



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Infección por VIH y gestación

HIV infection and pregnancy

Autora:

María Gómez Portolés

Directora:

Dra. María José Crusells Canales

Codirectora:

Dra. Ana María Camon Pueyo

Facultad de Medicina Zaragoza

Curso 2019-2020

ÍNDICE DE CONTENIDO

Listado de abreviaturas	1
Resumen y palabras clave	3
Abstract and keywords	4
1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	5
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS	6
4. RESULTADOS.....	8
4.1 INFECCIÓN POR VIH EN ADULTOS	8
4.2 INFECCIÓN POR VIH EN LA MUJER GESTANTE.....	10
4.2.1 Recomendaciones previas al embarazo.....	10
4.2.2 Manejo de la mujer gestante con VIH.....	15
4.2.3 Tratamiento antirretroviral durante el embarazo.....	22
4.2.4 Patología obstétrica y manejo intraparto	27
4.2.5 Control del puerperio	31
4.2.6 Control y diagnóstico del niño expuesto a VIH.....	33
5. CONCLUSIONES.....	34
6. BIBLIOGRAFÍA.....	35
7. ANEXOS	39

Listado de abreviaturas

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

APP: Amenaza de parto prematuro

ARV: Antiretrovirales

ATV: Atazanavir

BIC: Bictegravir

COBI: Cobicistat

CMV: Citomegalovirus

CV: Carga Viral

CVP: Carga Viral Plasmática

d4T: Estavudina

ddI: Didanosina

DOR: Doravirina

DRV: Darunavir

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

ELISA: Enzimoinmunoanálisis

ENF: Enfuvirtide

ETR: Etravirina

EVG: Elvitegravir

FAR: Fármaco Antirretroviral

FPV: Fosamprenavir

FTC: Emtricitabina

IF: Inhibidores de la fusión

INI, InInt: Inhibidores de la Integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de Nucleósidos

ITINN: Inhibidor transcriptasa inversa no Nucleósidos

ITS: Infecciones de transmisión sexual

LPV: Lopinavir

MVC: Maraviroc

NVP: Nevirapina

PP: Parto prematuro
RAL: Raltegravir
RPM: Rotura prematura de membranas
RPV: Rilpivirina
RTV: Ritonavir
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SQV: Saquinavir
TAR: Tratamiento antirretroviral
TBC: Tuberculosis
TDF: Tenofovir
TMI: Transmisión materno infantil
TPV: Tipranavir
TV: Transmisión vertical
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
WB: Western-blot
ZDV, AZT: Zidovudina

Resumen y palabras clave

Antecedentes: El objetivo fundamental del manejo de la mujer con infección VIH gestante o con deseo de quedarse embarazada, es la prevención de la transmisión vertical. Para ello, es necesario un asesoramiento adecuado por parte de los profesionales sanitarios y garantizar el acceso al tratamiento antirretroviral óptimo, que le permitirá alcanzar una carga viral indetectable que evitará la transmisión vertical de la infección.

Objetivo: Revisión de la evidencia en relación al control de la gestación en la mujer con infección VIH

Material y métodos: Se han revisado las guías y protocolos más actuales del VIH en población general y en la mujer gestante. Adicionalmente, se ha ampliado la búsqueda a través de bases de datos como PubMed y Cochrane Library, con un posterior análisis de todos aquellos estudios relevantes publicados a nivel mundial durante los últimos años.

Resultados: Se recogen las recomendaciones establecidas del manejo clínico y terapéutico de la gestante con VIH, así como la relación entre los parámetros obstétricos y el perfil virológico.

Conclusiones: Ninguna mujer debería afrontar su embarazo sin conocer su condición de infectada por el VIH ni llegar al parto sin conocer su estado virológico. Alcanzar una carga viral indetectable es una prioridad en todo paciente infectado por VIH, pero más en este grupo poblacional, en el que es tan importante garantizar el bienestar tanto materno como fetal.

Palabras clave

Virus de la inmunodeficiencia humana, Mujer gestante, Transmisión Vertical, Carga viral, CD4, Tratamiento Antirretroviral.

Abstract and keywords

Background: Prevention of vertical transmission is the main objective for HIV infected women management who are pregnant or who wish to become pregnant. For that purpose, an appropriate advice provided by healthcare professionals is necessary, as well as an assurance of the access to an optimal antiretroviral treatment, which will let pregnant women to reach an undetectable viral load that will prevent vertical transmission of the infection.

Objective: Review of the evidence, regarding the control of pregnancy in women with HIV infection.

Material and methods: The current guides and protocols for VIH in the general population and in pregnant woman have been reviewed. Furthermore, the search has been extended by consulting databases such as PubMed and Cochrane Library, with a further analysis of all relevant studies which have been published worldwide in the last years.

Results: The established recommendations of the clinical and therapeutic management of the pregnant woman with HIV are collected, as well as the relationship between obstetric parameters and the virological profile.

Conclusions: No woman should face her pregnancy without knowing her HIV infection status, nor should she go to delivery without knowing her virological status. Achieving an undetectable viral load is a priority in every HIV-infected patient, but more so in this population group, where it is so important to ensure both maternal and fetal well-being

Keywords

Human immunodeficiency virus, Pregnant Women, Vertical transmission, Viral Load, CD4, Antiretroviral therapy.

