y plan nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet] España; 2010 [actualizado en 2020; consultado 27 enero 2022] Disponible en https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf (6).

ITIAN= inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN= inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP= inhibidor de la proteasa; INI=Inhibidor de la integrasa.

*Pauta preferente recomendada por la OMS

5. CAPÍTULO III: EFECTOS ADVERSOS FETALES

Se agruparán los efectos adversos fetales en parto pretérmino, bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, muerte prenatal, anomalías congénitas y alteraciones en el neurodesarrollo ya que son los más estudiados en la bibliografía (10).

Son muchos los factores que pueden actuar como sesgos de confusión para esclarecer el grado de riesgo que supone la exposición a este tipo de fármacos. Entre ellos se encuentran el momento de inicio, el tipo de TAR administrado, la carga viral plasmática y genital y la existencia o no de otras enfermedades maternas además de otro tipo de factores como socioeconómicos, el tabaquismo, edad materna y antecedentes de resultados adversos perinatales entre otros. Sin embargo, son el tipo y el momento de inicio del tratamiento los que más controversia provocan (10).

5.1 PARTO PRETÉRMINO

Se considera parto pretérmino o prematuro a aquel que tiene lugar antes de la semana 37 de gestación. Se clasifica en cuatro subgrupos: pretérmino tardío (nacimiento entre la semana 34 y la 36); moderado (entre las semanas 32 y 34); muy pretérmino (antes de la semana 32) y pretérmino extremo (antes de la semana 25) (11). Es la causa más frecuente de mortalidad y morbimortalidad a nivel global, especialmente en los países de medios y bajos recursos (12). Esta complicación tiene lugar en el 12% de los nacimientos vivos en todo el mundo (13).

En la investigación de Chen JY et al. (14) se publicó que el TAR se asociaba con un aumento del número de casos de parto pretérminos. Contradiciendo esta afirmación, Malaba TR et al. (12) compararon la incidencia de parto pretérmino entre mujeres infectadas expuestas a antirretrovirales y no infectadas y no se encontró dicha asociación. En este mismo estudio, también se observó que el uso de IP tenía una incidencia del 34%, mucho más elevada que la de las mujeres infectadas.

El tratamiento con IP y su relación con el parto pretérmino se encuentra en controversia. Se han desarrollado teorías que afirman que la disminución de la producción materna de progesterona causada por este tipo de antirretroviral está directamente relacionada con el parto pretérmino. A esto se le suma que los IP interfieren con el sistema suprarrenal que está implicado en el comienzo espontáneo del trabajo de parto. Sin embargo, a pesar de que este grupo de mujeres presente una tasa de parto pretérmino mucho más elevada que la población sin infección y que otros tipos de antirretrovirales, ni las investigaciones de Delicio AM et al.(10) ni de Malaba TR et al. (12) parecen relacionar el TAR con este efecto adverso.

A pesar de la controversia acerca de la exposición a los IP como factor de riesgo en el parto pretérmino, si se han observado diferencias entre las posibles combinaciones en el tratamiento. En la investigación de Tshivuila-Matala, C. et al. (9) se observó que el tratamiento basado en zidovudina/lamivudina/abacavir y la monoterapia con zidovudina tienen riesgos más bajos de que se produzca parto pretérmino que la combinación de tenofovir/emtricitabina/lopinavir o zidovudina/lamivudina/lopinavir. Sin embargo, el riesgo de transmisión maternoinfantil era menor cuando se usan estos dos últimos. Los resultados obtenidos por Zash R et al. (15) también afirman que existen diferencias entre la utilización de diferentes terapias. Aunque en este caso, se obtuvo que el riesgo era mayor cuando el tratamiento era zidovudina/lamivudina/nevirapina o zidovudina/lamivudina/lopinavir en comparación con las tratadas con tenofovir/emtricitabina/efavirenz, contradiciendo los resultados de Tshivuila-Matala, C et al.

Otro factor para destacar es el momento de inicio del TAR. Malaba TR et al. (12) observaron en su investigación diferencias entre aquellas mujeres que comenzaron el tratamiento antes de la concepción y las que lo hicieron durante la gestación. La incidencia en el primer grupo fue del 29% frente al 21% del segundo. Sin embargo, este estudio no asoció el parto pretérmino con el momento de comienzo del tratamiento. Existen autores que lo contradicen como es el caso de Delicio AM et al. (10) que exponen que la tasa de parto pretérmino es del 26% y la asocian a la exposición al tratamiento más duradera durante el embarazo.

5.2 BAJO PESO AL NACER

Se define recién nacido de bajo peso al nacer aquel que en el momento del nacimiento pesa menos de 2500 g independientemente de su edad gestacional. Estos lactantes presentan mayores cifras de morbilidad y alteraciones en el neurodesarrollo. Según la OMS, uno de cada seis recién nacidos en el mundo lo padece, encontrándose la mayor proporción en países subdesarrollados (16).

En el estudio de Malaba TR et al. (12) se comparó a mujeres sanas con mujeres infectadas por el VIH, de las cuales el 92% se encontraban con TAR. Tras un ajuste por edad materna, parto pretérmino anterior, altura y paridad, no se encontró relación entre la infección por el VIH y el TAR con un aumento de probabilidades de bajo peso al nacer. Delicio AM et al. (10) tampoco encontraron dicha relación puesto que las tasas obtenidas en su estudio fueron las mismas para mujeres expuestas y no expestas a antirretrovirales (7%).

Las tasas en lactantes expuestos al TAR durante la gestación de numerosos estudios superan la de los estudios de Malaba TR et al. (12) y el de Delicio AM et al. (10) Es el caso de dos estudios brasileños con tasas de incidencia del 22,5% y del 20,2%. Otras fuentes, como el Registro de Embarazos con Antirretroviral proporciona datos como el 21,6% de bajo peso al nacer en una muestra de 231 recién nacidos o como la Colaboración Europea de Cohortes de Embarazo y VIH Pediátrico (EPPICC) con una incidencia del 18,7% en lactantes expuestos a dolutegravir (17).

