

UNOFFICIAL TRANSLATION

This document has been translated from its original language using DeepL Pro (AI translation technology) in order to make more content available to HIV Justice Academy users. We acknowledge the limitations of machine translation and do not guarantee the accuracy of the translated version.

No copyright infringement is intended. If you are the copyright holder of this document and have any concerns, please contact academy@hivjustice.net.

TRADUCTION NON OFFICIELLE

Ce document a été traduit de sa langue d'origine à l'aide de DeepL Pro (une technologie de traduction en ligne basée sur l'intelligence artificielle) pour offrir aux utilisateurs de HIV Justice Academy une plus grande sélection de ressources. Nous sommes conscients des limites de la traduction automatique et ne garantissons donc pas l'exactitude de la traduction.

Aucune violation des droits d'auteur n'est intentionnelle. Si vous êtes le détenteur des droits d'auteur associés à ce document et que sa traduction vous préoccupe, veuillez contacter academy@hivjustice.net.

TRADUCCIÓN NO OFICIAL

Este documento fue traducido de su idioma original usando DeepL Pro (una aplicación web basada en inteligencia artificial) a fin de facilitar la lectura del contenido para los usuarios de la HIV Justice Academy. Reconocemos las limitaciones de las traducciones realizadas a través de este tipo de tecnología y no podemos garantizar la precisión de la versión traducida.

No se pretende infringir los derechos de autor. Si usted es el titular de los derechos de autor de este documento y tiene alguna duda, pónganse en contacto con academy@hivjustice.net.

НЕОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД

Этот документ был переведен с языка оригинала с помощью DeepL Pro (технологии перевода на основе искусственного интеллекта), чтобы обеспечить доступ пользователей Академии правосудия по ВИЧ к большему объему контента. Мы отдаем себе отчет в ограниченных возможностях машинного перевода и не гарантируем точности переведенной версии документа

Мы не имели намерения нарушить чьи-либо авторские права. Если вам принадлежат авторские права на этот документ, и у вас имеются возражения, пожалуйста, напишите нам на адрес academy@hivjustice.net



¿U=U para las madres lactantes y los niños? Lactancia materna por parte de las madres que siguen un tratamiento eficaz para la infección por el VIH en entornos de ingresos altos

Catrina Waite, Nicola Low, Philippe Van de Perre, Fiona Lyons, Mona Loutfy, Karoline Aebi-Popp

Lancet HIV 2018; 5: e531-36

Publicado en línea
27 de junio de 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30098-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30098-5)

Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, Liverpool, UK (C Waite PhD); Infectious Diseases Institute, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda (C Waite); Royal

¿Puede aplicarse a la transmisión del VIH a través de la lactancia materna la campaña Indetectable = Intransmisible (U=U), establecida para la transmisión sexual del VIH? Las directrices de la Sociedad Clínica Europea del Sida y, en cierta medida, las de Estados Unidos, establecen ahora que las madres con VIH que deseen dar el pecho deben recibir apoyo, con un mayor seguimiento clínico y virológico. Este punto de vista resume las pruebas existentes sobre la transmisión del VIH a través de la lactancia, las diferencias en la dinámica del VIH y la carga viral entre la leche materna y el plasma, y los efectos del tratamiento antirretroviral en los bebés. En la actualidad, no existen pruebas suficientes para formular recomendaciones claras sobre la frecuencia necesaria de la vigilancia clínica y virológica de la madre y el lactante en una relación de lactancia o sobre las medidas que deben adoptarse en caso de rebote vírico. Proponemos una hoja de ruta para que la investigación colaborativa proporcione las pruebas que faltan para que las madres que desean amamantar puedan tomar una decisión totalmente informada.

Antecedentes

En octubre de 2017, la Sociedad Europea de SIDA Clínico (EACS) declaró que si "una mujer insiste en la lactancia materna, recomendamos el seguimiento con un mayor control clínico y virológico tanto de la madre como del bebé", en una directriz actualizada.¹ Las directrices de EE.UU. se actualizaron en marzo de 2018 para describir cómo aconsejar y apoyar a las mujeres que toman esta decisión, al tiempo que recomiendan claramente no dar el pecho en general.² Estas recomendaciones reconocen tanto el creciente número de mujeres con VIH que están virológicamente suprimidas con terapia antirretroviral combinada (TAR) y desean amamantar a sus hijos, como el marco de respeto a los derechos humanos.

En todo el mundo, la eficacia de la terapia antirretrovírica combinada durante el embarazo y el parto ha dado lugar a una notable reducción de las tasas de transmisión maternoinfantil del VIH, de modo que la eliminación de esta enfermedad se considera ahora un objetivo realista.³ Desde 2015, las directrices mundiales recomiendan que las mujeres embarazadas con VIH inicien la terapia antirretroviral combinada lo antes posible y que la sigan tomando de por vida.⁴ Se han notificado sistemáticamente tasas de transmisión de madre a hijo inferiores al 1% en países de ingresos altos en los que la mayoría de las madres seropositivas no dan el pecho.⁵⁻⁷

La directriz actualizada de EE.UU. establece que las mujeres "que deseen dar el pecho deben recibir un asesoramiento centrado en el paciente y basado en la evidencia sobre las opciones de alimentación del bebé".² Pero, ¿sabemos lo suficiente para ofrecer este asesoramiento basado en la evidencia? Las personas seropositivas y con supresión virológica en la terapia antirretroviral no pueden transmitir el virus a otras personas por vía sexual. La campaña Undetectable=Untransmittable (U=U), lanzada a www.thelancet.com/hiv Vol 5 Septiembre 2018

principios de 2016,⁸ ha permitido cambiar los consejos de prevención del VIH que se dan a las parejas sexuales serodiferentes. El éxito de U=U para la transmisión sexual plantea la cuestión de su aplicabilidad a otros contextos, como la lactancia materna.

