

PROTOCOLO

INFECCIÓN POR VIH Y GESTACIÓN

Unidad de Infecciones Perinatales. Servicio de Medicina Materno-Fetal
Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic de Barcelona

1. INTRODUCCIÓN:

La prevalencia de VIH en madres de recién nacidos se estima entre el 1,6-1,9‰.

La transmisión vertical (TV) del VIH, en ausencia de terapia y profilaxis materna se produce en un 14-25% de los casos en países desarrollados. La TV se puede producir intraútero (25-40% de los casos) o intraparto (60-75% de los casos). La lactancia materna aumenta el riesgo en un 16% en casos de infección establecida y en un 29% en casos de primoinfección.

La utilización de los nuevos tratamientos antirretrovirales de gran efectividad (HAART) y las diferentes medidas preventivas (cesárea electiva en casos seleccionados, lactancia artificial, profilaxis intraparto, tratamiento del recién nacido...) consiguen alcanzar tasas de TV inferiores al 2%.

Sin embargo, la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral (ARV) se asocian a complicaciones gineco-obstétricas como: infecciones de transmisión sexual, subfertilidad, aborto, parto prematuro, rotura prematura de membranas, preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino (CIR) y muerte fetal intraútero.

El manejo de la gestante infectada por el VIH se basará en la estabilización de la enfermedad (tratamiento ARV), en la prevención de la transmisión materno-fetal (tratamiento ARV, lactancia artificial, cesarea electiva en casos seleccionados) y en la prevención de complicaciones obstétricas frecuentes en estas pacientes.

2. CRIBADO INFECCIÓN VIH DURANTE LA GESTACIÓN.

La aplicación de medidas preventivas de transmisión vertical de la infección por VIH sólo será posible si se identifica precozmente a la gestante infectada. El diagnóstico de infección por VIH resultará útil incluso en el posparto inmediato para poder administrar profilaxis ARV al recién nacido.

2.1. Diagnóstico de la gestante infectada por el VIH:

- Debe realizarse a toda gestante la serología VIH en la primera visita, tras ofrecerle una información adecuada al respecto (consentimiento informado oral). Este primer paso es básico para poder ser eficaces en la disminución de la TV.

Se deberá confirmar la infección antes de informar a la gestante.

- Se repetirá la serología VIH durante el tercer trimestre de embarazo, a todas las gestantes, con el fin de identificar las seroconversiones.
- A las gestantes con conductas de riesgo, se les realizará una serología VIH trimestralmente.
- En parejas serodiscordantes con uso irregular de preservativo se realizará una serología urgente de VIH en el momento del parto, para descartar primoinfecciones periparto.

2.2. Diagnóstico VIH durante el parto/posparto inmediato:

Se ofrecerá la realización de una serología de VIH (test rápido o ELISA inmediato, según disponibilidad) a toda gestante que llegue en trabajo de parto o en el posparto inmediato, sin una serología de VIH previa durante el transcurso de la gestación.

Dado que en nuestro centro se dispone de test ELISA inmediato, el uso de test rápido en Sede Maternitat (resultado disponible en 30 minutos) queda restringido exclusivamente a gestantes sin ningún control previo que acudan en trabajo de parto avanzado, con previsión de parto en < 2 horas.

Los test rápidos deben confirmarse posteriormente por una determinación de ELISA y Western-blot.

Ante un test positivo intraparto se actuará con la mayor celeridad posible, para disminuir el riesgo de TV: Administración de antirretrovirales intraparto y cesárea electiva (ver apartado 5.3)

Una vez producido el parto se completará la evaluación diagnóstica de la paciente, se programarán los controles médicos posteriores y se proporcionará apoyo psicosocial.

2.3. Información adecuada a la gestante

Toda gestante infectada por el VIH debe ser informada sobre la eficacia de las medidas preventivas de la TV. La embarazada debe conocer tanto los aspectos beneficiosos del tratamiento (reducción de la carga viral y por consiguiente del riesgo de TV) como las posibles repercusiones sobre el embarazo y, a largo plazo, sobre el recién nacido. Debe ser informada sobre la posible toxicidad materna o fetal del tratamiento HAART así como de las posibles complicaciones obstétricas, principalmente la prematuridad, preeclampsia, CIR o muerte fetal.

Tras el asesoramiento adecuado, deberá respetarse la decisión de la mujer de seguir o no con el embarazo. En nuestro país, por el momento, las pacientes infectadas por el VIH que lo deseen, pueden solicitar una interrupción legal del embarazo antes de las 22 semanas de gestación acogiéndose al supuesto de grave enfermedad materna en casos de enfermedad materna avanzada o bien por riesgo de grave afectación fetal. Aun así, se trata de un hecho controvertido dado el bajo riesgo de infección fetal con las medidas actuales de prevención.

Debe informarse también sobre las medidas de prevención para evitar la transmisión horizontal y aconsejarse su uso. Debe recomendarse el estudio serológico a la/las parejas sexuales de la paciente en su CAP de referencia.

3. MANEJO DE LA GESTACIÓN EN LA MUJER INFECTADA POR EL VIH

Las gestantes infectadas por el VIH deberán ser atendidas durante el embarazo, parto y posparto por un equipo multidisciplinario: obstetra, infectólogo o especialista en medicina interna, pediatra...

3.1. Control gestacional

3.1.1. Historia clínica:

- Fecha de diagnóstico, motivo de diagnóstico y mecanismo de transmisión. Si procede, historia de consumo de tóxicos, anterior o actual así como evaluación de necesidad de soporte social o psiquiátrico, especialmente si existe consumo de tóxicos. Derivación a los profesionales correspondientes si procede.
- Evaluación clínica: estadiaje clínico. Antecedente de infecciones oportunistas (ANEXO 1)
- Historia de uso de ARV, anterior y actual (estudio de resistencias, antecedentes de toxicidad por ARV). En gestantes no controladas en HCP, se solicitará un informe de su infectólogo de referencia (ANEXO 2)