Si se comparan las diferentes combinaciones de tratamiento, Tshivuila-Matala, C et al. (9) manifiestan que las terapias basadas en zidovudina/lamivudina/efavirenz, tenofovir/emtricitabina/lopinavir o zidovudina/lamivudina/lopinavir tienen más riesgo asociado de bajo peso al nacer que la monoterapia con zidovudina. Esta teoría es apoyada por el ensayo clínico PROMISE realizado en seis países africanos y la India (10).

En cuanto al momento de introducción del tratamiento, en la investigación de Malaba TR et al. (12) se observó que los lactantes con bajo peso al nacer están distribuidos de manera homogénea entre el grupo de gestantes que comenzaron antes de la concepción y el que lo hizo después. De esta manera no encuentra asociación entre iniciar el régimen de tratamiento antes de la concepción con sufrir bajo peso al nacer. Sin embargo, un estudio realizado en América Latina y el Caribe obtuvo una incidencia de casi el 20% asociado al TAR iniciado antes de la concepción (10).

5.3 PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

Un recién nacido pequeño para la edad gestacional se define como aquel que su longitud y/o peso se encuentran 2 desviaciones estándar por debajo de lo apropiado para su edad gestacional según la población de referencia (18).

En el estudio de Delicio AM et al. (10) se compararon a mujeres infectadas por el VIH expuestas al TAR con mujeres sanas y se obtuvieron incidencias similares, 11% y 9% respectivamente. De la misma forma, los resultados de Malaba TR et al. (12) fueron parecidos, siendo las tasas del 13% y 16% respectivamente. Ninguna de las dos investigaciones relaciona la infección del VIH y su tratamiento con dar a luz a un recién nacido pequeño para la edad gestacional. Contrario a estos hallazgos, Zash R et al. (15) publicaron un estudio de 47 846 nacimientos en el que casi la mitad estuvo expuesta al TAR. Sus resultados fueron que la ocurrencia de ser pequeño para la edad gestacional es mayor en recién nacidos expuestos al VIH que los no expuestos (20,5% frente a 14,8%). De la misma manera Chen JY et al. (14) relaciona la exposición al TAR con el bajo peso al nacer.

En la investigación de Caniglia EC et al. (19) el 34,1% de las mujeres en tratamiento con TAR dieron a luz a un recién nacido pequeño para la edad gestacional. Por otro lado, en un estudio realizado en Brasil fue el 18% de los expuestos los que eran pequeños para la edad gestacional (10). El EPPICC obtuvo un resultado similar (18.7%) (17).

En cuanto al momento de inicio del tratamiento, los resultados de un estudio realizado en Rio de Janeiro mostraron cifras superiores de recién nacidos pequeños para la edad gestacional entre los que había estado expuestos al TAR durante el primer trimestre en comparación con los que recibieron dicha exposición más tarde o con los no expuestos (20). Los resultados de Chen JY et al. (14) avalan esta afirmación describiendo que las mujeres que se encontraban en tratamiento con TAR antes del embarazo presentaban mayor riesgo de dar a luz a un recién nacido pequeño para la edad gestacional. De igual manera, Zash R et al. (15) obtuvieron que el 22,6% de los expuestos al TAR desde la concepción fueron pequeños para la edad gestacional frente al 18% de los expuestos después de la concepción.

5.4 MUERTE PRENATAL

La OMS considera la muerte prenatal o mortinato a aquel feto que muere a partir de la semana 28 de gestación (21). A nivel mundial, la mayoría se producen en países en vías de desarrollo contando con una prevalencia del 3%, mientras que en los países desarrollados es inferior al 1% (22).

En la investigación de Caniglia EC et al. (19) realizada en Botswana se observó que el 3,8% de las mujeres expuestas al TAR tuvieron un mortinato.

Los resultados de Delicio AM et al. (10) relacionan el VIH a la muerte fetal y el uso del TAR a una asociación aún mayor. En la investigación de Vannappagari V et al. (17) se registraron 2 mortinatos entre una muestra de 265 embarazos expuestos al TAR, correspondiendo al 0,8%. Por otro lado, en la revisión bibliográfica de Sebitloane HM et al. (23) se obtuvo una tasa de mortalidad perinatal similar entre gestantes infectadas y no infectadas por el VIH (3,88% frente a 3,97%). Sin embargo, los expuestos periconcepcionalmente al TAR tuvieron una tasa más alta que los expuestos posteriormente.

5.5 ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Se considera anomalía congénita (malformación o trastorno congénitos o defecto de nacimiento) a cualquier defecto estructural o cromosómico que se da durante la gestación y se diagnostica durante la misma, en el parto o tras el nacimiento. Estas pueden producir discapacidades crónicas de gran intensidad. Además, se cree que alrededor del mundo,

mueren 303 000 recién nacidos durante las primeras cuatro semanas de vida debido a este tipo de patologías (24). A pesar de poder darse en toda la gestación, es la organogénesis el momento de mayor sensibilidad a la exposición teratógena. Esta fase del proceso embrionario tiene lugar entre 18-60 días tras la concepción o entre 4-13 semanas después del comienzo de la última menstruación, es decir, en el primer trimestre (25).

La OMS ha identificado los factores socioeconómicos, genéticos y ambientales, las infecciones y el estado nutricional materno como factores de riesgo de este tipo de alteraciones que pueden actuar como sesgos confusionales en las investigaciones (24). Además, en países en vías de desarrollo, la exposición materna a contaminantes ambientales, la insuficiencia de micronutrientes y las coinfecciones son más frecuentes en mujeres infectadas. Este hecho provoca una mayor prevalencia de defectos al nacimiento sin estar asociados necesariamente con la exposición al virus o al TAR (25).