1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La profilaxis y el tratamiento con medicamentos antirretrovirales han dado como resultado una tasa muy baja de transmisión de VIH de madre a hijo durante los últimos años.

Es importante evaluar la aceptación a largo plazo de las mujeres y la adherencia al TAR, particularmente para aquellas que están en etapas tempranas de su enfermedad por el VIH, así como examinar el efecto de la TAR con respecto a los resultados maternos e infantiles.

El registro de nuevos medicamentos antirretrovirales, la modificación de la práctica clínica, las pautas de tratamiento generales actualizadas y el aumento del conocimiento sobre la transmisión materno infantil (TMI), han exigido revisiones periódicas de las recomendaciones para profilaxis y tratamiento de la infección por VIH en el embarazo.

Es indudable la importancia de la contribución de los factores ambientales en el control de la enfermedad, adherencia al tratamiento y evolución de la misma. La influencia de los hábitos tóxicos (como el tabaco, alcohol) sobre la calidad de vida no es nada despreciable. También es importante evaluar el soporte familiar, educacional, barreras en relación a su situación laboral, así como el riesgo de discriminación o vergüenza relacionada con la enfermedad. Por otra parte, el ámbito sociocultural es muy importante, jugando un papel fundamental en la estigmatización y compresión de la enfermedad.

El asesoramiento adecuado de las mujeres con infección con VIH que deseen quedarse embarazadas debe formar parte de la práctica clínica para evitar que nazcan niños infectados.

La identificación precoz de la infección por el VIH en la mujer previene de manera eficiente la transmisión de madre a niño, siempre que aseguremos el acceso al tratamiento antirretroviral, al control obstétrico y la información adecuada por parte de los profesionales sanitarios.

Las guías establecen la necesidad de un abordaje multidisciplinar a la mujer que incluya especialistas en ginecología, infectología, pediatría y a la matrona y, con

relativa frecuencia se debería incluir a profesionales de Atención Primaria, psicólogos, psiquiatras y recursos sociales.

No debemos olvidar, el importante peso de Atención Primaria en el control del VIH como patología crónica, con diferentes comorbilidades como diabetes mellitus, enfermedad coronaria, dislipidemia, y sobre todo durante la gestación.

La tasa de transmisión sexual de VIH cuando solo un miembro de la pareja está infectado se estima de 1 de cada 500 a 1000 relaciones sexuales desprotegidas. La tasa de transmisión aumenta de forma exponencial cuando la carga viral (CV) de la persona infectada está elevada, o bien cuando existen lesiones genitales en el miembro de la pareja no infectada.

En cambio, el riesgo se reduce notablemente cuando la persona infectada recibe tratamiento y se encuentra con carga no detectable. En cuanto a las opciones reproductivas debemos diferenciar las parejas con infección por VIH según si el miembro infectado es el hombre, si es la mujer o bien, si son ambos.

2. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión es explorar el impacto del VIH en el embarazo y examinar la asociación entre los parámetros obstétricos, perfil virológico y el fármaco utilizado durante el embarazo.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Inicialmente el trabajo se planteó como un estudio retrospectivo, unicéntrico, en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Sector III), de las pacientes con infección VIH, con gestación y parto entre 1 de enero de 2010 y el 1 de enero de 2020.

EL proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA) con fecha de 18 de diciembre de 2019 (ANEXO I). Así mismo, se solicitaron los permisos necesarios para revisión de Historias Clínicas en el hospital. Este planteamiento inicial tuvo que ser modificado posteriormente debido a la situación actual de pandemia de la COVID-19, que ha imposibilitado el acceso al hospital para la realización del trabajo de revisión de historias clínicas. En su lugar, se ha realizado una revisión bibliográfica de la

mejor evidencia disponible a partir de artículos publicados en las bases de datos Pubmed y Cochrane Library. Por otra parte, se revisaron las últimas guías elaboradas acerca de la gestación en pacientes con VIH, además de otras guías que abordan el tema del VIH en población general.

Estrategia de búsqueda

Se establecieron las siguientes palabras clave: “Human immunodeficiency virus”, “Pregnant Women”, “Mother-To-Child Transmission”, “Antiretroviral therapy”. Estos términos están en lenguaje libre, y para traducirlos a lenguaje controlado se utilizó la plataforma MESH. En la búsqueda se emplearon dichos términos combinados con operadores booleanos como AND y OR.

Criterios de inclusión

Los resultados se filtraron según el tipo de estudio (ensayos clínicos controlados y aleatorizados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis), idioma (en inglés y/o español), y periodo de publicación (en los últimos 10 años).

Criterios de exclusión

Se revisaron el título y el resumen de cada estudio obtenido en la búsqueda bibliográfica. Luego, se leyó el texto completo de los artículos que según el paso previo se ajustaban a la búsqueda y se excluyeron aquellos que no cumplían los criterios anteriormente descritos.

Extracción de datos

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos anteriormente descritas y la consulta de otras fuentes, se realizó un cribado de estos en base a los objetivos del trabajo y los criterios de inclusión, siendo finalmente seleccionados 27 estudios, de los cuales 3 son ensayos clínicos aleatorizados, 13 estudios observacionales, 9 revisiones sistemática y 2 metaanálisis.