En este punto de vista se abordan las principales cuestiones que deben responderse para producir una

recomendaciones para la lactancia materna con VIH en entornos de altos ingresos.

Las directrices sobre lactancia materna difieren entre las regiones de ingresos altos y bajos

Todas las directrices clínicas de los países de ingresos altos desaconsejan la lactancia materna con el VIH, aunque las actualizaciones recientes reconocen que se debe apoyar a las mujeres que deciden amamantar.^{2,9,10} En los entornos de bajos ingresos, la OMS recomienda la lactancia materna durante al menos 6 meses y continuar hasta los 12 meses o 24 meses.¹¹ Las recomendaciones se

basan en las mismas fuentes de datos, pero el equilibrio entre los beneficios y los perjuicios de la lactancia materna es diferente. En los entornos de bajos ingresos, la morbilidad y la mortalidad por infección en los bebés que reciben leche de fórmula supera los riesgos de transmisión del VIH a través de la leche materna, debido al agua sucia y a la pérdida de protección de los anticuerpos maternos en la leche materna.¹¹

El riesgo de transmisión del VIH a través de la lactancia materna

El riesgo de transmisión del VIH a través de la lactancia materna en los países de ingresos altos sigue sin conocerse porque no son factibles los ensayos aleatorios y controlados de prevención de la transmisión del VIH por vía materna (PTMH) mediante el uso de un TAR combinado. Un meta-análisis de 2017 de seis estudios en entornos de bajos ingresos en los que las madres iniciaron el TAR antes o durante su embarazo más reciente, estimó una tasa de transmisión postnatal del VIH del 1·08% (IC del 95%: 0·32-1·85) a los 6 meses, con tasas más altas de las madres que iniciaron el TAR en las últimas etapas del embarazo.¹² El ensayo Promoting Maternal Infant Survival Everywhere (PROMISE), realizado en el sur de África,¹³ que comparaba la terapia combinada materna con la nevirapina infantil prolongada (hasta 18 meses después del parto o del cese de la lactancia), informó de una tasa de transmisión del VIH del 0·3% (IC del 95%: 0·1-0·8) a los 6 meses y del 0·7% (0·3-1·4) a los 12 meses en el brazo de la terapia materna.¹³

Liverpool University Hospital, Liverpool, Reino Unido (C Waitt); Instituto de Medicina Social y Preventiva, Universidad de Berna, Berna, Suiza (Prof N Low MD); Patogénesis y Control de las Infecciones Crónicas, INSERM, Universidad de Montpellier, Etablissement Français du Sang, CHU Montpellier, Montpellier, Francia (Prof. P Van de Perre MD); Departamento de Medicina Genitourinaria y Enfermedades Infecciosas, St James's Hospital, Dublín, Irlanda (F Lyons MD); Women's College Research Institute, Women's College Hospital, Toronto, ON, Canadá (Prof. M Loutfy MD); Departamento de Medicina, Universidad de Toronto, Toronto, ON, Canadá (Prof. M Loutfy); y Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Berna, Universidad de Berna, Berna, Suiza (K Aebi-Popp MD)

Correspondencia a:

Dra. Catriona Waitt, Departamento de Farmacología Molecular y Clínica, 70 Pembroke Place, Universidad de Liverpool, Liverpool L69 3GF, Reino Unido
cwaitt@liverpool.ac.uk

Es probable que las estimaciones de los países de ingresos bajos y medios sobrestimen el riesgo de transmisión del VIH en los entornos de ingresos altos. En primer lugar, los primeros ensayos incluyeron a mujeres que iniciaron el tratamiento antirretroviral combinado en cualquier momento hasta el tercer trimestre, inclusive, y lo interrumpieron a los 6 meses después del parto.¹⁴⁻¹⁸ Dado el tiempo que se tarda en alcanzar la supresión virológica, no es sorprendente el mayor riesgo de transmisión postnatal de las madres que iniciaron la terapia en el tercer trimestre.^{14,16,17,19} En segundo lugar, la mayoría de los estudios informaron de eventos de transmisión después de la interrupción del tratamiento antirretroviral materno e informaron del cese de la lactancia materna, por lo que los resultados podrían no ser generalizables a las madres que siguen en tratamiento de por vida.

Asociación entre la transmisión y la carga viral del VIH en el plasma materno y en la leche materna

Los niveles elevados de ARN del VIH en el plasma materno y en la leche materna se asocian a un mayor riesgo de transmisión a los lactantes, pero no se ha definido un umbral seguro. Los estudios anteriores que utilizaban ensayos con umbrales de detectabilidad de 1000 copias por mL¹⁵⁻¹⁷ o 40016 copias por mL podrían haber pasado por alto una viremia clínicamente importante.

En el estudio Malawi Breastfeeding, Antiretrovirals and Nutrition (BAN), entre las madres que recibían 28 semanas de tratamiento antirretroviral combinado después del parto, el ARN del VIH detectable en la leche materna se asoció con un aumento de la transmisión (cociente de riesgos 3·8, IC del 95% 1·2-12·1) en un análisis secundario.²⁰ Todas las madres transmisoras tenían al menos una muestra de ARN del VIH en plasma de más de 100 copias por mL, el 73% tenía ARN del VIH detectable en la leche materna de en cualquier momento, y el 53% lo tenía en el momento más cercano a la transmisión.²⁰ Dos madres tenían ARN del VIH detectable en la leche materna con ARN del VIH indetectable en el plasma. En un gran estudio de casos y controles anidado en el Estudio de Transmisión Vertical en KwaZulu Natal, Sudáfrica, la exposición total estimada de la leche materna al ARN del VIH estaba fuertemente asociada con la transmisión postnatal.²¹ La transmisión del VIH durante la lactancia se ha producido a pesar de un ARN del VIH indetectable en la leche materna^{20,22} y se documentó la transmisión postnatal del VIH de una mujer que tenía un ARN del VIH tanto en plasma como en leche materna inferior a 37 copias por mL en el punto de tiempo más cercano a la transmisión.¹⁸ Aunque estos eventos de transmisión podrían representar elevaciones del ARN del VIH entre los intervalos de muestreo o las limitaciones del ensayo, la presencia de ADN del VIH asociado a las células también es una posible explicación.