Si comparamos la prevalencia de anomalías congénitas en la población general de Canadá con la de una muestra de 2433 recién nacidos canadienses expuestos al TAR, se obtienen prevalencias parecidas (4-5% frente a 4%). Las más frecuentes entre los expuestos en este estudio son las cardiacas (17,3%), la polidactilia aislada (15,3%) y del tracto genito-urinario (14,3%) (26). En la revisión bibliográfica de Alemu FM et al. (25) no se encuentró asociación entre el TAR y un mayor riesgo de desarrollar malformaciones al nacimiento a pesar de haber observado que el riesgo aumenta un 10% en los fetos expuestos. Los resultados de Delicio AM et al. (10) fueron parecidos en una muestra de 787 recién nacidos expuestos a antirretrovirales. Sin embargo, estos dos estudios difieren en cuales son los trastornos más frecuentes entre los expuestos siendo en el primero los del tracto genito-urinario (30,6%) y los del cardiovascular (27,4%) y en la segunda los del sistema nervioso (24,2%) y los del cardiovascular (22,1%). Se desconoce cuáles son las más frecuentes entre la población no expuesta (10,25).

Hablando del tipo de tratamiento, Delicio AM et al. (10) no observaron que este factor tenga asociación con los defectos congénitos. Según O'Brien C et al. (26), la combinación de ITINN e INI es la que más prevalencia de anomalías congénitas conlleva (5,5%), seguido de la combinación de ITIAN e IP (4,3%) y seguido finalmente de la combinación de ITIAN e ITINN (3,2%).

Si hablamos sobre el momento de inicio de introducción del régimen, no se encuentran diferencias entre la prevalencia de defectos al nacimiento (10). El estudio de O'Brien C et al. (26) muestra diferencias mínimas entre las prevalencias de las gestantes que comenzaron el TAR en la concepción, en el primer o en el segundo y tercer trimestre (4,2%, 3,9% y 3,9% respectivamente).

Los defectos del tubo neural se engloban dentro de esta amplia categoría e incluyen las anomalías congénitas del cerebro, de la médula espinal y de la columna vertebral. La espina bífida (cierre incompleto de la columna vertebral) y la anencefalia (desarrollo incompleto de gran parte del cerebro y cráneo) son los defectos más frecuentes dentro de este tipo de alteraciones (27). Son secundarias a alguna alteración en el proceso del cierre del tubo neural que ocurre en los primeros 28 días tras la concepción (28). Corresponde a la primera fase del neurodesarrollo y consiste en el plegamiento y fusión de los extremos laterales de la placa neural (7). Es considerada una de las anomalías congénitas más comunes, sufrida por casi 17 de cada 10 000 nacidos vivos alrededor del mundo (28). Aunque no se conocen las causas, entre los factores de riesgo para su aparición se encuentran la obesidad y la diabetes mellitus materna mal controlada y la exposición a ciertos medicamentos anticonvulsionantes. La bibliografía parece clara en que el ácido fólico o vitamina B12 antes y durante la gestación previene la mayoría de estas anomalías (27). En Canadá, la incidencia de defectos del tubo

neural disminuyó de 7,6 a 4 por 10 000 nacimientos en 1998 tras la fortificación con ácido fólico de los productos de grano para la prevención de estas alteraciones (26).

Una evaluación realizada por Shamsuddin H et al. (28) estudió los defectos del tubo neural de 1991 nacimientos de estudios prospectivos y 435 nacimientos de estudios retrospectivos. De los 1991 recién nacidos, 456 fueron expuestos al raltegravir antes de la concepción. No se obtuvó ningún caso de defecto del tubo neural. Entre los 435 recién nacidos, se tuvieron lugar tres casos de defectos del tubo neural, dos meningoceles y una anenecefalia. Solamente un meningocele fue asociado a a exposición al antirretroviral ya que la introducción de este en los dos restantes ocurrieron más tarde de los 28 días tras la concepción, es decir, más tarde del cierre del tubo neural. No relacionan la exposición al raltegravir con mayor riesgo de desarrollar defectos del tubo neural. En el estudio de O'Brien C et al. (26) se registraron 2423 recién nacidos expuestos a antirretrovirales entre 2007 y 2017 con anomalías congénita de los cuales el 56,4% estuvieron expuestos antes de la concepción. Se obtuvieron tres casos de defectos del tubo neural que corresponde a una incidencia general del 0,12%. Comparada con la incidencia de la población canadiense general de 0,04%, no es significativamente más alto. De estos tres casos, dos de las madres comenzaron el tratamiento periconcepcionalmente mientras mientras que la tercera lo hizo en la semana 16 de gestación, es decir, esta última no estuvo relacionada con el TAR. Este resultado apoya la existencia de una falta de evidencia para la asociación entre el TAR en el embarazo con mayor riesgo de defecos del tubo neural.

Según la OMS, los defectos del tubo neural se encuentran entre los defectos congénitos graves más comunes (24). Además, es la fase del neurodesarrollo más crucial pudiendo producir alteraciones en el mismo (7).

5.6 ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO

El neurodesarrollo es un proceso que comienza entre dos y tres semanas tras la concepción. Cuenta con varias fases que se alargan hasta la edad adulta. A lo largo de la gestación se llevan a cabo diferentes procesos como el cierre del tubo neural, la neurogénesis (formación de las neuronas), la migración de la microglía al cerebro en desarrollo, la sinaptogénesis (formación de sinapsis), la eliminación de su exceso, la apoptosis de sobreproducción celular, la gliogénesis (formación de la glía) y la mielinización neuronal (7).