4. RESULTADOS

4.1 INFECCIÓN POR VIH EN ADULTOS

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), es un virus RNA perteneciente a la familia *Retroviridae*, que infecta las células del sistema inmunitario humano CD4 positivas (Linfocitos T CD4 y células del Sistema Fagocítico Mononuclear). Esto conlleva una destrucción progresiva de la inmunidad celular del individuo infectado, hasta alcanzar un estado de inmunodeficiencia incapaz de hacer frente a enfermedades como infecciones o tumores oportunistas.

Los primeros casos de infección por VIH se detectaron en 1981 en Estados Unidos, y pronto la epidemia había llegado a todas las partes del mundo.

La mortalidad asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad, ha supuesto más de 34 millones de muertes hasta 2015. Según datos de la OMS, a mediados de dicho año, recibían tratamiento antirretroviral (TAR) 15,8 millones de personas de los 36,9 millones que estaban infectadas por el VIH (lo que supone en torno al 40% de cobertura mundial).

A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento, el VIH sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. El objetivo: poner fin a la pandemia para 2030. Para ello, es crucial que todas las personas infectadas conozcan su estado serológico y tengan acceso al tratamiento ⁽¹⁻²⁾.

El diagnóstico definitivo de la infección por VIH sólo puede establecerse por pruebas de laboratorio mediante un análisis de sangre. Por un lado, están los métodos indirectos: Enzimoinmunoanálisis (ELISA) y Western-blot (WB), que detectan la presencia de anticuerpos frente al virus. Y por otro, los métodos directos, capaces de detectar el virus o alguno de sus componentes: Cultivo del virus; antigenemia (detecta la proteína estructural p24) y PCR (reacción de cadena de la polimerasa, que detecta el número de copias de ARN/ml, es decir, la carga viral).

En el momento en el que se descubre el ciclo de replicación del virus y las enzimas implicadas, se empiezan a desarrollar los primeros fármacos capaces de obstaculizar su mecanismo de infección. Los fármacos antirretrovirales (FAR),

se clasifican según las enzimas del virus que inhiben, es decir, en función de su mecanismo de acción.

El objetivo del tratamiento no es erradicar el virus, sino controlar su replicación, restablecer la función inmunológica, ralentizar la progresión de la enfermedad y prevenir su transmisión. Por ello, el tratamiento ha de ser indefinido y tomado correctamente para conseguir el buen control de la enfermedad.

Las guías de terapia antirretroviral recomiendan la “triple terapia”, que consiste en una combinación de tres fármacos con pocos efectos secundarios y de fácil toma (1-2 pastillas diarias), lo que facilita una buena adherencia, indispensable para alcanzar el éxito terapéutico.

El inicio del tratamiento debe recomendarse a todas las personas que den positivo en los test diagnósticos de infección por VIH, independientemente de su situación clínica e inmunológica, y debe empezarse lo antes posible según avala la evidencia científica (estudio START: Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment⁽³⁾). El embarazo es una indicación absoluta de tratamiento antirretroviral para evitar la transmisión del virus de la madre al hijo ⁽⁴⁻⁵⁾.

La monitorización de la infección se realiza mediante la determinación carga viral plasmática (CVP) y el recuento de linfocitos CD4+. Se considera carga viral indetectable cuando se sitúa por debajo de 50 copias/ml. En el momento actual, se considera que CV indetectable es igual a intransmisible. También se recomienda analizar los linfocitos CD8+ o el cociente CD4/CD8, ya que aporta información sobre la morbilidad por complicaciones asociadas ⁽⁶⁾.

TAR recomendado por la guía española GESIDA 2020 ⁽⁴⁾

En España, hay **seis familias** de fármacos antirretrovirales (FAR) comercializadas: los Inhibidores de Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN), los Inhibidores de Integrasa (INI), los Inhibidores de Transcriptasa Inversa no Nucleósidos (ITINN), los Inhibidores de Proteasa (IP), los Inhibidores de Fusión (IF) y los Inhibidores del correceptor CCR5. Dentro de las cuales, distinguimos los siguientes fármacos:

- Siete **ITIAN**: Zidovudina (ZDV), Didanosina (ddI), Estavudina (d4T), Lamivudina (3TC), Emtricitabina (FTC) y Abacavir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido: Tenofovir (TDF).

- Cuatro **INI**: Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), Dolutegravir (DTG), y Bictegravir (BIC).
- Cuatro **ITINN**: Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETR) y Rilpivirina (RPV). La Doravirina (DOR), está aprobada pero pendiente de comercialización.
- Seis **IP**: Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Lopinavir (LPV), Fosamprenavir (FPV), Saquinavir (SQV) y Tipranavir (TPV).
- Un **IF**: Enfuvirtide (ENF).
- Un **inhibidor del correceptor CCR5**: Maraviroc (MVC)

Las pautas de triple terapia recomendadas están formadas por 2 ITIAN, asociados a un INI, un ITINN o un IP potenciado (ANEXO II). Entre los **ITIAN**, las combinaciones empleadas de inicio son TDF/FTC y ABC/3TC, pudiendo administrarse en preparados coformulados (es decir, en un único comprimido). La familia asociada de elección actualmente son los **INI**, concretamente se utilizan: BIC combinado con TDF/FTC; DTG combinado con ABC/3TC, TDF/FTC o simplemente con 3TC y RAL con TDF/FTC. Las pautas que incluyen ITINN o IP, han pasado a ser consideradas de segunda línea. No existe ningún fármaco preferente dentro de la familia de los **ITINN**, aunque RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP >100.000 copias/ml. Y respecto a los **IP**, se usan asociados a Ritonavir (RTV) o Cobicistat (COBI), para potenciar su acción terapéutica (4,7,8).