La cuestión de las células de la leche materna en relación con la MTCT

Tanto el ADN asociado a las células como el ARN libre de células en la leche materna se han asociado a la transmisión del VIH de la madre al niño.^{23,24} Un estudio en el que se comparó el virus infeccioso (en el lactante) con virus caracterizados por sus secuencias de fragmentos *envolventes* C2 a C5 en las partes celular y acelular de la leche materna demostró que, antes de los 9 meses posparto, el VIH-1 se transmite principalmente por células que contienen

El provirus del VIH-1, mientras que el virus libre de células suele estar implicado más tarde. ²⁵ El tejido mamario podría estar sembrado con un linaje de larga duración de células T en reposo que se infectan de forma latente. ²⁶ Se observó una disminución del ARN del VIH, pero no del ADN del VIH, en la leche materna con la terapia antirretroviral combinada, a pesar de que las madres habían estado en tratamiento durante una media de 98 días; ²⁷ esto podría no informar directamente de la situación en la que una mujer ha estado en tratamiento supresivo a largo plazo.

Punto de vista

Van de Perre y sus colegas sugieren que la transmisión postnatal de una madre que recibe una terapia combinada supresora puede ser el resultado de la transmisión viral asociada a las células, debido a varias diferencias entre las células de la sangre y las de la leche materna. ²⁸ Las células inmunitarias de la leche materna se activan con frecuencia y expresan marcadores de referencia que señalan su origen mucoso (intestino materno, mucosa respiratoria). ²⁹ Los linfocitos T CD4 positivos infectados por el VIH en estado latente albergan el ADN proviral del VIH-1. Estas células tienen una vida media de unos 44 meses, ³⁰ no se ven afectadas por los regímenes de tratamiento actuales, ³⁰ y constituyen un reservorio inducible de células productoras de VIH, que pueden transcribir el ADN del VIH generando partículas virales infecciosas. ³¹ Las células CD4 activadas que secretan espontáneamente el antígeno del VIH-1, detectadas mediante el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISPOT), se encuentran tanto en la leche materna como en la sangre, independientemente del tratamiento. ³² Incluso cuando los niveles de ADN del VIH son similares entre la sangre y la leche materna, la activación policlonal dio lugar a un número diez veces mayor de células secretoras de antígeno del VIH en la leche materna que en la sangre, lo que hace que las células CD4 de la leche materna sean 17 veces más eficaces que sus homólogas de la sangre en la producción de antígenos del VIH. ³³

Además, la leche materna contiene otros tipos de células susceptibles a la infección por el VIH, como macrófagos, células dendríticas y células T progenitoras CD4 positivas, que también podrían estar implicadas en la transmisión. ²⁸ La transferencia y el anidamiento persistente de las células maternas en los tejidos del lactante (microquimerismo materno) que implica a las células de la leche materna se ha descrito en muchas especies de mamíferos y se ha sugerido en los seres humanos. ³⁴

El papel de la mastitis es incierto. La activación de las células de la leche materna y la filtración del VIH del plasma a la mama podrían favorecer la eliminación del VIH, ³⁵ y los datos de la época anterior a la TAR indican un mayor riesgo de transmisión del VIH en esta situación. ³⁶ La reactivación de infecciones virales latentes como el citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr en la leche materna podría favorecer de forma similar y sinérgica la eliminación del VIH. ³⁷ No hay datos sobre los efectos de la mastitis en el ARN del VIH en la leche materna o en el ADN del VIH asociado a las células entre las mujeres que reciben tratamiento antirretroviral combinado y que han suprimido el ARN del VIH en plasma.

¿Qué ocurre con la exposición a los fármacos de los bebés amamantados?

Las dos principales preocupaciones sobre la exposición transmamaria a la terapia antirretroviral materna son el desarrollo de resistencia al VIH en los bebés en caso de que se produzca la transmisión, y los efectos tóxicos de la exposición a dosis bajas de fármacos a largo plazo. Casi todos los datos sobre la exposición de los lactantes a los fármacos proceden de poblaciones de ingresos bajos y medios.

países. Los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna reciben hasta un 10% de la dosis infantil ajustada al peso de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos, mientras que la transferencia de los inhibidores de la proteasa al lactante es baja.³⁸ Las diferencias genéticas, como los polimorfismos del CYP2B6 en el caso del efavirenz, dan lugar a una mayor exposición del lactante al fármaco durante el embarazo y la lactancia.³⁹ Los datos de los pacientes individuales de indican la transferencia de dolutegravir al bebé amamantado,⁴⁰ con estudios en curso que exploran esta cuestión (DOLPHIN-1, NCT02245022). La reducción del aclaramiento de dolutegravir en el lactante está probablemente relacionada con el metabolismo inmaduro de los neonatos.⁴¹ Todavía no existen datos farmacocinéticos de la leche materna para fármacos como tenofovir alafenamida, que se utilizan cada vez más en los países de ingresos altos. La ingestión por parte del lactante de bajas concentraciones de TAR a través de la leche materna puede promover la aparición de mutantes resistentes a los fármacos en el lactante. Dos grandes estudios de PTMH mostraron que los lactantes que adquirieron el VIH durante la lactancia a pesar de la terapia combinada materna tenían altas tasas de resistencia a los fármacos de varias clases, con la demostración de patrones de resistencia diferentes a los observados en sus madres.^{42,43}