Esta cadena de procesos está altamente influenciada por factores de riesgo ambientales y maternos. Entre ellos se encuentran el bajo nivel socioeconómico familiar, la exposición prenatal a sustancias y el parto pretérmino entre otros (29,30). El estudio de Piske M et al. (29) cuenta con varios modelos estadísticos para investigar los casos de diagnóstico desde diferentes perspectivas. De esta manera, se pueden comparar los resultados de todos los recién nacidos registrados entre 1990 y 2012 en Columbia Británica (Canadá), con los resultados tras un ajuste multivariable (edad materna y gestacional y exposición materna a sustancias y tabaco). En ambos modelos, las probabilidades de desarrollar un diagnóstico neurológico son mayores en el grupo de expuestos al TAR que en los no expuestos. El ajuste multivariable mantiene la asociación, pero atenúa la diferencia.

En la cohorte prospectiva de Crowell CS et al. (30) de 3747 recién nacidos de los cuales el 86% estuvieron expuestos perinatalmente al TAR, hubo un total de 231 (6,2%) casos neurológicos. De estas alteraciones neurológicas la más común fue microcefalia (25,1%) y convulsiones febriles (17,6%). También hubo casos de anomalías oculares (16,5%) y convulsiones no febriles (13,5%). Este estudio cuenta con prevalencias entre expuestos al TAR más altas que investigaciones previas que oscilaban entre 0,3 y 2%. El European Collaborative Group es un

ejemplo con una tasa de 1,5% de eventos neurológicos entre recién nacidos expuestos al TAR. Por otro lado, a pesar de que en sel estudio de Spaulding AB et al. (31) no se obtuvieron diferencias en la aparición de defectos en el neurodesarrollo entre los expuestos y los no expuestos al TAR, su prevalencia fue del 9,6%. Estas diferencias son debidas a que la cohorte de Crowell CS et al. (30) incluye anomalías oculares y la microcefalia y que el seguimiento de los niños fue más duradero. Dicha diferencia también ocurre en el estudio de Spaulding AB et al. (31) que engloba la microcefalia, acidosis láctica, diagnósticos neurológicos, afecciones neurooftalmológicas y disfunción mitocondrial. En el caso de que, en este mismo estudio, se excluyera la microcefalia como afección neurológica, la prevalencia bajaría al 2,4%, similar a otros estudios. A pesar de los resultados obtenidos, ni la microcefalia ni las afecciones neurológicas fueron consideradas eventos adversos causados por la exposición al TAR.

En cuanto a las alteraciones del lenguaje, los resultados de Himes SK et al. (32) relacionan una exposición al atazanavir más duradera con concentraciones de este más elevadas en el meconio. Esta concentración cumplía la función de factor protector contra el riesgo de aparición tardía del lenguaje. Por otro lado, se ha desarrollado la teoría de que existen estos trastornos hasta que finaliza la edad escolar y que se normalizan con el tiempo. Esto sugiere que la exposición al TAR puede relacionarse con un retraso en el desarrollo transitorio. Lo mismo ocurre con las alteraciones de la conducta adaptativa y en la socialización (7). Por el contrario, en la investigación de Zhang X et al. (33) se investigaron el índice de desarrollo mental y el índice de desarrollo psicomotor en niños expuestos y no expuestos al TAR. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Las mínimas diferencias observadas podrías asociarse a factores de riesgo como el tipo de parto, ingresos familiares, grado de instrucción…

En cuanto al tipo de régimen, los resultados de Crowell CS et al. (30) revelan que fueron las terapias basadas en efavirenz y en didanosina las que más riesgo de alteración neurológica tenían, siendo las del primero un 50% mayor que las del resto de las terapias. Sin embargo, el estudio de Piske M et al. (29) no halló dicha relación ya que no se observó diferencias significativas en base al tipo de TAR o al momento de inicio de este. La investigación de Schnoll JG et al. (7) apoya la falta de evidencia para la asociación del uso de efavirenz durante el primer trimestre con un mayor riesgo de desarrollar defectos del tubo neural. En 2013, su uso durante la gestación fue revisado por la OMS y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos lo mantiene entre las pautas alternativas actuales durante el embrazo. (6,7).

6. CAPÍTULO IV: COMPLICACIONES MATERNAS

Los fármacos antirretrovirales, además de poder favorecer la aparición de efectos sobre el feto, también pueden alterar a la madre y al curso del embarazo (23).

6.1 ANEMIA Y TROMBOCITOPENIA

Según la OMS, la anemia es una enfermedad que se caracteriza por la disminución del número de glóbulos rojos o de la concentración de hemoglobina en sangre. Según esta última, se puede clasificar en leve (10-10,9 g/dl); moderada (7-9,9 g/dl); grave (4-6,9 g/dl) y muy grave (<4 g/dl). Es considerada un problema de salud grave que afecta en mayor proporción a embarazadas y niños pequeños. A nivel mundial, la OMS estima que lo sufren el 40% de las embarazadas y el 42% de los niños menores de 5 años. Las enfermedades infecciosas, entre ellas el SIDA, son causantes de anemia (34).

En la revisión bibliográfica de Sebitloane HM et al. (23) tanto las mujeres expuestas al TAR como las no expuestas sufren de altas tasas de anemia. Las mujeres no expuestas con un 42,5% frente a un 53,8% de las expuestas, todas leves. La población estudiada por Nandlal V et al. (35) tenía características comparables y se obtuvieron resultados parecidos (64,2%).

En cuanto a la trombocitopenia es definida como el recuento de plaquetas inferior a 150células/µl. Entre los resultados obtenidos por Sebitloane HM et al. (23) no se apreciaron diferencias entre ambos grupos.