4.2 INFECCIÓN POR VIH EN LA MUJER GESTANTE

4.2.1 Recomendaciones previas al embarazo

La elevada incidencia del VIH en personas en edad fértil unida al aumento de su expectativa de vida, han hecho que cada vez más parejas se planteen la posibilidad de tener descendencia. Es necesario proporcionar un adecuado consejo preconcepcional en la mujer infectada por VIH para que presente un adecuado estado de salud previo a la gestación. También debemos de informar sobre las posibles técnicas reproductivas disponibles, explicando los beneficios y riesgos de cada una de ellas. Todo ello con el objetivo de conseguir una gestación favorable, minimizando los riesgos tanto para la mujer, como para la pareja y el feto (9,10,11).

4.2.1.1 Consejo preconcepcional

El consejo preconcepcional debe incluir las siguientes estrategias ^(9,10):

- **Contracepción efectiva:** conseguir una situación clínica óptima para la gestación (control virológico e inmunológico, buen seguimiento clínico y un buen cumplimiento del tratamiento), evitando la gestación no planificada.
- **Consejo sobre hábitos saludables:** evitando el consumo de tóxicos.
- **Actualización de vacunas:** indicadas por la infección VIH (antineumocócica, antigripal anual, recuerdo frente a tétanos-difteria, antimeningocócica, hepatitis B).
- **Uso de folatos preconcepcionales:** disminuye el riesgo de defectos del tubo neural fetal, de la misma forma que lo hace en población general.
- **Optimización del control clínico:** La paciente debe recibir el tratamiento antirretroviral según las recomendaciones para el tratamiento del adulto infectado, excluyendo fármacos potencialmente teratogénicos (efavirenz).
- **Informar del riesgo de transmisión vertical,** así como de los potenciales efectos adversos de la medicación durante el embarazo sobre la madre o el feto, y sobre los riesgos de complicaciones obstétricas (prematuridad, preeclampsia...).
- **Valoración básica de fertilidad:** Varios estudios epidemiológicos sugieren una fertilidad disminuida en pacientes infectadas por el VIH. La infección se ha asociado con disfunción ovárica, mayor prevalencia de infecciones del tracto genital superior y de obstrucción tubárica. Además, parece que existe un factor ovocitario secundario a toxicidad del TAR.

4.2.1.2 Opciones reproductivas en parejas con infección por el VIH

En primer lugar, es fundamental conocer el estado de ambos miembros de la pareja frente al VIH y otras infecciones de transmisión sexual, por medio de la evolución inmunológica y CV, historia de tratamientos, etc. ⁽¹¹⁾. La tasa de transmisión sexual aumenta exponencialmente cuando la CV de la persona infectada es elevada, o bien cuando el que no está infectado presenta lesiones genitales. Sin embargo, el riesgo se reduce notablemente cuando la persona infectada recibe tratamiento y presenta CV indetectable ⁽⁹⁾.

Por otro lado, es de interés realizar un estudio de fertilidad a ambos miembros de la pareja para descartar la existencia de patologías que dificulten la gestación, indicar la técnica más conveniente y evitar exponerse a un riesgo innecesario (11).

HOMBRE	MUJER
<ul style="list-style-type: none"> • Analítica general con serologías (VHC, VHB y lúes) • CV y poblaciones linfocitarias • Seminograma basal y pruebas de funcionalismo espermático • Cultivos uretrales (gonococo, chlamydia, herpes) 	<ul style="list-style-type: none"> • Analítica general con serologías (VHC, VHB y lúes) • Perfil hormonal basal (FSH, LH, estradiol en 3^{er} día del ciclo). Valorar Hormona Antimülleriana. • Cultivos endocervicales (gonococo, clamidia, herpes) • Citología cervico-vaginal actualizada. • Ecografía transvaginal con conteo de folículos antrales. <p>Otras pruebas especializadas como histerosalpingografía no están indicadas, salvo en casos de sospecha de patología específica, como la tubárica</p>

Tabla 1. Estudio básico de fertilidad (9).

Las opciones reproductivas difieren según el miembro infectado de la pareja:

a) Hombre infectado por VIH

El propio semen contiene el virus del VIH: concretamente, se ha detectado en el plasma seminal y en las células no espermáticas (12). Las situaciones en las que el hombre es el miembro infectado de la pareja, suponen uno de los escenarios más complejos para conseguir la concepción y requieren de un asesoramiento muy especializado (9).

a.1) Lavado seminal con técnica de reproducción asistida asociada

Las técnicas de reproducción asistida con lavado seminal se consideran la forma de concepción más segura cuando el hombre es el miembro infectado, siendo el método de elección en nuestro medio. En primer lugar, se aíslan los espermatozoides del resto de componentes seminales (que son los que

contienen el VIH), mediante una técnica de centrifugación basada en gradientes de densidad. A continuación, la muestra purificada se somete a estudio para comprobar la negatividad al VIH mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Las muestras positivas son rechazadas y con las muestras lavadas negativas se realiza inseminación intrauterina (IIU) o fecundación in vitro. La elección de la técnica se determina atendiendo a las características de cada pareja en particular: edad, antecedentes patológicos, resultados de los exámenes de fertilidad... y se recomienda asociar inducción de la ovulación para optimizar el rendimiento ^(9,11).