La farmacovigilancia de la exposición de los lactantes a los fármacos a través de la lactancia materna es deficiente, con una infranotificación de las reacciones adversas a los fármacos y una probable inclinación hacia los acontecimientos más graves.⁴⁴ Aunque el Registro de Embarazos Antirretrovirales está bien establecido, no existe un sistema paralelo para recoger datos relacionados con los resultados clínicos, el crecimiento y el desarrollo de los bebés amamantados. Además, no se han establecido los métodos clínicos necesarios para registrar los efectos tóxicos sutiles junto con la atención clínica. Pocos ensayos de gran envergadura sobre PTMH en países de bajos ingresos informaron sobre los datos de seguridad de los lactantes. El estudio PROMISE describió tasas similares de acontecimientos adversos de grado 3 o más entre los lactantes que recibieron un tratamiento prolongado con nevirapina (18 meses o hasta el cese de la lactancia materna) en comparación con los que tuvieron una exposición transmamaria a la terapia antirretroviral combinada de la madre.¹³

¿Cuál es la profilaxis infantil óptima?

Dada la incertidumbre sobre el riesgo absoluto de transmisión del VIH a los bebés amamantados, la profilaxis podría ser una opción, sobre todo como estrategia de rescate en caso de que la madre tenga un rebote viral. Las directrices de la EACS no hacen referencia a la profilaxis del lactante.¹ En consonancia con la mayoría de las directrices europeas,⁴⁵ las directrices de www.thelancet.com/hiv Vol 5 Septiembre 2018

la Asociación Británica del VIH recomiendan la monoterapia con nevirapina durante 4 semanas en los lactantes cuyas madres tienen un ARN del VIH en plasma inferior a 50 copias por mL; se considera que el tratamiento antirretroviral combinado con la madre proporciona una profilaxis suficiente para los lactantes de madres virológicamente suprimidas.¹⁰ Las directrices nacionales suizas no recomiendan la profilaxis postexposición del lactante en madres con ARN del VIH indetectable en el momento del parto.⁴⁶ Las directrices estadounidenses recomiendan al menos 6 semanas de zidovudina o nevirapina para lactantes, o ambas.² Una revisión sistemática de las pruebas que apoyan la

régimen profiláctico infantil óptimo en lactantes de alto riesgo incluyó datos europeos.

Punto de vista
Sin embargo, el alto riesgo incluía situaciones en las que una mujer embarazada nunca había recibido TAR, había recibido un TAR insuficiente o tenía una carga viral detectable alrededor del momento del parto, pero no mencionaba la lactancia materna como factor de riesgo.⁴⁸ A partir de estos datos, las madres con supresión virológica que deciden dar el pecho no se considerarían de alto riesgo.

Adherencia al tratamiento antirretroviral después del parto y supresión virológica

La adherencia al tratamiento antirretroviral combinado en el periodo posparto puede ser más difícil de lo que prevén la madre o el proveedor de atención sanitaria. En una revisión sistemática de 51 estudios en los que participaron 20.153 mujeres embarazadas con VIH de Kenia, Sudáfrica, EE.UU. y Zambia, el 76% tenía una adherencia adecuada (definida como >80%) antes del parto, pero sólo el 53% después del mismo.⁴⁹ Varios estudios realizados en países de ingresos altos indican que la adherencia entre las mujeres después del parto es difícil. El UK Collaborative HIV Cohort comparó los datos de 623 mujeres parturientas con 1225 mujeres que no dieron a luz entre 2006 y 2011. El 10-7% de las mujeres post-parto tuvieron rebote viral (ARN del VIH >200 copias por mL), en comparación con el 7-4% de los controles.⁵⁰ Entre las 363 mujeres diagnosticadas de VIH y que iniciaron la terapia antirretroviral durante el embarazo reciente, el 27% tenía resultados que sugerían un rebote viral en los 6 meses posteriores al parto.⁵⁰ El estudio suizo de cohorte sobre el VIH descubrió que el 12% de las 695 mujeres se perdieron en el seguimiento durante el primer año después del parto.⁵¹ En los EE.UU., una cohorte retrospectiva descubrió que sólo el 39% de las 695 madres seguían recibiendo atención y el 31% estaban suprimidas virológicamente al año

¿Qué control virológico deben recibir las mujeres que amamantan y que reciben tratamiento antirretroviral combinado?

No existen datos específicos que orienten sobre la frecuencia requerida para el aumento de la monitorización ^{virológica}1, sobre si la carga viral debe monitorizarse sólo en el plasma o también en la leche materna, o sobre las medidas que deben tomarse en caso de un resultado inesperado. La Asociación Británica del VIH recomienda la realización de pruebas mensuales tanto a la madre como al bebé si se produce la lactancia, con una calificación de 1C (una recomendación fuerte, pero en la que algunas de las pruebas de apoyo son de baja calidad).¹⁰ Las directrices suizas sugieren que se realicen pruebas a la madre cada mes (durante 6 meses) y al niño después de 1 mes y después de 6 meses, dependiendo del tiempo que haya sido amamantado, hasta el destete.⁴⁶ Las directrices estadounidenses recomiendan realizar la carga viral materna 1 ó 2 veces al mes, y consultar a un experto en caso de viremia detectable.²

Las futuras directrices deberían considerar si un mayor contacto con los proveedores de atención sanitaria para el seguimiento podría mejorar las relaciones entre paciente y médico y la adherencia, o podría sobrecargar a la mujer posparto. La investigación cualitativa podría informar sobre los mejores modelos de atención.