6.2 ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS

Este grupo de enfermedades engloba la preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP e hipertensión gestacional (23). Son consideradas como las principales causas de morbilidad materna aguda grave en Sudáfrica. El proceso de gestación en sí es una respuesta inflamatoria materna generalizada moderada y la preeclampsia aumenta esa inflamación. La inmunodeficiencia que produce el virus inhibe la hiperreactividad inmunitaria, lo que provoca la prevención de la preeclampsia. Por esta razón, las mujeres expuestas al VIH tienen menor riesgo de padecer este tipo de patologías. Sin embargo, los antirretrovirales promueven la restauración de la respuesta inmune. Esto podría traducirse en que estos activan la hiperreactividad que inhibía el VIH suprimiendo así, la prevención de la preeclampsia. A pesar de esta teoría, la bibliografía disponible, aporta datos contradictorios sobre si el TAR aumenta o disminuye el riesgo de estas alteraciones (36). Por un lado, los resultados de Sebitloane HM et al. (23) fueron más bajos entre las mujeres expuestas al TAR (15,5%) frente a las mujeres no expuestas (21,5%). Sin embargo, la investigación de Hall DR et al. (36) comparó el riesgo de preeclampsia en la población general y en la infectada por VIH antes y después del inicio del TAR. Los resultados obtenidos fueron que el TAR había aumentado el riesgo de padecer estas alteraciones.

6.3 DIABETES GESTACIONAL

La diabetes gestacional es una alteración metabólica que pueden desarrollar todas las mujeres durante el embarazo. Cursa con hiperglucemias por ausencia de secreción de insulina por parte del páncreas o por incapacidad del organismo para utilizarla correctamente. Por otro lado, cabe destacar que la población infectada por el VIH es más propensa a desarrollar alteraciones metabólicas (4,37).

Existen investigaciones que defienden la existencia de una relación entre la diabetes gestacional y el TAR basado en IP de primera generación, en especial durante el primer trimestre de gestación (4). Estos datos son avalados por un estudio español realizado por Martí C et al. (38) en el que el 91% de las mujeres infectas por el VIH estaban en tratamiento con antirretrovirales. El 8,3% de las mujeres desarrollaron diabetes gestacional, perteneciendo en su totalidad al grupo que estaba expuesto al TAR. Además, se observó que el riesgo aumentaba cuando la exposición comenzaba antes que el embarazo. Cabe destacar que la muestra de este estudio era bastante reducida. Sin embargo, existen investigaciones como la de Tang JH et al. (39) que contradicen este estudio. En su trabajo no relacionan la intolerancia a la glucosa ni con la infección del VIH ni con los IP.

6.4 INFECCIONES

En primer lugar, en la revisión sistemática de Calvert C et al. (40) se relaciona la infección del VIH con las infecciones intrauterinas. De esta manera, los resultados desvelan que las mujeres infectadas tienen el triple de riesgo de desarrollar sepsis puerperal y más del doble de endometritis que las no infectadas. Cabe destacar que no todas las mujeres infectadas en este estudio se encontraban en tratamiento con TAR, apenas la mitad tomaba estos fármacos.

Por otro lado, todos los casos de verrugas genitales, flujos vaginales anormales y absceso de Bartolino son agrupadas dentro en infecciones del trato genital inferior. Los resultados de la revisión bibliográfica de Sebitloane et al. (23) fueron que las gestantes expuestas al TAR tuvieron tasas más altas que las gestantes sanas.

Sin embargo, si comparamos las tasas de infecciones del tracto urinario entre ambos grupos, el resultado es que las no expuestas al TAR desarrollaron menos este tipo de patologías. El 8,7% de las mujeres de este grupo sufrieron al menos una, frente al 10,3% de las no expuestas. Estas incluyen todos los casos de cistitis, infecciones del tracto urinario y pielonefritis.

6.5 HEMORRAGIA

El proceso de coagulación de una gestante seropositiva con TAR sufre alteraciones provocadas tanto por el embarazo en sí, por la enfermedad del VIH, como por los antirretrovirales. Durante el embarazo se producen cambios en las proteínas plasmáticas y disminución de la actividad fibrinolítica con el fin de encontrar un equilibrio entre el control tanto de la hemorragia como de las enfermedades tromboembólicas (41). Por otro lado, la replicación del VIH se relaciona con alteraciones en la vía extrínseca de la coagulación como por ejemplo disminución de anticoagulantes (antitrombina o proteína C) y aumento de algunos procoagulantes. Finalmente, varios estudios han determinado que tras el inicio del TAR, los biomarcadores indicativos de la coagulación disminuyen. Sin embargo, las personas en

tratamiento con antirretrovirales son más vulnerables a sufrir algún desequilibrio en la coagulación (42).

Además de la hemorragia anteparto, se incluye en este tipo de procesos la placenta previa y su desprendimiento. Sufrieron estos acontecimientos un 6,3% de las mujeres no expuestas al TAR y un 3,8% de las expuestas en la revisión bibliográfica de Sebitloane HM et al (23). Contradice a este estudio, otra revisión sistemática realizada por Calvert C et al. (40) en la que el 52% de las mujeres infectadas por el VIH estaban en tratamiento con TAR. Describe que la prevalencia de hemorragia anteparto es el doble en mujeres infectadas que en mujeres no infectadas.

6.6 DISTOCIA

Se conoce como distocia al trabajo de parto de presentación anormal, prolongado u obstruido y ruptura uterina.

En la revisión sistemática de Calvert C et al. (40) no se relaciona la exposición al VIH y al TAR con un mayor riesgo de distocia. Además, una investigación de Ruanda tampoco encontró asociación. Por el contrario, un estudio tailandés relaciona la exposición del VIH con un riesgo ocho veces mayor de sufrir un parto prolongado. Si bien es cierto que tanto del estudio de Ruanda como de el de Tailandia, no disponemos de datos sobre el número de mujeres infectadas en tratamiento con TAR. Por esta razón, la interpretación de estos datos debe hacerse con cautela (40).