Las técnicas de lavado espermático parecen seguras y efectivas según estudios observacionales ^(13,14), y las tasas de embarazos conseguidas son superponibles a las obtenidas en parejas estériles sometidas a esta misma técnica.

Los requisitos a tener en cuenta antes de aplicar la técnica son ⁽⁹⁾:

- Infección por el VIH estable, con TAR.
- No contraindicación para el tratamiento reproductivo por otras causas (por ejemplo, por uso de ribavirina en los últimos 6 meses).
- Estudio básico de fertilidad a ambos miembros de la pareja.
- Consentimiento informado específico firmado por ambos miembros de la pareja.

a.2) Concepción natural

Algunos autores proponen permitir relaciones sexuales desprotegidas durante los días fértiles, siempre que se cumplan las siguientes condiciones ⁽⁹⁾:

- Miembro infectado en TAR con buen cumplimiento.
- Carga viral indetectable durante más de 6 meses.
- Buen estado inmunológico.
- Ausencia de otras enfermedades de transmisión sexual.
- Estudio previo de fertilidad normal en ambos miembros de la pareja.

No obstante, se ha visto que existe una discordancia entre la carga viral en plasma y en semen, siendo mayor en sangre, por lo que debe considerarse el riesgo residual de transmisión sexual aún con carga viral indetectable ⁽¹⁴⁾.

a.3) Profilaxis preexposición periconcepcional (PREP-C)

La profilaxis previa a la exposición puede ser una medida eficaz para disminuir la transmisión horizontal a la pareja. Se recomienda el uso de Tenofovir (TDF) o Tenofovir + Emtricitabina (TDF/FTC) en el miembro no infectado, y siempre que su pareja presente carga viral indetectable ⁽¹⁵⁾.

b) **Mujer infectada por VIH**

Las parejas serodiscordantes en las que la mujer es la portadora del VIH deben considerar como primera opción las autoinseminaciones vaginales, que consisten en inyectar el contenido seminal de un preservativo dentro de la vagina, con la ayuda de una jeringa sin aguja o *pipeta pasteur*, tras mantener relaciones sexuales protegidas durante la fase fértil del ciclo. Este es un método muy sencillo, y con el que se evita la transmisión al hombre no infectado ^(9,10).

En caso de infertilidad, se orientará a la pareja a realizar una técnica de reproducción asistida, considerando los siguientes criterios ⁽⁹⁾:

- Estabilidad de la infección por el VIH e información sobre riesgos de la gestación y de transmisión perinatal.
- Se indicará la técnica de reproducción asistida más adecuada, con las pautas de estimulación que se consideren oportunas (inseminación intrauterina, fecundación in vitro, donación de ovocitos).
- Se informará sobre la posibilidad de que los resultados obtenidos sean inferiores a lo esperado.
- Idealmente, se transferirá un solo embrión para minimizar el riesgo de gestación múltiple. Sin embargo, en estas pacientes son esperables unos resultados reproductivos inferiores por lo que se aconseja una política menos restrictiva.
- En caso de no obtener una gestación se valorará esperar a que la situación inmunológica sea óptima y/o la posibilidad de una donación de ovocitos.
- Disposición de las instalaciones adecuadas en el laboratorio y de personal sanitario entrenado para el manejo adecuado de las muestras y evitar la contaminación de otras muestras biológicas.

- Consentimiento informado específico firmado por ambos miembros de la pareja, detallándose los riesgos de la técnica a realizar.

c) Los dos miembros de la pareja infectados

Cuando ambos miembros de la pareja están infectados por el VIH, se plantea la concepción natural con relaciones desprotegidas. En caso de que el curso de la infección o el patrón de resistencias frente al VIH fueran muy diferentes entre ambos, podrían plantearse técnicas de lavado seminal o de autoinseminaciones para evitar la superinfección por el VIH del otro miembro de la pareja ^(9,11).

4.2.2 Manejo de la mujer gestante con VIH

4.2.2.1 Información y diagnóstico de la infección

La aplicación de medidas preventivas prácticamente elimina el riesgo de transmisión vertical (TV) de la infección por VIH, pero sólo será posible si se identifica precozmente a la gestante infectada. Por ello, es obligatorio realizar la serología frente al VIH a toda gestante en la primera visita, y se deberá confirmar la infección con una 2ª determinación (Western-blot). Se repetirá la prueba en el tercer trimestre de gestación a todas las gestantes, con el objetivo de identificar las posibles seroconversiones. En mujeres con conductas de riesgo para la infección por VIH durante la gestación, se les realizará la serología al menos una vez cada trimestre ⁽⁹⁾.

Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto o en el postparto inmediato, se debe indicar, con carácter urgente, la realización de pruebas serológicas rápidas (test rápido o ELISA inmediato), que deberán confirmarse posteriormente por una determinación de ELISA convencional y Western-blot. Para disminuir los falsos negativos del periodo ventana de la serología, también puede solicitarse una carga viral, siendo preciso indicar su carácter urgente para tener el resultado en aproximadamente 24-48 horas ⁽¹⁰⁾.

Tres posibles pacientes embarazadas con VIH ⁽⁹⁾:

Diagnosticadas antes de la gestación	<p>La gestación es indicación absoluta para recibir ARV: El TAR disminuye la TV, incluso con niveles bajos de CV.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gestantes que ya reciben TAR no deben suspenderlo, salvo indicación médica, como en caso de intolerancia (suspender simultáneamente ARV, salvo las pautas con no nucleósidos que se deben suspender de forma escalonada). - Recomendaciones generales: Estilo de vida saludable, evitar tóxicos y relaciones sexuales sin protección. - No lactancia natural durante el puerperio.
Diagnosticadas durante el cribado	<ul style="list-style-type: none"> - Informar del resultado de la prueba y sobre aspectos generales de la infección por el VIH - Seguimiento del embarazo por equipo multidisciplinar (infectólogo, obstetra y pediatra) - Informar a la paciente de la necesidad de contactar con las parejas sexuales previas
Diagnosticadas en fases avanzadas de la gestación durante el parto	<ul style="list-style-type: none"> - La mayoría de los niños infectados son hijos de madres no diagnosticadas o con un diagnóstico tardío de la infección. Informar a toda gestante no controlada o con serología no realizada o desconocida de la conveniencia de realizarse un test rápido para el VIH. - Ante resultado positivo, actuar con celeridad, dado los efectos beneficiosos de medidas como cesárea electiva o administración de Zidovudina IV intraparto. - Completar la evaluación diagnóstica post-parto, y programar controles médicos y apoyo psicosocial.

Tabla 2. Manejo de la mujer gestante con VIH según el momento del diagnóstico de la enfermedad.

4.2.2.2 Valoración clínica, analítica y seguimiento durante el embarazo ^(9,10)

Valoración inicial

a) Historia clínica: Si la paciente había sido diagnosticada previamente.

- Fecha de diagnóstico y mecanismo de transmisión.
- Evaluación clínica e inmunológica: se revisarán las enfermedades relacionadas con el VIH y los recuentos de linfocitos CD4 y cargas virales anteriores.
- Historia de uso de TAR (estudio de resistencias, antecedentes de toxicidad por ARV), previa y actual.
- Necesidades de soporte social o psiquiátrico, especialmente si existe consumo de tóxicos.

b) Exploraciones complementarias:

- **Determinaciones analíticas:**
 - **Hemograma y bioquímica con perfil hepático y renal.**
 - **Recuento de linfocitos T CD4+ y CV en plasma**, para valorar situación inmunológica.
 - **Test de resistencias a antirretrovirales:** se debe realizar antes de iniciar el TAR o en aquellos casos en los que tomando TAR presenten CV detectables (umbral para las resistencias >500 copias/ml).
 - **Prueba de detección de HLA-B*5701**, tanto si se usa ABC de forma inicial como si no.
 - **Serologías:** Hepatitis A, B y C, CMV, Rubeola, Toxoplasma gondii y Treponema Pallidum. En situaciones particulares (inmigrantes latinoamericanos, viajes previos o de la pareja a zonas de riesgo), valorar serologías de Chagas y virus Zika, revisar vacunas frente a sarampión y screening TBC.
- **Citología cérvico-vaginal.**
- **Evaluación del status de vacunación** de la paciente, con especial atención a la hepatitis A, hepatitis B, gripe y vacuna antineumocócica y Tdap (entre la 27 y 36 semanas).
- **Edad gestacional**
- **Cultivos:** Cribado de otras infecciones de transmisión sexual que puedan aumentar el riesgo de TV.

Seguimiento de la gestante infectada durante el embarazo

- **Carga viral:** realizar determinación de carga viral en plasma (CVP) 2-4 semanas después del inicio o cambio de TAR, posteriormente se hará de forma mensual hasta que ésta sea indetectable, y al menos trimestralmente a partir de entonces. Se recomienda realizar una última determinación entre las 34-36 semanas, para establecer la vía de parto más adecuada y el tratamiento que recibirá el recién nacido. En gestantes que inician el embarazo con CVP indetectable, realizar control CVP en el 1^{er} y 3^{er} trimestre, y también en el 2^o si mantiene prácticas de riesgo.

- **Linfocitos CD4:** después del primer recuento en la visita inicial, se realizará de forma trimestral, excepto en pacientes que repetidamente tengan una CVP indetectable y cifras de linfocitos CD4 >300 células/mm³, en cuyo caso se hará semestral.
- **Control de adherencia y monitorización de los potenciales efectos adversos del TAR** (función hepática, hemograma, función renal).
- **Profilaxis de infecciones oportunistas** si CD4<200/mm³.
- **Ecografía:** realizar en el primer trimestre para determinar la edad gestacional (EG) y estimar la fecha más probable del parto.
- **Cribado de cromosopatías combinado bioquímico-ecográfico**
En pacientes en las que sea necesaria una **amniocentesis**, es preciso que previamente estén con TAR y con CV indetectable para reducir el riesgo de TV. Si presenta CV detectable (>50 copias/ml), se tratará de retrasar la prueba hasta conseguir los valores más bajos posibles, o bien, se planteará la realización de otras **pruebas no invasivas**, empleando el ADN fetal libre en sangre materna.