3.1.2. Exploraciones complementarias (Ver FIGURA 1):

- Citología cervico-vaginal < 1 año. Se realizará en medio líquido por la posibilidad de determinar HPV a posteriori. En caso de alteración, remitir a la Unidad de Patología Cervical para valoración y seguimiento.
- Cultivos ETS para descartar enfermedades de transmisión sexual que puedan aumentar el riesgo de TV (detallados en ANEXO 3). Se realizarán en la 1ª visita en pacientes de riesgo y a todas las gestantes entre las 28-30 semanas.
- Determinaciones analíticas:
 - Hemograma y bioquímica con perfil hepático trimestral.
 - Realizar ratio proteínas/creatinina en orina fresca de 1ª hora matutina (normal <0.265mg/mg ó <30 mg/mmol) trimestral, debido al aumento de incidencia de preeclampsia en este subgrupo de pacientes. Si ratio alterado o TA > 140/90, solicitar proteinuria de 24horas.
 - Determinación de la carga viral (CV) del VIH en plasma y recuento de linfocitos CD4 +. El control periódico de la carga CV plasmática se realizará:
 - o A los 30 días del inicio del tratamiento ARV.
 - o Trimestral, como mínimo, una vez conseguida una CV indetectable.
 - o Entre las 34-36 semanas para establecer la opción a un parto por vía vaginal.
 - o En el momento del parto o inmediatamente posterior.
 - Estudio de resistencias, de tropismo viral y HLA-B*5701 si la paciente es naive o está en fracaso virológico.
 - Determinación de serologías habituales (HbsAg, Lues, Toxoplasma, Rubeola) y VHC.
 - Cribado de diabetes gestacional en el primer trimestre en pacientes tratadas con inhibidores de proteasa o en presencia de otros factores de riesgo (FR).
- Si existe indicación de procedimiento invasivo valorar de forma individualizada los riesgos-beneficios y siempre realizarlo bajo HAART y preferiblemente con CV indetectable (VER APARTADO 6).
- Realizar ecografía +/- doppler a las 28 semanas, debido al aumento de incidencia de CIR en este subgrupo de gestantes.

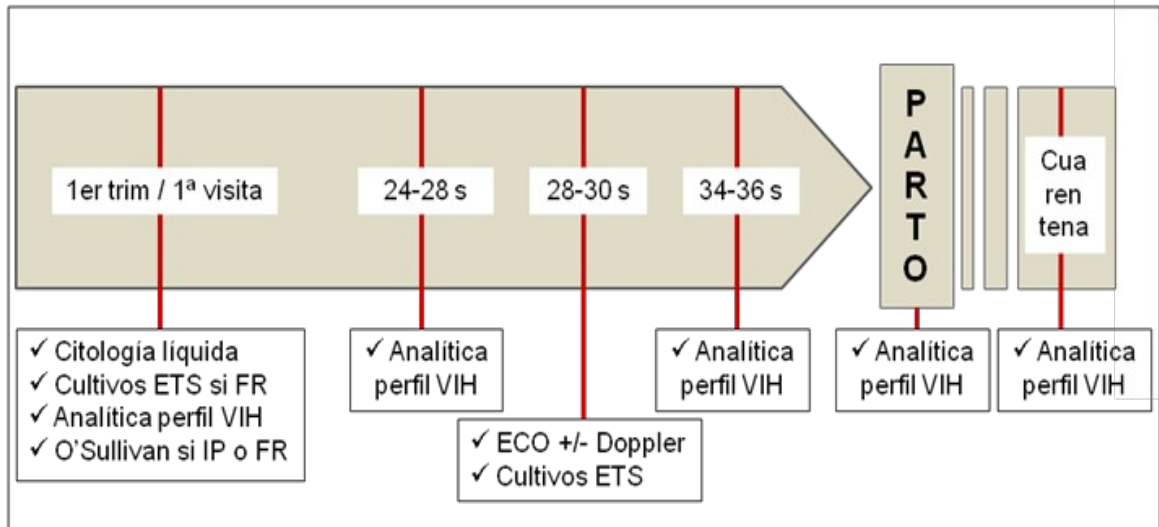


Figura 1. Control gestacional específico en mujeres infectadas por VIH

3.1.3. Tratamiento:

- Remitir a la paciente a infectólogo de referencia para iniciar o ajustar el tratamiento antirretroviral según las recomendaciones generales para el adulto infectado, adecuado para cada paciente y teniendo en cuenta aspectos específicos obstétricos (VER APARTADO 4).
- Suplementar con ácido fólico 5mg (Acfol®) en las mujeres en tratamiento ARV.
- Realizar profilaxis de las infecciones oportunistas si $CD4 < 200$ cel/mm³: trimetropin-sulfametoxazol 160-800 mg/día 3 días por semana. Se puede utilizar pentamida en aerosol (300mg al mes) si la serología para toxoplasma es negativa o la paciente es alérgica a las sulfamidas.
- Actualización de vacunas.

3.2. Posparto inmediato

- Realizar control analítico: hemograma, bioquímica con perfil hepático.
- Determinar la CV plasmática materna y el recuento de linfocitos CD4+.
- Mantener la misma pauta de tratamiento HAART hasta valoración por el infectólogo de referencia. Debe insistirse en la importancia del cumplimiento ya que la adherencia al tratamiento puede disminuir en el posparto. A menudo se modifican o simplifican pautas y sólo en casos seleccionados, tras valoración con su infectólogo, se suspende el tratamiento antirretroviral.
- En mujeres no inmunes a Rubeola, administrar 1ª dosis de vacuna Triple vírica sólo si la situación inmunológica es correcta ($CD4$ persistentes > 200 céls/ μ l).

3.3. Cuarentena:

- Programar antes del alta control analítico (hemograma, perfil hepático, CV, CD4) para la visita de la cuarentena (6 semanas posparto aproximadamente).
- Control cuarentena en dispensario de infecciones perinatales.

- aconsejar contracepción efectiva, teniendo en cuenta el riesgo de transmisión horizontal en parejas serodiscordantes.
- Remitir a infectólogo de referencia.

3.4. Seguimiento del neonato: (Ver Protocolo Pediatría)

Para el diagnóstico de infección VIH en el recién nacido y en el lactante la determinación del genoma del VIH por PCR en células mononucleadas de sangre periférica se considera la prueba de elección para el diagnóstico. Las técnicas basadas en determinación de anticuerpos IgG frente al VIH (ELISA, Western blot e inmunofluorescencia) no son útiles debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos.

Dado que al menos la mitad de niños se infectan en el momento del parto, la determinación del genoma del VIH puede resultar negativa en las primeras 48 horas de vida (cuando resulta positiva indica infección prenatal), por lo que deberá repetirse entre las 2-3 semanas de vida (sensibilidad 95%) y las 6-8 semanas (dos semanas después de interrumpir la profilaxis). Para el diagnóstico definitivo de niño no infectado, se requieren tres tests virológicos negativos, al menos uno de ellos realizado a las 6-12 semanas de vida, siendo la clínica y las analíticas normales.

En los casos de neonatos con alto riesgo de transmisión de VIH que reciben tres fármacos ARV, se realizarán también PCR de VIH a los 3 y 6 meses de vida por riesgo incrementado de falsos negativos.