	Lo que se sabe investigación	Prioridades de
¿Cuál es el significado de ¿virus asociado a la célula?	Puede estar asociado a transmisiones en mujeres con o sin VL suprimida	¿Sigue siendo así para las mujeres en ¿Arreglamentación a largo plazo? ¿Influyen los nuevos fármacos en el virus asociado a las células?
¿Cuál es el verdadero índice de transmisión? ¿Es realmente cero?	Las tasas son muy bajas en el contexto de un tratamiento antirretroviral supresivo, y la mayoría de las transmisiones pueden explicarse por un virus detectable o una mala adherencia.	Establecimiento de un registro de parejas madre-hijo para captar cualquier transmisión
¿Cuál es la farmacocinética de los nuevos antirretrovirales en parejas de madres y bebés?	Existen datos en torno a los NNRTI, los NRTI y los antiguos IP, con datos emergentes sobre dolutegravir	Escaso muestreo farmacocinético de parejas madre-lactante en Europa cuando la madre ha elegido la lactancia materna
¿Cómo controlamos las toxicidades de los bebés?	Existen pocos datos sobre la exposición de la lactancia materna a los nuevos tratamientos antirretrovirales	Establecimiento de un registro vinculado a la atención clínica para el seguimiento a largo plazo de los lactantes expuestos
¿Hay regímenes más adecuados para su uso en la lactancia?	Casi todos los datos existen para regímenes de un NNRTI + 2 NRTI en entornos de bajos recursos	Seguimiento clínico y farmacocinético entre parejas madre-lactante con regímenes individualizados
¿Cuál es la frecuencia óptima del control virológico?	No existe una base de pruebas para elaborar una directriz	Establecimiento de una cohorte para describir la experiencia
¿Qué medidas hay que tomar en caso de viremia detectable?	No existe una base de pruebas para elaborar una directriz	Datos de cohortes que correlacionan los rebotes virales con los eventos adversos. Investigación cualitativa sobre las actitudes maternas y la práctica si se aconseja el destete brusco.
¿Qué importancia tiene la mastitis clínica o subclínica?	En la época anterior a la TAR, la mastitis se asoció con un aumento del ARN del VIH en la leche materna y con el riesgo de transmisión de madre a hijo.	Evaluación de la mastitis subclínica y de la infección por el VIH en la leche materna entre las madres lactantes que reciben tratamiento antirretroviral
¿Debe administrarse la profilaxis infantil durante la lactancia? Si es así, ¿cuál es el régimen óptimo y la duración?	Las pruebas existentes proceden en gran medida del África subsahariana	Definición de la profilaxis óptima para el niño amamantado cuya madre tiene un VL de VIH en plasma de <50 copias por mL. Definir la profilaxis infantil óptima que debe administrarse en caso de ARN del VIH materno detectable
¿Qué apoyo clínico o psicosocial podría beneficiar a estas madres?	Los trabajos cualitativos existentes sobre El consumo y la adherencia al tratamiento antirretroviral postnatal proviene de los países de ingresos bajos y medios.	¿Existen diferentes subpoblaciones de mujeres que desean amamantar y que requieren diferentes modelos de atención? Investigación cualitativa entre las madres que deciden dar el pecho en entornos con buenos recursos

La lactancia materna por otras razones médicas es necesaria.⁵⁴ Dado que la adherencia a la terapia combinada es crucial, los seropositivos las mujeres necesitan un apoyo emocional y social continuado. Las pruebas anecdóticas sugieren que las mujeres pueden sentirse presionadas para informar a los médicos de que ya no están amamantando, cuando no es el caso. La mayoría de los estudios indican que la transmisión de madre a hijo se produjo en mujeres que declararon haber dejado de amamantar¹², lo que sugiere que se trata de un fenómeno real.

Prioridades de investigación

Nuestra síntesis de las cuestiones más destacadas muestra que existen importantes lagunas en la base de pruebas necesarias para definir el seguimiento clínico y virológico óptimo de una mujer seropositiva que amamanta a su hijo en un entorno con buenos recursos. Los principios podrían ser relevantes para los entornos de bajos ingresos a medida que mejora el acceso a los recursos.

Si las mujeres con VIH desean amamantar, tanto los médicos como las pacientes necesitan información precisa y actualizada sobre los riesgos y beneficios para poder tomar una decisión informada. Se necesita información detallada sobre las pruebas adicionales necesarias y su frecuencia para las parejas madre-hijo que amamantan. En caso de que se produzca un rebote vírico, deben quedar claras las afirmaciones sobre la necesidad de interrumpir la lactancia materna, junto con consejos sobre cómo apoyar a la madre en este proceso, o cómo elegir la profilaxis óptima previa o posterior a la exposición para el lactante. Nuevos estudios de investigación podrían ayudar a comprender las motivaciones para la lactancia materna y las cuestiones relacionadas con la adherencia a la terapia antirretroviral combinada, lo que podría servir de apoyo a las diversas poblaciones de mujeres con infección por el VIH. Esto incluye a las mujeres que han emigrado de países de bajos ingresos para las que la lactancia es la primera opción, y a las nacidas en países de altos ingresos que desean amamantar y están muy motivadas para cumplir el tratamiento.

No hay pruebas suficientes para afirmar con certeza que U=U en el contexto de la lactancia materna. Para abordar las lagunas

rescate en situaciones en las que una madre lactante tiene ARN del VIH detectable en plasma o leche materna. El juicio clínico podría sugerir el cese inmediato de la exposición a la leche materna y la profilaxis antirretroviral del lactante como profilaxis previa o posterior a

VL=carga viral. ART= terapia antirretroviral. ITINN= inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. ITRN=inhibidor de la transcriptasa inversa análogo a los nucleósidos. IP=inhibidor de la proteasa. Transmisión de madre a hijo. PIBM=países de renta baja y media.