PRIMERA VISITA	VISITAS SUCESIVAS
<p>1. Información obstétrica e infectológica sobre las implicaciones de la infección por el VIH durante la gestión.</p> <p>2. Anamnesis completa (tóxicos, vacunas, parejas sexuales)</p> <p>3. Exploración clínica general y obstétrica (peso, talla, TA)</p> <p>4. Citología cérvico-vaginal</p> <p>5. Descartar ITS: Cribado de infecciones genitales y valorar repetición en la semana 28, según resultados y/o factores de riesgo.</p> <p>6. Determinar estadio clínico de la infección por VIH.</p> <p>7. Historia de uso de ARV (anterior y actual)</p> <p>8. Determinaciones analíticas generales de la gestación (grupo sanguíneo y Rh; hemograma y bioquímica –descartar</p>	<p>1. Valoración de las pruebas anteriores</p> <p>2. Iniciar tratamiento adecuado según recomendaciones generales para el adulto infectado e individuales para la gestante, considerando el potencial impacto para el feto.</p> <p>3. Búsqueda de posibles complicaciones por TAR.</p> <p>4. Ofrecer las condiciones óptimas para la realización de amniocentesis (TAR efectivo, CV indetectable y no paso transplacentario), en caso de que fuera precisa.</p> <p>5. Control CVP en 1^{er} y 3^{er} trimestre, y en 2^o si mantiene prácticas de riesgo.</p> <p>6. Determinación de linfocitos CD4 trimestral o semestral, según criterio médico.</p>

<p>toxicidad por ARV-; serologías –HbsAg, VHC, lúes, toxoplasma, CMV, rubeola-; urocultivo)</p> <p>9. Estudios específicos de infección por VIH: CVP, recuento CD4.</p> <p>10. Ecografía (EG y cribado cromosomopatías)</p>	<p>7. Profilaxis de infecciones oportunistas si CD4 <200cel/mm³</p> <p>8. Control del bienestar fetal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eco-doppler: cada 4-6 semanas, a partir de la 20ª semana. - Registro cardiotocográfico (RCTG): a partir de la 36-37 semana, y en casos de alteración del estudio doppler, de bajo peso para la edad gestacional o cuando se considere preciso. <p>9. Controles seriados de proteinuria, tensión arterial y peso maternos.</p>
---	--

Tabla 3. Control de la gestación en la mujer infectada ⁽⁹⁾.

4.2.2.3 Complicaciones médicas de la gestación en mujeres con el VIH

a) HTA y complicaciones asociadas

En los últimos años se ha demostrado un incremento de preeclampsia en mujeres con ARV, presentando un riesgo 2,3 veces mayor que en la población general. Asimismo, el riesgo es mayor en la embarazada con TAR que en la no tratada. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto, aunque parece que el TAR induce una reconstitución inmune que podría estar implicada. Ante este aumento en la incidencia, es preciso una estrecha vigilancia de las posibles alteraciones hipertensivas y del bienestar fetal ^(9,16).

b) Diabetes gestacional

El propio embarazo es un factor de riesgo asociado a alteraciones del metabolismo de la glucosa, y dada la mayor incidencia de alteraciones metabólicas en la población VIH general, es razonable pensar que en mujeres gestantes con VIH exista mayor riesgo de padecerlas.

Sin embargo, existen discrepancias sobre si el TAR supone un incremento en la incidencia de diabetes mellitus gestacional en mujeres embarazadas con VIH. El Comité de Expertos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) establece las mismas recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento para este grupo de pacientes, que las aplicables a la población general ⁽¹⁷⁾.

c) Infecciones

Entre las infecciones que pueden acontecer durante la gestación de una mujer VIH, destacan por tener más riesgo de transmisión vertical las expuestas a continuación ⁽¹⁸⁾:

	CRIBADO	DIAGNÓSTICO	TRATAMIENTO
Sífilis	Primeras semanas gestación (< 12 semanas). Repetir si clínica compatible.	Pruebas treponémicas y no treponémicas	Penicilina G benzatina IM
Virus Varicela Zoster (VVZ)	Prevención: vacuna. NO administrar en gestación	Infección fetal asintomática: 5-10% en el primer y segundo trimestre, pudiendo alcanzar el 25% cerca de la semana 36 de gestación.	Inmunoglobulina humana específica del Zoster dentro de las 48 horas tras contacto con enfermo.
VHS genital (tipo I y II)	Riesgo de transmisión: si infección poco tiempo antes del parto, en primer trimestre o herpes genital recurrente.		Aciclovir en tercer trimestre.
CMV	Durante embarazo seroconversión de CMV 1-4%.	Transmisión perinatal e intrauterina, menos frecuente postnatal.	No evidencias sobre eficacia y seguridad del tratamiento.
Infección gonocócica		Transmisión perinatal, en menor medida intrauterina.	Ceftriaxona 250 mg IM monodosis + Azitromicina 1 gr vía oral monodosis.
Infección por Chlamydia Trachomatis	Vía transmisión sobretodo perinatal, en menor medida intrauterina,		Azitromicina 1 gr dosis única o azitromicina 500 mg vo (3 veces/día – 7 días).