Por otro lado, las consecuencias de la exposición intraútero y postnatal a ARV en el niño, no son del todo conocidas, obligando a un seguimiento estrecho a corto, medio y largo plazo.

4. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL:

4.1. Consideraciones generales:

Las indicaciones de tratamiento por el beneficio de la salud materna son las mismas que para los adultos no gestantes. El tratamiento antirretroviral durante la gestación está indicado en todos los casos para prevenir la transmisión vertical, independientemente del valor de CV. El objetivo es conseguir una CV indetectable persistente.

El tratamiento de elección en el embarazo es el HAART. El tipo de tratamiento y el momento de inicio puede variar según las características de la paciente:

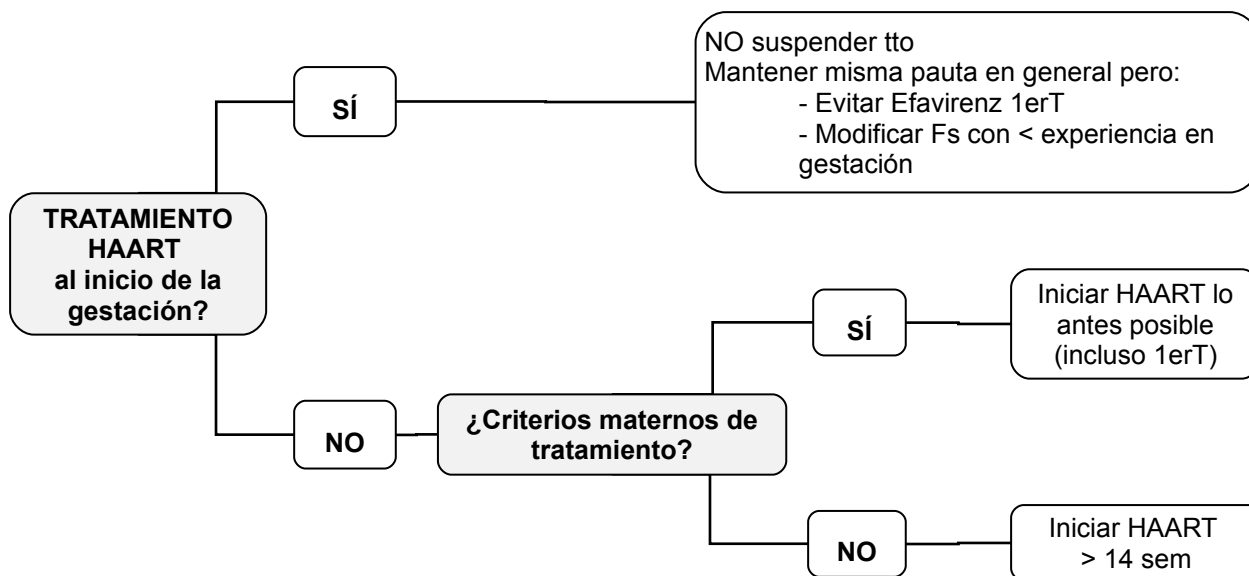
4.1.1. Pautas de tratamiento:

Debe escogerse un régimen de tratamiento que haya demostrado efectividad en la reducción de la transmisión vertical y que presente un menor potencial tóxico y teratogénico.

- La zidovudina debería estar incluida en el HAART, siempre que no exista resistencia a la misma o en pacientes con anemia severa de base.
- Las pautas más standards de tratamiento incluyen el uso de 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido + 1 Inhibidor de proteasa. En el anexo 4 se detallan los fármacos más recomendados.
- No se recomienda iniciar tratamiento con Nevirapina en gestantes con recuentos de CD4 superiores a 250/mm³ por su potencial hepatotoxicidad. En pacientes ya tratadas con nevirapina no debe suspenderse.

- El efavirenz es un fármaco categoría D de la FDA y por tanto está contraindicado en el 1er trimestre por su potencial efecto teratógeno. Debe sustituirse preconcepcionalmente o al conocer gestación. De todos modos, estudios recientes no muestran un incremento de los defectos congénitos previamente descritos. Su exposición preconcepcional o durante el primer trimestre de gestación no justifica una ILE.
- Debe procurarse la mínima toxicidad posible tanto para la madre como para el feto y el recién nacido (Anexo 4B). No se recomiendan la combinación D4T (estavudina) + DDI (didanosina), ni los fármacos con los que se tiene escasa experiencia (Anexo 4).
- Deben considerarse las variaciones farmacocinéticas que se producen durante el embarazo.
- La monoterapia con zidovudina (ZDV o AZT) a partir de las 20-28 semanas (+ cesárea electiva) es menos eficaz en la prevención de la transmisión vertical. Por tanto, no se recomienda aunque podría aceptarse por petición expresa de la gestante si tiene un buen estado inmunológico y una CV baja (< 1000 cop/ml) sin tratamiento (bajo riesgo de transmisión y de adquisición de resistencias en estas circunstancias).

4.1.2. Momento de inicio:



4.2. Toxicidad tratamiento antirretroviral:

Los fármacos antirretrovirales, se asocian a diversos efectos adversos: mielopatía, miopatía, neuropatía periférica, trastornos metabólicos, efectos sobre el sistema reproductivo e inmunológico, efectos mutagénicos y carcinogénicos. Una de las complicaciones más graves descritas es la toxicidad mitocondrial (potencialmente mortal) secundaria al tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIAN).

El uso de HAART se ha asociado a diversos efectos adversos tanto en la madre como en el feto; anemia, diabetes gestacional, preeclampsia, muerte fetal intraútero y retraso del crecimiento intrauterino.

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIAN):** atraviesan la placenta pero no han demostrado ser teratógenos en animales a dosis similares a las utilizadas en humanos. Muestran afinidad

por la DNA polimerasa mitocondrial y pueden producir disfunciones mitocondriales, manifestándose como miopatía, mielotoxicidad, cardiomiopatía, neuropatía, acidosis láctica, pancreatitis o esteatosis hepática. Algunos de estos síntomas pueden manifestarse de forma semejante a algunos cuadros clínicos graves propios del embarazo, como el Síndrome de HELLP o la esteatosis hepática. La acidosis láctica y la esteatosis hepática, son problemas poco frecuentes pero se asocian con una elevada tasa de mortalidad. Esta toxicidad es, potencialmente más grave en la gestante, y se caracteriza por ser reversible al interrumpir el tratamiento y por aparecer en tratamientos de más de 6 meses de duración, sobretudo en el tercer trimestre de gestación y cuando se asocian dos ITIAN. La zidovudina se asocia también a toxicidad hematológica, con riesgo de anemia macrocítica tanto en la madre como en el recién nacido. Las pacientes tratadas con ITIAN deben ser monitorizadas de manera estricta durante toda la gestación (función hepática, lipasa y ácido láctico), más aún, cuando presenten sintomatología propia de la gestación de forma más acusada (nauseas, vómitos, malestar general...).