Tabla: Preguntas sin respuesta y prioridades de investigación

¿Cuándo y cómo interrumpir la lactancia en caso de rebote virológico?

No hay datos firmes que definan una estrategia de

Punto de vista

la exposición.⁵³ Sin embargo, la interrupción brusca de la lactancia materna es difícil y el tejido mamario sigue siendo parcialmente funcional durante un largo periodo, lo que podría llevar a una lactancia intermitente en contra del consejo médico. Se recomienda el apoyo profesional de un experto en lactancia cuando el cese de

en la evidencia específica aplicable a la orientación clínica en los países de altos ingresos, proponemos un Grupo de Expertos en Red para intercambiar conocimientos basados en casos en tiempo real. Las pruebas anecdóticas sugieren que es probable que cada centro clínico tenga sólo unas pocas pacientes que decidan amamantar mientras reciben una terapia combinada supresora, por lo que será necesaria la colaboración multicéntrica y los protocolos de investigación compartidos para maximizar los conocimientos adquiridos.

Las redes existentes, como la Red Europea Pediátrica para el Tratamiento del Sida y las Mujeres contra los Virus en Europa, dentro de la EACS, y la Red Norteamericana de Clínicos del VIH Perinatal, que está conectada a través del HIVE55 ReproID HIV Listserv, podrían proporcionar el apoyo logístico para una colaboración en la que deberían participar los grupos de pacientes. En un primer nivel, se trataría de una simple documentación de datos sobre las parejas madre-hijo, incluyendo el país de origen, el momento y el tipo de

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realizaron búsquedas en PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos) de artículos publicados entre octubre de 2017 y abril de 2018. Se utilizaron los términos de búsqueda "HIV transmission OR mother to child transmission AND breastfeeding", y "antiretroviral AND breast milk". Se seleccionaron las publicaciones que parecían relevantes y se complementaron con las referencias que se citaban en los trabajos identificados.

Todos los artículos identificados estaban en inglés.

La terapia antirretroviral combinada de la madre, la carga viral en el momento del parto y en los momentos posteriores (posiblemente mensuales), y el estado final del VIH del bebé tras el cese de la lactancia.

Existen preguntas clave sin respuesta y prioridades de investigación (tabla). Junto a estos esfuerzos, los colaboradores deberían desarrollar protocolos para estudios farmacocinéticos, virológicos y de farmacovigilancia, así como investigaciones de ciencias sociales que incluyan la evaluación de la calidad de vida materna. Sobre todo, una coalición de investigadores y madres con VIH generaría la investigación que permitiera un consenso de la mejor información disponible para los clínicos y las madres sobre la prevención de la transmisión del VIH a través de la lactancia.

Colaboradores

CW y KA-P fueron los responsables del concepto inicial del artículo, las búsquedas bibliográficas, la interpretación de los datos y la redacción. NL, FL y ML fueron responsables de la aportación crítica en la selección e interpretación del material revisado y la síntesis de las conclusiones presentadas.

PvDP ha contribuido de forma importante a las secciones relacionadas con los virus asociados a las células, y ha realizado aportaciones críticas en todo el proceso.

Declaración de intereses

ML ha recibido financiación para investigación, viajes y presentaciones de Gilead Science, ViiV Healthcare y Merck Frosst Canada. Todos los demás autores declaran no tener intereses contrapuestos.

Agradecimientos

CW está financiado por una beca Wellcome de formación postdoctoral para clínicos WT104422MA. Agradecemos a Claire Thorne la revisión crítica del manuscrito.

Referencias

- 1 EACS. Directrices versión 9.0. Londres: Sociedad Clínica Europea del SIDA (EACS), 2017.
- 2 AIDSinfo. Panel sobre el tratamiento de mujeres embarazadas con infección por el VIH y la prevención de la transmisión perinatal. Recomendaciones para el uso de medicamentos antirretrovirales en la transmisión en los Estados Unidos. 2018. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/0> (consultado el 12 de abril de 2018).
- 3 OMS. Orientación mundial sobre los criterios y procesos de validación: eliminación de la transmisión maternoinfantil (EMTCT) del VIH y la sífilis. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2014.
- 4 OMS. Directrices consolidadas sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH: novedades. Informe de política. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2015.
- 5 Grignolo S, Agnello R, Gerbaldo D, et al. Pregnancy and neonatal outcomes among a cohort of HIV-infected women in a large Italian teaching hospital: a 30-year retrospective study.

Epidemiol Infect 2017; **145**: 1658-69.

- 6 Jiménez de Ory S, González-Tomé MI, Fortuny C, et al. Nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la Cohorte Española de VIH pediátrico (CoRISpe) desde 2004 hasta 2013. *Medicine (Baltimore)* 2017; **96**: e7858.
- 7 Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Inicio más temprano de la terapia antirretroviral y mayor disminución de las tasas de transmisión del VIH de madre a hijo, 2000-2011. *AIDS* 2014; **28**: 1049-57.

8 The Lancet HIV. U=U despegando en 2017. *Lancet HIV* 2017; **4**: e475.

9 EACS. EACS Clinical Guidelines Version 8.2. Londres: Sociedad Europea del SIDA, 2017.

Punto de vista

10 UNAIDS. Directrices de la Asociación Británica del VIH para el manejo de la infección por VIH en mujeres embarazadas 2018: Consultation draft, 2018. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Pregnancy/2018/BHIVA-Pregnancy-guidelines-consultation-draft-final.pdf> (consultado el 6 de junio de 2018).