6.7 MUERTE MATERNA

Este trágico evento había mantenido una tendencia ascendente entre gestantes infectadas en Sudáfrica del 2002 al 2010. En 2002 era de 55 por cada 100 mil nacimientos en vivo mientras que en 2010 fue de 71,3 por cada 100 mil. En 2010, el porcentaje de mujeres VIH positivas en tratamiento con TAR aumentó del 36% al 55%. La bibliografía sugiere una relación entre este aumento de gestantes expuestas al TAR con una disminución del 12,6% de las muertes maternas. También parece haber favorecido una reducción del 25% de las muertes no relacionadas con el embarazo entre las que se encontraba el SIDA. La introducción de la terapia antirretroviral puede considerarse una de las intervenciones más efectivas a la hora de la reducción de muertes maternas en países en vías de desarrollo. Aunque las tasas de mortalidad materna han mejorado notablemente, el último informe del Comité Nacional de Investigaciones Confidenciales sobre Muertes Maternas en Sudáfrica reveló que, del total de mujeres infectadas por el VIH, el 54,7% recibían TAR (23). Fowler MG et al. (43), en su investigación que estudiaba los efectos del TAR en 3490 mujeres, no observaron ningún caso de muerte materna.

7. CONCLUSIÓN

Evitar la transmisión materno-infantil es posible gracias a una serie de medidas preventivas entre las que se encuentra el uso de la terapia antirretroviral. Gracias a su introducción y a su paso transplacentario, la cifra de recién nacidos contagiados mediante este tipo de transmisión ha disminuido considerablemente. Sin embargo, como consecuencia cada vez más niños están expuestos perinatalmente a estos fármacos y sus efectos fetales, maternos y sobre el curso del embarazo aún no están claros.

En esta revisión bibliográfica no se han obtenido suficientes evidencias que relacionen el TAR con un aumento en los casos de bajo peso al nacer o anomalías congénitas observando resultados parecidos a la población general. Las malformaciones del tubo neural son un tipo de anomalía congénita que pueden ser las causantes de ciertas alteraciones en el neurodesarrollo. Solamente la exposición antes de los 28 días de gestación podría relacionarse con las alteraciones producidas por las anomalías del tubo neural. Existen teorías que defienden la aparición de un retraso transitorio en el neurodesarrollo durante los primeros años de vida que posteriormente se corrige. Sin embargo, aún no está clara esta teoría, ni su asociación con el TAR.

En cuanto al parto pretérmino, la muerte fetal y los recién nacidos pequeños para la edad gestacional existen diferentes opiniones entre los autores sobre su relación con la exposición perinatal al TAR. Ciertos autores defienden su asociación y otros no la han observado dejando en controversia estos aspectos.

Lo mismo ocurre con el tipo o el momento de inicio del TAR. Aún no está claro si la exposición preconcepcional se asocia con mayores efectos adversos en comparación con la exposición introducida durante la gestación. Sin embargo, la evidencia parece clara en que la introducción del TAR antes de la concepción disminuye el riesgo de transmisión vertical.

En cuanto a las complicaciones maternas, aún existe controversia y falta de evidencia sobre el efecto que tienen estos fármacos sobre la prevalencia de las enfermedades hipertensivas, la diabetes gestacional, la distocia y la hemorragia.

Por el contrario, algunos autores parecen haber encontrado una relación entre la exposición al TAR con la anemia y las infecciones intrauterinas y del tracto genital inferior.

Finalmente, no se encontraron relación entre el TAR y la trombocitopenia, las infecciones del tracto urinario y la muerte materna. En el último caso, se sugiere el efecto contrario. La disminución de la prevalencia de muerte materna entre las mujeres infectadas por el VIH pareció relacionarse con el aumento del número de madres expuestas al TAR. Sin embargo, las investigaciones sobre las complicaciones maternas debidas a la exposición al TAR aún son mínimas.

Una de las limitaciones que ha sufrido este trabajo ha sido la escasez de estudios sobre las complicaciones maternas. De la misma manera, el número de investigaciones que contemplan sesgos de confusión como la salud materna o el nivel socioeconómico familiar es reducido. Los estudios encontrados que tenían en cuenta estos factores observaban menor relación entre los antirretrovirales y los efectos adversos.

Esta revisión bibliográfica abre las puertas a futuras investigaciones sobre los efectos tanto fetales como maternos, que tengan en cuenta todos los factores de confusión. Es de suma importancia investigar como los cambios fisiológicos de la gestación se ven afectados por la exposición al TAR y los efectos que produce en el curso del embarazo y en la salud fetal y materna. De esta manera será posible diseñar intervenciones encaminadas a predecir,

prevenir y tratar dichos efectos con el fin de reducir su incidencia y su impacto sobre la salud materna e infantil. Además, gracias a esta información, será posible crear nuevos medicamentos con la mayor eficacia y el menor número de efectos adversos posible.

En conclusión, aunque los riesgos fetales y maternos a los que se someten las mujeres expuestas al TAR perinatalmente no sean completamente conocidos, el beneficio de comenzar el tratamiento lo antes posible supera ese riesgo. Además, los efectos adversos observados no son frecuentes, lo que avala la necesidad de tratar la infección durante la gestación con el fin de que las nuevas generaciones puedan nacer libres de VIH.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. National Institutes of Health [Internet]. EEUU: NIH [actualizado 16 de agosto de 2021; acceso 27 de enero 2022]. El VIH y el SIDA [11 pantallas]. Disponible en: https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets

2. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO [actualizada en 2020; acceso 27 de enero de 2022]. Programa mundial de VIH [1 pantalla]. Disponible en: https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/strategic-information/hiv-data-and-statistics

3. Coelho AVC, Tricarico PM, Celsi F, Crovella S. Antiretroviral treatment in HIV-1-positive mothers: Neurological implications in virus-free children. Int J Mol Sci [Internet]. 15 de febrero de 2017 [citado 27 de enero de 2022];18(2). Disponible en: 10.3390/ijms18020423

4. 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 [Internet]. España; marzo 2018 [consultado 27 de enero de 2022]. Disponible en https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/05/gesida_VIH_embarazo.pdf