- **Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN):** el efavirenz está clasificado como grupo D de la FDA basado en estudios que mostraban efectos teratogénicos en animales/humanos (anencefalia, anoftalmia, labio leporino) y por tanto está contraindicado su uso durante el primer trimestre de gestación. De todos modos, estudios más recientes no muestran un incremento de los defectos congénitos previamente descritos.

El efecto secundario más frecuente de este grupo de fármacos es el rash cutáneo. La nevirapina puede producir cuadros de hepatotoxicidad que pueden llegar a ser de extrema gravedad, más frecuentemente en mujeres y de forma especial en las embarazadas (13-29%). Las complicaciones suelen aparecer en las primeras 6-8 semanas de inicio de tratamiento y parecen ser más frecuentes en pacientes con CD4 \geq 250 cel/mm³.

- **Inhibidores de las proteasas (IP):** tienen un paso transplacentario mínimo y no parecen tener efectos teratogénicos. Se asocian a alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y resistencia a la insulina en adultos no gestantes. Pueden incrementar el riesgo de diabetes gestacional, a pesar de existir datos controvertidos al respecto.

Estudio de resistencias

Se ha demostrado que mujeres con cepas resistentes a la AZT tienen cinco veces más riesgo de transmisión vertical del VIH y este factor es independiente de la carga viral. Se recomienda el estudio de resistencias en mujeres embarazadas no tratadas previamente con antirretrovirales, en la infección aguda por VIH y en todos los casos de fracaso de tratamiento.

5. CONTROL INTRAPARTO

El parto es el período en el que se producen la mayor parte de los casos de transmisión materno-fetal, aunque el mecanismo exacto por el que se produce no se ha identificado (microtransfusiones sanguíneas, ascenso de virus a través de la vagina y cérvix, absorción del virus a través del tracto digestivo...). Por ello, en el momento del parto es esencial la aplicación de medidas terapéuticas y profilácticas de la TV.

El factor aislado que mejor predice la TV es la CV materna, aunque distintos estudios también han demostrado una reducción consistente de la TV si se realiza una cesárea electiva. Por ello, las principales intervenciones irán dirigidas a la disminución de la CV y a la planificación del modo del parto.

5.1. Elección de la vía de parto:

El objetivo será establecer la vía de parto más adecuada en cada caso, de forma que se garantice el mínimo riesgo de transmisión vertical del VIH y la mínima morbilidad materna y fetal.

La decisión debe implicar a la madre y al equipo médico, teniendo en cuenta la carga viral a las 34-36 semanas, la eficacia de la cesárea electiva en la prevención de la TV, el uso de la terapia combinada durante el embarazo y los deseos de la paciente. Se tendrán en cuenta las condiciones cervicales y la integridad de las membranas amnióticas.

A. OPCIÓN a PARTO VAGINAL si se cumplen TODOS los siguientes criterios:

- Buen control gestacional y correcto cumplimiento terapéutico.
- Viremia indetectable (entre las 34-36 semanas) y tratamiento HAART. El punto de corte de CV indetectable puede variar según la técnica de detección. Con la técnica usada actualmente en nuestro centro es < 37 copias/ml.
- Edad gestacional ≥ 36 semanas.

B. Indicaciones de CESÁREA ELECTIVA:

- Prematuridad ≤ 35.6 semanas.
- Diagnóstico de infección VIH periparto.
- Gestante sin tratamiento antirretroviral o con monoterapia con zidovudina.
- Gestante en tratamiento HAART con viremia detectable o CV desconocida.
- Necesidad de inducción de parto (Ver Apartado D).
- No aceptación de parto vaginal por parte de la paciente.

C. Indicaciones de CESÁREA en CURSO DE PARTO:

- Amniorrexis prolongada (individualizar según el caso teniendo cuenta paridad, condiciones cervicales)
- No progresión adecuada del parto.
 - Monitorización patológica o sospechosa con indicación de pH de calota fetal.
 - Otras indicaciones obstétricas.

D. Inducción del parto

Existe escasa evidencia sobre la seguridad de la inducción del parto en la TV del VIH. No está formalmente contraindicado el uso de prostaglandinas pero debe limitarse estrictamente a casos con pronóstico favorable de parto (por condiciones cervicales, paridad, peso fetal estimado...), CV

indetectable bajo tratamiento HAART y siempre bajo tratamiento con ZDV endovenosa. La decisión deberá ser tomada conjuntamente con la gestante.

Debido a la menor manipulación cervical y al menor número de exploraciones vaginales que se realizan durante el proceso de inducción, la prostaglandina indicada es el Propess®. La amniorrexis artificial debe evitarse en estas pacientes.

- En caso de amniorrexis a término, se indicará una estimulación inmediata con oxitocina únicamente en caso de pronóstico favorable de parto (Bishop favorable, paridad...) y CV indetectable. En caso contrario, se indicará una cesárea electiva.
- Gestación cronológicamente prolongada. Por tratarse de una gestación de riesgo y por el mayor riesgo de muerte fetal descrita en estas pacientes, se indicará la finalización a partir de la semana 41.0. Puede optarse por una inducción/estimulación únicamente en pacientes con pronóstico favorable de parto (Bishop favorable, paridad...) y CV indetectable. En caso contrario, se realizará una cesárea electiva.
- Patología materna o fetal (CIR, Preeclampsia...): Se recomienda realizar una cesárea electiva excepto en casos seleccionados de buen pronóstico de parto vaginal rápido.

El tratamiento con ZDV endovenosa debe iniciarse conjuntamente con el proceso de inducción/estimulación, con el objetivo de realizar 4 horas de tratamiento antes del parto.