11 OMS. Directrices. Actualizaciones sobre el VIH y la alimentación del lactante: la duración de la lactancia materna y el apoyo de los servicios de salud para mejorar las prácticas de alimentación entre las madres que viven con el VIH. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2016.

12 Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc* 2017; **20**: 21251.

13 Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, et al. Prevención de la transmisión del VIH-1 a través de la lactancia materna: eficacia y seguridad de la terapia antirretroviral materna frente a la profilaxis con nevirapina infantil para la duración de la lactancia en mujeres infectadas por el VIH-1 con un alto recuento de células CD4 (IMPAACT PROMISE): un ensayo clínico aleatorizado y abierto. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; **77**: 383-92.

14 Kilewo C, Karlsson K, Ngarina M, et al. Prevención de transmisión materno-infantil del VIH-1 a través de la lactancia materna mediante el tratamiento de las madres con terapia antirretroviral triple en Dar es Salaam, Tanzania: el estudio Mitra Plus. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; **52**: 406-16.

15 Ngoma MS, Misir A, Mutale W, et al. Eficacia de la recomendación de la OMS de continuar con la lactancia materna y la terapia antirretroviral materna para la prevención de la transmisión perinatal y postnatal del VIH en Zambia. *J Int AIDS Soc* 2015; **18**: 19352.

16 Thomas TK, Masaba R, Borkowf CB, et al. Profilaxis antirretroviral triple para prevenir la transmisión del VIH de madre a hijo a través de la lactancia materna - Estudio de lactancia materna de Kisumu, Kenia: un ensayo clínico. *PLoS Med* 2011; **8**: e1001015.

17 Álvarez-Uría G, Midde M, Pakam R, Bachu L, Naik PK. Efecto de la alimentación con fórmula y la lactancia materna en el crecimiento infantil, la mortalidad infantil y la transmisión del VIH en los niños nacidos de mujeres embarazadas infectadas por el VIH que recibieron terapia antirretroviral triple en un entorno de recursos limitados: datos de un estudio de cohortes de VIH en la India. *ISRN Pediatr* 2012; **2012**: 763591.

18 Giuliano M, Andreotti M, Liotta G, et al. Terapia antirretroviral materna para la prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo en Malawi: resultados maternos e infantiles dos años después del parto. *PLoS One* 2013; **8**: e68950.

19 Sagay AS, Ebonyi AO, Meloni ST, et al. Resultados de la transmisión de madre a hijo de los bebés expuestos al VIH seguidos en Jos North-Central Nigeria. *Curr HIV Res* 2015; **13**: 193-200.

20 Davis NL, Miller WC, Hudgens MG, et al. Maternal and breastmilk viral load: impacts of adherence on peripartum HIV infections averted-the breastfeeding, antiretrovirals, and nutrition study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; **73**: 572-80.

21 Neveu D, Viljoen J, Bland RM, et al. La exposición acumulada al VIH libre de células en la leche materna, más que el patrón de alimentación per se, identifica a los bebés infectados postnatalmente. *Clin Infect Dis* 2011; **52**: 819-25.

22 Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, et al. Regímenes antirretrovirales en el embarazo y la lactancia en Botsuana. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2282-94.

23 Ndirangu J, Viljoen J, Bland RM, et al. La tecnología libre de células (ARN) y (ADN) del VIH-1 y la transmisión postnatal a través de la lactancia materna. *PLoS One* 2012; **7**: e51493.

24 Van de Perre P, Simonon A, Hitimana DG, et al. Propiedades antiinfecciosas de la leche materna de mujeres infectadas por el VIH-1. *Lancet* 1993; **341**: 914-18.

25 Koulinska IN, Villamor E, Chaplin B, et al. Transmisión del VIH-1 libre de células y asociado a células a través de la lactancia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **41**: 93-99.

26 Danaviah S, de Oliveira T, Bland R, et al. Evidencia de virus fundador de larga duración en la transmisión del VIH de madre a hijo. *PLoS One* 2015; **10**: e0120389.

27 Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S, et al. La terapia antirretroviral altamente activa iniciada durante el embarazo o el posparto suprime el ARN del VIH-1, pero no el ADN, en la leche materna. *J Infect Dis* 2005; **192**: 713-19.