5. Olivero OA. Transplacental Carcinogenesis Induced by Antiretrovirals, Twelve Years Later. Environ Mol Mutagen [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 27 de enero de 2022];60(5):443–4. Disponible en: 10.1002/em.22289

6. Panel de expertos de GeSIDA y plan nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet] España; 2010 [actualizado en 2020; consultado 27 enero 2022] Disponible en https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf

7. Schnoll JG, Temsamrit B, Zhang D, Song H, Ming G-L, Christian KM. Evaluating Neurodevelopmental Consequences of Perinatal Exposure to Antiretroviral Drugs: Current Challenges and New Approaches. J Neuroimmune Pharmacol [Internet]. 2021 [citado 27 de enero de 2022];16(1):113–29. Disponible en: 10.1007/s11481-019-09880-z

8. National Instutes os Health [Internet]. EEUU: NIH[actualizada 22 de marzo de 2021; acceso 8 febrero 2022] Medicamentos contra el VIH/SIDA [19 pantallazos]. Disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/es/drugs

9. Tshivuila-Matala COO, Honeyman S, Nesbitt C, Kirtley S, Kennedy SH, Hemelaar J. Adverse perinatal outcomes associated with antiretroviral therapy regimens: systematic review and network meta-analysis. AIDS [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [citado 8 de febrero de 2022];34(11):1643–56. Disponible en: 10.1097/QAD.0000000000002593

10. Delicio AM, Lajos GJ, Amaral E, Cavichiolli F, Polydoro M, Milanez H. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: A cohort study. Reprod Health [Internet]. 10 de mayo de 2018 [citado 8 de febrero de 2022];15(1). Disponible en: 10.1186/s12978-018-0513-8

11. Mayo Clinic [Internet]. EEUU: Mayo CLinic; [actualizada 13 de junio de 2018; acceso 15 febrero 2022]. Nacimiento prematuro [1 pantalla]. Disponble en: https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/premature-birth/symptoms-causes/syc-20376730

12. Malaba TR, Phillips T, Le Roux S, Brittain K, Zerbe A, Petro G, et al. Antiretroviral therapy use during pregnancy and adverse birth outcomes in South African women. Int J Epidemiol [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 15 de febrero de 2022];46(5):1678–89 Disponible en: 10.1093/ije/dyx136

13. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 15 de febrero de 2022];69:40–9. Disponible en: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003

14. Chen JY, Ribaudo HJ, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et al. Highly Active Antiretroviral Therapy and Adverse Birth Outcomes Among HIV-Infected Women in Botswana. J Infect Dis [Internet]. 1 de diciembre de 2012 [citado 15 de febrero de 2022];206(11):1695–705. Disponible en : 10.1093/infdis/jis553

15. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M, et al. Comparative safety of antiretroviral treatment regimens in pregnancy. JAMA Pediatr [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 15 de febrero de 2022];171(10). Disponible en: 0.1001/jamapediatrics.2017.2222

16. Rodón J, Morales CL, Estrada A, Alonso M, Yurien R. Factores de riesgo asociado al bajo peso al nacer. Municipio Guisa. Enero- diciembre 2019. Multimed [Internet]. 2021 [citado 24 de febrero de 2022];25(4). Disponible en : http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182021000400004&lng=es.

17. Vannappagari V, Thorne C. Pregnancy and Neonatal Outcomes Following Prenatal Exposure to Dolutegravir. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2019[citado 24 de febrero de 2022];81(4):371–8. Disponible en: 10.1097/QAI.0000000000002035

18. Aurensanz E, Samper P, Ayerza A, Ruiz P, Bueno O, Moreno LA, et al. Modificaciones en variables antropométricas, analíticas de riesgo metabólico y composición corporal en pequeños para la edad gestacional en tratamiento con hormona de crecimiento. An Pediatría [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 24 de febrero de 2022];86(5):240–8. Disponible en: 10.1016/j.anpedi.2016.05.001

19. Caniglia EC, Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Lockman S, et al. Emulating a target trial of antiretroviral therapy regimens started before conception and risk of adverse birth outcomes. AIDS [Internet]. 2018[citado 24 de febrero de 2022];32(1):113–20. Disponible en: 10.1097/QAD.0000000000001673

20. Hofer CB, Keiser O, Zwahlen M, Lustosa CS, Frota ACC, De Oliveira RH, et al. In utero exposure to antiretroviral drugs: Effect on birth weight and growth among HIV-exposed uninfected children in Brazil. Pediatr Infect Dis J [Internet]. 2016[citado 24 de febrero de 2022];35(1):71–7. Disponible en: 10.1097/INF.0000000000000926

21. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO [actualizada 19 de septiembre de 2019; acceso 3 de marzo de 2022]. Muerte prenatal [1 pantalla]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/stillbirth#tab=tab_1

22. Diego VJ, Perales A, Cohen MC, Perales A. Muerte fetal tardía. En: Diego VJ, Perales A, Cohen MC, Perales A. Libro Blanco de la Muerte Súbita Infantil [Internet]. 3ª ed. España:

Edicines Ergon; 2013. p 29 [consultado 3 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.aeped.es/grupo-trabajo-estudio-muerte-subita-infantil/documentos/libro-blanco-muerte-subita-infantil

23. Sebitloane HM, Moodley J. Maternal and obstetric complications among HIV-infected women treated with highly active antiretroviral treatment at a Regional Hospital in Durban, South Africa. Niger J Clin Pract [Internet]. 1 de noviembre de 2017 [citado 3 marzo de 2022]; 20(11):1360. Disponible en: 10.4103/njcp.njcp_328_16

24. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO [actualizada 28 de febrero de 2019; acceso 7 de marzo de 2022]. Anomalías congénitas [1 pantalla]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies

25. Alemu FM, Yalew AW. Does antiretroviral therapy cause congenital malformations? A systematic review and meta-Analysis. Epidemiol Health [Internet]. 2021[citado 7 marzo de 2022];43. Disponible en: 10.4178/EPIH.E2021008