5.2. Consideraciones especiales durante el parto de una mujer VIH

- En caso de cesárea electiva se programará:
 - A las 38 semanas si la indicación es la propia infección del VIH, por el riesgo más elevado de transmisión si inicia dinámica uterina o se produce una amniorrexis espontánea.
 - A las 39 semanas en mujeres en tratamiento HAART, con buen control y CV indetectable, e indicación por razones obstétricas o si cesárea por decisión materna, para evitar el riesgo de distrés respiratorio neonatal.
- Dado el incremento de la morbilidad post cesárea en estas pacientes, se administrará antibioticoterapia profiláctica siempre después de pinzar el cordón umbilical.
- Si se opta por un parto vaginal se han de aplicar las medidas preventivas que contribuyen a minimizar la TV:
 - Mantener las membranas íntegras tanto tiempo como sea posible.
 - Dirección médica del parto para conseguir una progresión adecuada, evitando partos largos o estacionamiento.
 - Evitar en lo posible las maniobras invasivas durante el parto (amniorrexis artificial, parto instrumental, episiotomía). En caso de necesidad de parto instrumentado, se recomienda el uso de espátulas o fórceps antes que vacuum, por su menor riesgo de traumatismo fetal. Deben evitarse los fórceps rotadores.
 - Están formalmente contraindicadas la monitorización intraparto invasiva y la realización de bioquímica en sangre de calota fetal.

- El cordón debe ligarse lo antes posible y el recién nacido lavado inmediatamente tras el parto y siempre antes de administrar medicación parenteral.
- En caso de atonía uterina, debe evitarse el uso de Methergin® en pacientes tratadas con inhibidores de proteasa o Efavirenz, debido a un riesgo de vasoconstricción excesiva por inhibición del CYP3A4.

5.3. Tratamiento antirretroviral durante el parto vaginal o la cesárea:

- No suspender la administración oral de HAART durante el parto (excepto la zidovudina/d4T vía oral).
- Añadir zidovudina (ZDV,AZT) IV profiláctica durante el parto lo más precozmente posible (pauta ACTG 076: 2mg/kg inicial + 1 mg/Kg/h hasta ligar el cordón del recién nacido) independientemente de la CV y de si ha recibido, o no, HAART durante la gestación (**Ver ANEXO 5**). En ningún caso se aumentará la velocidad de perfusión EV.
- Si el tratamiento materno contiene estavudina (d4T), ésta debe suspenderse durante el parto por efecto antagonista con la ZDV.
- En caso de resistencia conocida a la ZDV está indicado igualmente el tratamiento con ZDV endovenosa intraparto.
- En caso de diagnóstico intraparto o en ausencia de tratamiento ARV durante la gestación la pauta intraparto se modifica a (Ver figura 2):
 - ZIDOVUDINA endovenosa (pauta ACTG 076) + NEVIRAPINA (NVP) 200 mg VO dosis única al menos 2 horas antes de la cesárea + LAMIVUDINA (3TC) 150mg/12h VO
 - Cesárea electiva.
 - Completar 7 días de tratamiento con AZT + 3TC vo (Combivir® 300/150mg 1comp/12horas) para evitar resistencias a la NVP. Se cursará en el posparto una interconsulta al servicio de infecciones (Hospital de Día de Infecciones, Dra. Loncà, extensión 5574) para valorar la indicación de continuación con tratamiento HAART e iniciar el seguimiento de la infección.
- En caso de cesárea electiva iniciar la administración de zidovudina EV 4 horas antes de la intervención quirúrgica.
- En caso de parto inminente, si no se ha administrado parcial o totalmente la profilaxis con AZT EV y el TARV no es correcto o efectivo (no HAART y/o CV >1000copias/mL), se valorará la administración de tocolisis.

TRATAMIENTO INTRAPARTO	actuación en diagnóstico VIH intraparto o no tratamiento durante la gestación • ZIDOVUDINA Pauta ACTG 076 EV, mínimo 4 h antes cesárea + • NEVIRAPINA 200mg DU VO, mínimo 2h antes cesárea + • LAMIVUDINA 150mg/12horas VO una vez iniciada NVP
CESÁREA	
TRATAMIENTO POSPARTO	• ZIDOVUDINA + • LAMIVUDINA (COMBIVIR®) 300/150mg 1comp/12horas 7 días • Valorar inicio de HAART (IC infecciones; Dra. Loncà, ext 5574)

5.4. Tratamiento antirretroviral neonatal durante el puerperio:

- Zidovudina oral al recién nacido, iniciar durante las 4 primeras horas (pauta ACTG 076: 2mg/Kg/6 h VO durante 4-6 semanas). En caso de resistencia materna conocida a la ZDV se valorará la pauta antirretroviral neonatal por el equipo pediátrico especializado en VIH.
- En caso de madres no tratadas: añadir como mínimo nevirapina 2mg/kg VO dosis única al recién nacido a las 48-72 horas o valorar inicio de pauta HAART.

DIAGNÓSTICO PRENATAL / PROCEDIMIENTOS INVASIVOS:

Para el cribado de anomalías cromosómicas en la gestante VIH se realizará el mejor test disponible en función de la edad gestacional. En caso de resultar el test de cribado de alto riesgo, debe informarse de los riesgos y beneficios de la realización de un test invasivo.

No realizar el procedimiento invasivo en ausencia de resultado serológico (VHC, HbsAg, VIH).

- Realizar el procedimiento bajo **HAART** e, idealmente, con una **CV indetectable**.
- Evitar atravesar la placenta durante el procedimiento. Si no es posible, demorar el procedimiento.
- **No debe realizarse una biopsia corial** por el mayor riesgo teórico de transmisión.
- En caso de procedimiento invasivo (amniocentesis) para el estudio de madurez pulmonar fetal o descartar corioamnionitis y en caso de cirugía fetal, valorar el riesgo-beneficio del procedimiento. En caso de realizar el procedimiento, hacerlo siempre bajo HAART.

6. AMENAZA DE PARTO PREMATURO / ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS:

La APP así como la RPM son situaciones que incrementan el riesgo de TV.

Se han observado tasas significativamente más altas de prematuridad en las gestantes infectadas por el VIH,. Por otro lado, estudios realizados antes de la utilización del HAART encontraron una relación entre la duración de la rotura de bolsa y la TV, sobretodo si el tiempo de rotura es superior a cuatro horas. El riesgo de TV aumentaba en un 2% por cada hora que la bolsa permanece rota, en mujeres con menos de 24 horas de RPM. Se desconoce el incremento de riesgo en pacientes correctamente tratadas con HAART.

6.1. Recomendaciones para el tratamiento de la APP en la gestante infectada por el VIH:

Para el diagnóstico y tratamiento de la APP se seguirán las pautas habituales para la gestante no infectada. En presencia de contracciones regulares y modificaciones cervicales, se administrará, junto con el tratamiento tocolítico, zidovudina intravenosa profiláctica según protocolo (2 mg/Kg/hora durante la primera hora seguida de 1mg/Kg/hora) durante un total de 24 horas como máximo, mientras se completa maduración fetal con corticoides intramusculares. La administración EV de AZT se asocia a gran toxicidad por lo que su uso debe restringirse a periodos breves, cuando el riesgo de parto sea elevado. Si cediera antes la DU se suspenderá el tratamiento con zidovudina intravenosa.