- 28 Van de Perre P, Rubbo PA, Viljoen J, et al. Reservorios de VIH-1 en la leche materna y desafíos para la eliminación de la transmisión del VIH-1 durante la lactancia. *Sci Transl Med* 2012; **4**: 143sr3.
- 29 Kourtis AP, Ihegbu CC, Theiler R, et al. *J Infect Dis* 2007; **195**: 965-72.
- 30 Finzi D, Blankson J, Siliciano JD, et al. La infección latente de las células T CD4+ proporciona un mecanismo para la persistencia del VIH-1 a lo largo de la vida, incluso en pacientes que reciben una terapia combinada eficaz. *Nat Med* 1999; **5**: 512-17.
- 31 Rong L, Perelson AS. La división asimétrica de las células activadas infectadas de forma latente puede explicar la cinética de decaimiento del reservorio latente del VIH-1 y las intermitencias virales. *Math Biosci* 2009; **217**: 77-87.
- 32 Valea D, Tuaille E, Al Tabaa Y, et al. Células T CD4+ productoras espontáneas del virus de la inmunodeficiencia humana tipo I en la leche materna de mujeres con o sin antirretrovirales. *Retrovirology* 2011; **8**: 34.
- 33 Becquart P, Petitjean G, Tabaa YA, et al. Detección de un gran reservorio de células T capaz de replicar el VIH-1 activamente en la leche materna. *AIDS* 2006; **20**: 1453-55.
- 34 Moles JP, Tuaille E, Kankasa C, et al. Microquimerismo materno relacionado con la lactancia. *Nat Rev Immunol* 2017; **17**: 729-31.
- 35 Semrau K, Kuhn L, Brooks DR, et al. Dinámica del ARN del VIH-1 en la leche materna con mastitis o absceso unilateral. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; **62**: 348-55.
- 36 Lunney KM, Iliff P, Mutasa K, et al. Asociaciones entre la carga viral de la leche materna, la mastitis, la lactancia materna exclusiva y la transmisión postnatal del VIH. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 762-69.
- 37 Viljoen J, Tuaille E, Nagot N, et al. La eliminación del citomegalovirus, y posiblemente del virus de Epstein-Barr, en la leche materna se asocia con Transmisión del VIH-1 por la lactancia materna. *AIDS* 2015; **29**: 145-53.
- 38 Waitt CJ, Garner P, Bonnett LJ, Khoo SH, Else LJ. ¿Tiene importancia cuantitativa la exposición del lactante a los fármacos antirretrovirales durante la lactancia? Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios farmacocinéticos. *J Antimicrob Chemother* 2015; **70**: 1928-41.
- 39 Olagunju A, Bolaji O, Amara A, et al. Farmacocinética de efavirenz en la leche materna y exposición de los bebés amamantados en subgrupos genéticamente definidos de parejas madre-hijo: un estudio observacional. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: 453-63.
- 40 Kobbe R, Schalkwijk S, Dunay G, et al. Dolutegravir en la leche materna y el plasma materno e infantil durante la lactancia. *AIDS* 2016; **30**: 2731-33.
- 41 Mulligan N, Best BM, Wang J, et al. Farmacocinética de dolutegravir en mujeres embarazadas y posparto que viven con el VIH. *AIDS* 2018; **32**: 729-37.
- 42 Fogel JM, Mwatha A, Richardson P, et al. Impacto de los regímenes antirretrovirales maternos e infantiles en la resistencia a los medicamentos en Lactantes infectados por el VIH en periodo de lactancia. *Pediatr Infect Dis J* 2013; **32**: e164-69.
- 43 Zeh C, Weidle PJ, Nafisa L, et al. Emergencia de la resistencia a los fármacos del VIH-1 entre los lactantes nacidos de madres infectadas por el VIH durante un ensayo de un solo brazo de profilaxis antirretroviral triple para la prevención de la transmisión de madre a hijo: un análisis secundario. *PLoS Med* 2011; **8**: e1000430.
- 44 Hawcutt DB, Russell NJ, Maqsood H, et al. Notificaciones de reacciones adversas espontáneas a medicamentos para neonatos y lactantes en el Reino Unido 2001-2010: análisis de contenido y utilidad. *Br J Clin Pharmacol* 2016; **82**: 1601-12.
- 45 Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, et al. Directrices nacionales para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH en Europa: ¿en qué difieren los países? *Eur J Public Health* 2013; **23**: 1053-58.
- 46 Oficina Federal de Salud Pública (BAG). Recomendaciones de la Comisión Europea de Salud Sexual (EKSG) para la prevención de la transmisión del VIH de la madre al niño. *Boletín BAG* (Berná), 25 de enero de 2016; **4**: 80-81.
- 47 Beste S, Essajee S, Siberry G, et al. Optimal anti-retroviral prophylaxis in infants at high-risk of acquiring human immunodeficiency virus: a systematic review. *Pediatr Infect Dis J* 2017; publicado en línea el 18 de julio. DOI:10.1097/INF.0000000000001700.
- 48 Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, et al. Uso de la profilaxis neonatal combinada para la prevención de la transmisión materno-infantil de la infección por VIH en lactantes europeos de alto riesgo. *AIDS* 2013; **27**: 991-1000.
- 49 Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, et al. Adherencia a la terapia antirretroviral durante y después del embarazo en países de bajos, medianos y altos ingresos: una revisión sistemática y meta-análisis. *AIDS* 2012; **26**: 2039-52.
- 50 Huntington S, Thorne C, Newell ML, et al. El riesgo de rebote viral en el año después del parto en las mujeres que permanecen en la terapia antirretroviral. *AIDS* 2015; **29**: 2269-78.
- 51 Aebi-Popp K, Kouyou R, Bertisch B, et al. Pérdida de seguimiento de las mujeres infectadas por el VIH después del parto: el Estudio de Cohorte del VIH de Suiza y el Estudio de Cohorte del VIH de la Madre y el Niño de Suiza. *J Int AIDS Soc* 2014; **17** (suppl 3): 19535.
- 52 Adams JW, Brady KA, Michael YL, Yehia BR, Momplaisir FM. Compromiso posparto en la atención del VIH: un importante predictor de la retención a largo plazo en la atención y la supresión viral. *Clin Infect Dis* 2015; **61**: 1880-87.
- 53 Nagot N, Kankasa C, Tumwine JK, et al. Profilaxis prolongada previa a la exposición con lopinavir-ritonavir frente a lamivudina para prevenir la transmisión del VIH-1 a través de la lactancia materna hasta las 50 semanas en los bebés en África (ANRS 12174): un ensayo controlado aleatorio. *Lancet* 2016; **387**: 566-73.
- 54 EUNUTNET. Infant and young children feeding: standard recommendations for the European Union, 2006. https://www.richtigessenvonanfangan.at/fileadmin/Redakteure_REVAN/user_upload/EUNUTNET_Infant_and_young_child_feeding.pdf (consultado el 6 de junio de 2018).
- 55 UCSF. Recursos para proveedores perinatales. 2018. <https://hiveonline.org/perinatal-providers/> (consultado el 25 de abril de 2018).

2018 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.