26. O'Brien C, Brophy J, Bitnun A, Kakkar F, Boucoiran I, Alimenti A, et al. Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. BJOG An Int J Obstet Gynaecol [Internet]. 1 de octubre 2019 [citado 7 marzo de 2022];126(11):1338–45. Disponible en: 10.1111/1471-0528.15838

27. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.) [actualizado 27 ago. 2019]. Defectos del Tubo Neural; [actualizado 29 noviembre 2021; revisado 8 febrero 2022; consultado el 20 de marzo]; [aprox. 1 p.]. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/neuraltubedefects.html

28. Shamsuddin H, Raudenbush CL, Sciba BL, Zhou Y-PYP, Christopher Mast T, Greaves WL, et al. Evaluation of Neural Tube Defects (NTDs) after Exposure to Raltegravir during Pregnancy. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 1 de julio de 2019 [citado 20 marzo de 2022];81(3):247–50. Disponible en: 10.1097/QAI.0000000000002031

29. Piske M, Budd MA, Qiu AQ, Maan EJ, Sauvé LJ, Forbes JC, et al. Neurodevelopmental outcomes and in-utero antiretroviral exposure in HIV-exposed uninfected children. AIDS [Internet]. 2018 [citado 20 marzo de 2022];32(17):2583–92. Disponible en: 10.1097/QAD.0000000000001985

30. Crowell CS, Williams PL, Yildirim C, Van Dyke RB, Smith R, Chadwick EG, et al. Safety of in-utero antiretroviral exposure: neurologic outcomes in children who are HIV-exposed but uninfected. AIDS [Internet]. 15 de julio 2020 [citado 20 marzo de 2022];34(9):1377–87. Disponible en: 10.1097/QAD.0000000000002550

31. Spaulding AB, Yu Q, Civitello L, Mussi-Pinhata MM, Pinto J, Gomes IM, et al. Neurologic outcomes in HIV-exposed/uninfected infants exposed to antiretroviral drugs during pregnancy in Latin America and the Caribbean. AIDS Res Hum Retroviruses [Internet]. 2016 [citado 20 marzo de 2022];32(4):349–56. Disponible en: 10.1089/aid.2015.0254

32. Himes SK, Huo Y, Siberry GK, Williams PL, Rice ML, Sirois PA, et al. Meconium atazanavir concentrations and early language outcomes in HIV-exposed uninfected infants with prenatal atazanavir exposure. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 1 de junio 2015 [citado 20 marzo de 2022];69(2):178–86. Disponible en: 10.1097/QAI.0000000000000558

33. Zhang X, Wang L, Han J, Xie L, Wu N, Nyirenda R, et al. In utero antiretroviral exposure and sociodemographic characteristics on neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children versus HIV-unexposed uninfected healthy children in Malawi. Int J Gynecol

Obstet [Internet]. 2021[citado 20 marzo de 2022];153(3):424–37. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ijgo.13511

34. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO [actualizada 9 de junio de 2021; acceso 3 de abril de 2022]. Anemia [1 pantalla]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/anaemia#tab=tab_1

35. Nandlal V, Moodley D, Grobler A, Bagratee J, Maharaj NR, Richardson P. Anaemia in Pregnancy Is Associated with Advanced HIV Disease. PLoS One [Internet]. 15 de septiembre de 2014 [citado 3 de abril de 2022];9(9). Disponible en: 10.1371/journal.pone.0106103

36. Hall DR. Is pre-eclampsia less common in patients with HIV/AIDS? J Reprod Immunol [Internet]. 1 de diciembre de 2007 [citado 3 de abril de 2022];76(1–2):75–7. Disponible en: 10.1016/J.JRI.2007.04.005 Disponible en. ttps://doi.org/10.1016/j.jri.2007.04.005

37. World Health Organization [Internet]. Ginebra: WHO [actualizada 10 de noviembre de 2021; acceso 11 de abril de 2022]. Diabetes [1 pantalla]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

38. Martí C, Peña JM, Bates I, Madero R, De José I, Pallardo LF, et al. Obstetric and perinatal complications in HIV-infected women. Analysis of a cohort of 167 pregnancies between 1997 and 2003. Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]. 1 de abril de 2007 [citado 11 de abril de 2022];86(4):409–15. Disponible en: https://doi.org/10.1080/00016340601148531

39. Tang JH, Sheffield JS, Grimes J, McElwee B, Roberts SW, Laibl V, et al. Effect of protease inhibitor therapy on glucose intolerance in pregnancy. Obstet Gynecol [Internet]. Mayo 2006 [citado 11 de abril de 2022];107(5):1115–9. Disponible en: 10.1097/01.AOG.0000207657.94360.78

40. Calvert C, Ronsmans C. HIV and the Risk of Direct Obstetric Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One [Internet]. 4 de octubre de 2013 [citado 11 de abril de 2022];8(10):e74848. Disponible en : https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074848

41. Osime OE, Ese-Onakewhor JU, Kolade SO. Fibrinolytic changes in pregnant women on highly active antiretroviral therapy. Saudi Med J [Internet]. 2015 [citado 11 de abril de 2022];36(2):200–3. Disponible en: 10.15537/smj.2015.2.10372

42. Montoya JL, Iudicello J, Oppenheim HA, Fazeli PL, Potter M, Ma Q, et al. Coagulation imbalance and neurocognitive functioning in older HIV-positive adults on suppressive antiretroviral therapy. AIDS [Internet]. 27 de marzo de 2017 [citado 11 de abril de 2022];31(6):787–95. Disponible en: 10.1097/QAD.0000000000001404

43. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. N Engl J Med [Internet]. 3 de noviembre de 2016 [citado 11 de abril de 2022];375(18):1726–37. Disponible en: 10.1056/nejmoa1511691