6.2. Recomendaciones para el tratamiento de la RPM en la gestante infectada por el VIH:

Al desconocerse el riesgo de TV en pacientes con RPM y carga viral plasmática muy baja y/o que reciben HAART, el manejo de la RPM en la gestante infectada por el VIH no ha sido bien aclarado. Dependerá fundamentalmente de la edad gestacional y deberá ser individualizado según el caso, valorando el riesgo de transmisión vertical y los riesgos asociados a la prematuridad.

- **<24 semanas:** se informará a la paciente de la posibilidad de finalizar activamente la gestación, según las circunstancias de cada caso, dados los riesgos de transmisión vertical y de complicaciones neonatales.
- **24-30 semanas:** se aconseja tratamiento conservador por el riesgo asociado a la prematuridad. Es preciso individualizar cada caso según el estado materno y fetal, la situación virológica de la madre, si ha recibido tratamiento ARV o no y los resultados neonatales según la edad gestacional. Todas las pacientes deberán recibir HAART y llevar a cabo el resto de medidas habituales.
- **30-34 semanas:** Obtención de LA vaginal para valoración de madurez pulmonar. Si no es posible, en casos seleccionados (HAART y CV <1000copias/ml) se podrá realizar una amniocentesis no transplacentaria para determinar la madurez pulmonar fetal al ingreso.
 - **FLM inmaduro:**
 - Betametasona 12 mg i.m. y repetir a las 24 horas.
 - El manejo conservador en estos casos deberá ser individualizado según el estado materno y fetal, la situación virológica, si ha recibido tratamiento ARV o no, la edad gestacional, y el nivel FLM. La finalización será mediante cesárea a partir de las 48 horas de la administración de la segunda dosis de corticoides, consensuado con neonatología. Todas las pacientes deberán recibir HAART y llevar a cabo el resto de medidas habituales.
 - Se deberá mantener AZT profiláctico endovenoso durante un máximo de 24-48 horas, hasta completar la maduración pulmonar fetal. En todos los casos la paciente deberá mantener HAART VO.
 - **FLM maduro:** Finalización de la gestación mediante cesárea.
- **34-35.6 semanas:** finalizar la gestación mediante cesárea sin comprobación de madurez pulmonar fetal, consensuado con el servicio de neonatología. Administrar profilaxis AZT endovenosa según protocolo.
- **≥ 36 semanas:** si el pronóstico de parto es favorable (índice de Bishop ≥ 6, paridad...) y no tiene contraindicación para el parto vaginal se realizará una estimulación con oxitocina inmediata. Si no es favorable, se realizará cesárea electiva.

En todos los casos, debe administrarse profilaxis AZT endovenosa en el momento del parto según protocolo.

7. COINFECCIÓN POR VHC/VHB:

7.1. Virus de la Hepatitis C (VHC)

En madres co-infectadas por el VHC, la tasa de transmisión vertical del VHC asciende hasta un 15% (5% en madres VHC+ / VIH-). Con la evidencia disponible en la actualidad, la co-infección por VHC no es indicación de cesárea electiva.

Las mujeres con recuento de linfocitos CD4 muy bajos pueden no producir respuesta serológica al VHC, por lo que en estos casos estaría indicada la realización de un estudio de viremia plasmática de VHC (RNA de VHC).

7.2. Virus de la Hepatitis B (VHB)

La coinfección por VHB deberá tenerse en cuenta cuando se inicie tratamiento antirretroviral. Si existe indicación de tratamiento de la VHB se usarán fármacos antirretrovirales con actividad frente al VIH y al VHB.

En cambio, si la indicación de tratamiento es únicamente la prevención de TV del VIH, se recomienda usar pautas que no contengan lamivudina o tenofovir, sobretodo si hay indicación de suspender el HAART después del parto, para evitar aparición de resistencias o efecto rebote sobre el VHB.

8. LACTANCIA MATERNA

El riesgo añadido de adquirir la infección mediante la lactancia materna es de aproximadamente el 16%.

En nuestro medio la lactancia materna está contraindicada en todos los casos, por lo que se procederá a su inhibición según pauta habitual.

PLANIFICACIÓN FAMILIAR:

Aunque la fertilidad puede estar reducida en mujeres infectadas por el VIH, este colectivo de pacientes deben utilizar sistemas contraceptivos eficaces. Los internistas/infectólogos deben estar informados sobre la necesidad de plantear este aspecto durante la asistencia del paciente infectado por el VIH.

El preservativo masculino ha demostrado su eficacia protectora frente a la transmisión horizontal cuando se utiliza correctamente, por lo que es el método de elección aislado o asociado a otros métodos. En el caso de prescribir anticoncepción hormonal en estas pacientes es aconsejable actualizar la información sobre las interacciones con fármacos ARV. El DIU no está contraindicado ya que no se ha demostrado mayor incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica en este subgrupo de pacientes.

CONSEJO PRECONCEPCIONAL:

La mejoría en el control de la infección y la eficacia de las terapias antirretrovirales han cambiado las expectativas de vida del paciente infectado y ello ha producido un incremento del número de parejas que desean tener un hijo.

El objetivo del consejo preconcepcional en la mujer infectada por el VIH será obtener un óptimo estado de salud previo a la gestación. El consejo preconcepcional debe incluir los siguientes puntos:

- Contracepción efectiva mientras se obtiene un estado óptimo para la gestación (control virológico e inmunológico, buen seguimiento clínico y un buen cumplimiento del tratamiento).
- Informar del riesgo de transmisión vertical, estrategias de prevención, potenciales efectos adversos de la medicación durante el embarazo y sobre los riesgos obstétricos (prematuridad, preeclampsia...)
- Prevenir la transmisión sexual, mediante el uso del preservativo, si los miembros de la pareja son serodiscordantes para el VIH o tienen un patrón virológico diferente.
- Optimizar el control clínico. La paciente debe recibir el tratamiento antirretroviral según las recomendaciones para el tratamiento del adulto infectado, excluyendo los fármacos de uso restringido durante el embarazo como el efavirenz.

Una vez obtenida el alta para la gestación, en el caso que el hombre no esté infectado, deben indicarse *autoinseminaciones* en los días fértiles para evitar la transmisión horizontal a la pareja. Las autoinseminaciones consisten en el vaciado del contenido seminal de un preservativo sin espermicida dentro de la vagina, con la ayuda de una jeringa sin aguja o *pipeta pasteur* tras mantener relaciones sexuales con preservativo o tras masturbación. En el caso de que ambos miembros de la pareja estén infectados y en tratamiento ARV efectivo, se aceptarán las relaciones sexuales sin protección.

En mujeres con infección VIH y criterios de esterilidad (> 1 año), así como en parejas serodiscordantes (mujer no infectada), se remitirá a la paciente para estudio de fertilidad y eventual técnica de reproducción asistida (ver protocolo específico de *Técnicas de reproducción asistida en parejas serodiscordantes y en mujeres infectadas por el VIH*).

Responsables del protocolo actualizado:

Unidad Infecciones Perinatales, Servicio de Medicina Materno-fetal: Dra. López, Dra.Goncé.

Servicio de Neonatología: Dr.Pérez

Servicio de Enfermedades Infecciosas: Dra. Loncà.

Fecha creación: 5.06.07

Fecha actualización: 10.01.11

ANEXO 1.

**CLASIFICACION DE LAS ETAPAS DE LA INFECCION POR VIH.
ENFERMEDADES OPORTUNISTAS EN VIH/ SIDA**

A.- Infección asintomática

Infección aguda

Linfadenopatía generalizada persistente

B.- Infección crónica sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA. Incluye:

- Candidiasis orofaríngea o vaginal >1 mes
- Síndrome diarreico crónico >1 mes
- Síndrome febril prolongado >1 mes
- Baja de peso <10 Kgs.
- Leucoplaquia oral vellosa
- Herpes Zoster >1 episodio o >1 dermatoma
- Listerosis
- Nocardiosis
- Angiomatosis bacilar
- Endocarditis, meningitis, neumonía, sepsis
- Proceso inflamatorio pelviano
- Polineuropatía periférica
- Púrpura trombocitopénico idiopático
- Displasia cervical

C.- Condiciones clínicas indicadoras de SIDA. Incluye:

- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*
- Criptococosis meníngea o extrapulmonar
- Toxoplasmosis cerebral
- Enfermedad por micobacterias atípicas
- Retinitis por CMV
- Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial
- Encefalopatía VIH
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Criptosporidiasis crónica >1 mes
- Isosporosis crónica >1 mes
- Ulceras mucosas o cutáneas herpéticas crónicas >1 mes
- Neumonía recurrente.
- Bacteremia recurrente por *Salmonella* spp.
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma no Hodgkin y/o linfoma de Sistema Nervioso Central
- Cáncer cervicouterino invasor

CLASIFICACIÓN CDC 1993

LINFOCITOS CD4	ESTADIO A <i>Infección primaria</i> <i>Infección asintomática</i> <i>Linfadenopatía generalizada persistente</i>	ESTADIO B <i>Infecciones y tumores no definitorios</i>	ESTADIO C <i>Infecciones y tumores definitorios</i>
1 (>499)			SIDA
2 (200-499)			SIDA
3 (<200)			SIDA

ANEXO 2. Información infectólogo



Unitat d'Infeccions Perinatales
Servei de Medicina Materno-Fetal
Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON)

INFORME INFECTOLÒGIC DE DONA INFECTADA PEL VIH:

Nom de la pacient: Edat:.....

Data del diagnòstic: / / Motiu del diagnòstic:.....

Via de contagi: Sexual UDVP Transfusió Desconeguda

Antecedents de malalties oportunistes:.....

Estadi de la infecció:.....

VHC (Ac, CV, genotip, tractaments):.....

Tractaments concomitants* (metadona, ribavirina,...):.....

*especificar el fàrmac i les dates d'inici i fi del tractament

Seguiment clínic: Correcte Incorrecte

Compliment terapèutic: Correcte Incorrecte

TRACTAMENT ANTIRETROVIRAL	DATA INICI	DATA FI	MOTIU CANVI

CV VIH	DATA	RESULTAT
Valor més alt		
Valor actual		
CD4	DATA	RESULTAT
Valor més baix		
Valor actual		

Comentaris:

Informat per Dr./Dra.:
 Signatura

Centre Hospitalari (amb segell):

Nº col·legiat:

Data:

ANEXO 3.

CULTIVOS ETS GESTACIÓN

Tipo de muestra	Prueba	Material	Medio de transporte	Conservación
Frotis endocervical	Cultivo ETS bacterias i hongos	Escovillón con medio de transport (tapón azul)	No	Temperatura ambiente
Frotis endocervical (o exsudado úlceras)	Cultivo de virus (herpes)	Escovillón sin medio de transporte (tapón rojo)	Tubo con medio de transporte virus (tapón amarillo)²	Nevera 2-8°C
Frotis endocervical	Detección de antígeno de Chlamydia	Escovillón doble (funda blanca) par a chlamydias ¹	No	Nevera 2-8°C
Frotis vaginal	Cultivo ETS bacterias i hongos	Escovillón con medio de transport (tapón azul)	No	Temperatura ambiente
Frotis vaginal	Gram vaginal estudio vaginosis	Extensión de muestra vaginal en portaobjetos	No	Temperatura ambiente
Frotis vaginal	Examen Trichomonas	Escovillón con medio de transport (tapón azul)	No	Temperatura ambiente

- [Escovillón doble \(funda blanca\) par chlamydias](#): con [el primer escovillón](#) debe limpiarse el [endocérnix de secreciones](#) (si es necesario) i se desecha; con el segundo, se coge la muestra endocervical para obtener células epiteliales para la detección de antígeno.
- [Escovillón sin medio de transporte \(tapón rojo\) par a virus](#): se introduce en el tubo con medio de transporte para virus (tapón amarillo), se corta el escovillón con tijeras y se cierra el tubo.

1.2 Los escovillones para Chlamydias, y los medios de transporte para virus se pueden solicitar en el laboratorio y deben conservarse en la nevera.

ANEXO 4: A. FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES (Entre paréntesis se incluye la clasificación de la FDA)

ITIN (Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Nucleósidos)		
Recomendados	Zidovudina (AZT,ZDV) (C)	Larga experiencia. Estudios de eficacia No teratogénico
	Lamivudina (3TC) (C)	ZDV+ 3TC es el dúo recomendado
Alternativos	Abacavir (ABC) (C) Didanosina (ddl) (B) Emtricitabina (FTC) (B) Estavudina (D4T) (C)	Casos de acidosis láctica con didanosina + estavudina. Sólo usar si no hay otras alternativas
Usar en circunstancias especiales	Tenofovir (TDF) (B)	No evidencia de teratogenia, toxicidad ósea en estudios en monos. Desmineralización en niños.
ITINN (Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no Nucleósidos)		
Recomendados	Nevirapina (NVP) (B)	No teratogenicidad Mayor riesgo de hepatotoxicidad si se inicia en mujeres con CD4>250 cel/mm ³ . Puede usarse si CD4<250 cel/mm ³ Monitorización frecuente en los primeros 18 meses de uso No hepatotoxicidad con las monodosis intraparto
Usar en circunstancias especiales	Efavirenz (EFV) (D)	Teratogénico en humanos: defectos del SNC No usarlo en el primer trimestre No dar en mujeres en edad reproductiva
No datos suficientes para recomendarlos	Etravirina (ETR) (B)	No teratogenia en animales
IP (Inhibidores de las proteasas)		
Recomendados	Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) (C)	Tratamiento recomendado, aunque con la nueva formulacion en tabletas no existen todavía datos de farmacocinética.
Alternativos	Atazanavir (ATV) (B)	No evidencia de teratogenia en humanos Posible hiperbilirrubinemia en el neonato
	Saquinavir (SQV) (B)/ ritonavir (B)	Bien tolerado, seguridad demostrada a corto plazo. Pocos datos farmacocinéticos con las capsulas duras (HGC) pero parece que a la dosis de 1000/100 /12h se consiguen niveles adecuados en embarazadas.
	Indinavir (IDV) (C)	El embarazo disminuye la concentración plasmática. Siempre asociado a ritonavir Posible hiperbilirrubinemia en el neonato
	Nelfinavir (NFV) (B)	Niveles adecuados con dosis 1250mg/12h pero pueden disminuir en 3er trimestre. Recomendado en gestación, pero menor eficacia en otros en adulto no gestante.
	Ritonavir (RTV) (B)	Mínima experiencia como fármaco único. Usar unido a otro IP
No datos suficientes para recomendarlos	Darunavir (DRV) (C)	No estudios en humanos. Asociado a ritonavir
	Fosamprenavir (f-AMP) (C)	No estudios en humanos. Asociado a ritonavir
	Tipranavir (TPV) (C)	No estudios en humanos. Asociado a ritonavir
Inhibidores de la fusión		
No datos suficientes para recomendarlos	Emfuvirtide (T-20) (B)	No estudios en humanos
	Maraviroc (MVC) (B)	No estudios en humanos
Inhibidores de la integrasa		
No datos suficientes para recomendarlos	Raltegravir (RAL) (C)	No estudios en humanos

4B: PRINCIPALES TOXICIDADES ANTIRETROVIRALES:

ARV	TOXICIDAD PRINCIPAL	OTRAS TOXICIDADES
AZT	Anemia, neutropenia	Gastrointestinal, cefalea, rash cutáneo
D4T	Polineuropatía, lipoatrofia, acidosis láctica	Pancreatitis, esteatosis hepática
3TC		Gastrointestinal, cefalea
ddl	Pancreatitis, polineuropatía	Gastrointestinal, hiperuricemia
Abacavir	Reacción hipersensibilidad	Gastrointestinal
Tenofovir		Gastrointestinal, renal
Efavirenz	SNC: vertigo, psicosis	Rash, hepatotoxicidad, dislipemia
Nevirapina	Rash, hepatotoxicidad	
IP (excepto Atazanavir)	Lipodistrofia, dislipemia, diabetes	Gastrointestinal, hepatotoxicidad, osteonecrosis
Indinavir	Metabólicas, hiperbilirrubinemia, litiasis renal	Gastrointestinal
Atazanavir	Hiperbilirrubinemia, rash cutáneo	Gastrointestinal
Darunavir	Rash cutáneo, dislipemia, hepatotoxicidad	Gastrointestinal, hiperglicemia
Tripanavir	Hepatotoxicidad, hemorragia intracraneal	Dislipemia, hiperglicemia

La toxicidad mitocondrial por inhibición de la DNA polimerasa gamma es común a todos los ITIAN siendo máxima para el d4T y inima para Abacavir.

La toxicidad metabólica: lipodistrofia, dislipemia, intolerancia a los hidratos de carbono y aumento del riesgo cardiovascular es común a todos los IP, excepto el atazanavir).

ANEXO 5: ADMINISTRACIÓN INTRAPARTO DE ZIDOVUDINA (AZT) IV

La zidovudina se administra previamente diluida. En la tabla siguiente se muestra la forma de prepararla.

El volumen de 250 ml (sirve para un trabajo de parto entre 5 y 7 horas, dependiendo del peso de la paciente).

El volumen de 100 ml (se especifica como dilución adicional si hiciera falta por prolongación de las horas de parto o peso de la paciente, volumen suficiente para 2 -3 horas, según peso de la paciente).

Para 250 ml

Necesidades:

- I.- SG 5% de 250 ml
- II.- 3 viales de 20 ml de AZT

Elaboración:

- A. Desechar 50 ml del SG5%
- B. Añadir al SG5% restante 2 viales y medio (=50 ml) de AZT

Para 100 ml

Necesidades:

- I.- SG 5% de 100 ml
- II.- 1 vial de 20 ml de AZT

Elaboración:

- A. Desechar 20 ml del SG5%
- B. Añadir al SG5% restante 1 vial de AZT

Conservación:

- A temperatura ambiente 24 h
- En nevera 48 h
- No necesita protegerse de la luz una vez diluida.

Dosis:

Dosis de choque: 2 mg/Kg de peso al comienzo del trabajo del parto. Debe administrarse aproximadamente en una hora.

Dosis de mantenimiento: 1 mg/Kg/hora, mientras dure el parto (mínimo 4 horas).

Administración:

Se realiza con bomba de infusión y en una vía sólo para el AZT (no mezclar con otros medicamentos).

La velocidad de administración se calcula según el peso del paciente.

La velocidad durante la primera hora: ml a pasar = Kg de peso de la paciente.

A partir de la segunda hora: ml a pasar = ½ Kg de peso de la paciente

En la siguiente tabla se muestran unos **ejemplos** con pesos diferentes de las pacientes:

Peso	DOSIS 1ª HORA	DOSIS DE MANTENIMIENTO	duración aprox.
	Volumen / Vel.perfusión	Volumen / Vel.perfusión	
60 Kg	60 ml = 20 gtas/min	30 ml = 10 gtas/min.	7 horas
70 Kg	70 ml = 23 gtas/min	35 ml = 12 gtas/min.	6 horas
80 Kg	80 ml = 26 gtas/min	40 ml = 13 gtas/min.	5 horas

Esta pauta se sigue hasta el momento del clampaje del cordón. Desechando el suero que quede. Después se pasa a la administración oral del fármaco.