Tabla 4. Infecciones con riesgo de transmisión al RN.

4.2.2.4 Diagnóstico prenatal y técnicas invasivas ^(19,20)

a) Cribado combinado bioquímico-ecográfico

Debido a posibles alteraciones en los marcadores séricos de cromosomopatías en gestantes con VIH (por disminución en niveles de linfocitos CD4, la CV o la medicación antirretroviral), se debe realizar un cribado bioquímico-ecográfico, que puede realizarse en dos momentos:

- En el primer trimestre (de elección): Determinación de marcadores séricos: PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) y subunidad B de la hCG (free BhCG) en la semana 10 y evaluación ecográfica de la translucencia nuca en las semanas 12-13. Siempre teniendo en cuenta la edad materna, además de otros factores (gestación única/múltiple, raza, tabaquismo, etc.).
- En segundo trimestre (15 semanas). Consiste tanto en la determinación en sangre materna de los marcadores séricos mencionados anteriormente como en la búsqueda de los marcadores ecográficos secundarios. Preferentemente reservado a las pacientes a las que no se ha podido realizar el cribado del primer trimestre por no haber llegado a tiempo. Asumiendo la menor sensibilidad de la prueba y una posible mayor tasa de falsos positivos.

b) Técnicas invasivas

En caso de que sea necesario realizar un procedimiento invasivo, se recomienda valorar detenidamente el riesgo-beneficio y realizarlo bajo tratamiento antirretroviral optimizado y con carga viral indetectable.

La biopsia corial se realiza en las semanas 12-13 de gestación, mientras que la amniocentesis a partir de la semana 15. Ambas técnicas se pueden plantear en gestantes con CV menor a 50 copias/ml, con las mismas indicaciones que las VIH negativas, siempre y cuando se encuentre bajo tratamiento antirretroviral. En gestantes con CV > o igual a 1000 copias/ml estas técnicas están contraindicadas, y en casos intermedios con CV entre 50 y 1000 copias/mL se intentará demorar la realización de técnicas invasivas hasta conseguir una carga viral indetectable. No obstante, se tratará de evitar estas técnicas, optando preferentemente por técnicas no invasivas.

4.2.3 Tratamiento antirretroviral durante el embarazo

El tratamiento antirretroviral durante la gestación está indicado en todos los casos para prevenir la transmisión vertical.

4.2.3.1 Fármacos antirretrovirales. Seguridad y efectos secundarios del TAR durante el embarazo.

➤ Inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos (ITIAN)

Las coformulaciones **ABC/3TC** y **TDF/FTC** se pueden utilizar en el embarazo en las mismas condiciones de uso que en otros pacientes infectados por el VIH. La **Zidovudina**, pese haber sido un fármaco clave históricamente en la prevención de la TV, se ha desaconsejado su uso por su inferioridad terapéutica. **Estavudina** y **Didanosina** son fármacos tóxicos que no deben de ser utilizados en ningún caso ⁽⁹⁾.

➤ Inhibidores de Integrasa (INI)

En los últimos años se han convertido en los acompañantes de elección de los ITIN a la hora de iniciar tratamiento en los pacientes con infección VIH, dado su favorable perfil de efectos adversos, sus escasas interacciones y su excelente eficacia. La experiencia en el embarazo es limitada, aunque creciente. Además, parece que producen un descenso más rápido en la carga viral, proporcionando una ventaja considerable en aquellas mujeres que conocen su diagnóstico por VIH en fases avanzadas de la gestación ⁽⁹⁾.

Raltegravir (RAL) es el INI con el que se tiene mayor experiencia. Tiene una buena tolerancia y muy pocas interacciones, aunque se han descrito algunos casos de hipertransaminasemia, por lo que se debe monitorizar. Resulta potencialmente útil en mujeres embarazadas con virus resistentes a fármacos de primera línea. Y también se recomienda su administración en gestantes con diagnóstico tardío y que presentan niveles elevados de CV durante las últimas semanas de embarazo, dado su buen paso transplacentario y el rápido descenso que produce en la carga viral ⁽²¹⁾.

Sobre el uso de **Dolutegravir** (DTG) en gestantes hay bastante controversia. Algunos estudios muestran hallazgos tranquilizadores respecto al bienestar fetal y materno ⁽²²⁾, mientras que otros han informado de mayores tasas de defectos

del tubo neural en bebés de mujeres tratadas con Dolutegravir ⁽²³⁾.

Los datos disponibles sobre **Elvitegravir** (EVG) son muy limitados (solo un caso publicado), por lo que se desaconseja su uso durante el embarazo ⁽²⁴⁾.

➤ **Inhibidores de transcriptasa no nucleósidos (ITINN)**

Nevirapina (NVP) es un fármaco desaconsejado por su escasa potencia terapéutica. No obstante, dada la amplia experiencia y seguridad de uso en la gestación, no debe suspenderse si la mujer está tomando este fármaco y su infección por el VIH está bien controlada ⁽⁹⁾.

Pese a considerarse como un fármaco de categoría D y estar contraindicado en el primer trimestre de gestación por su potencial efecto teratogénico, recientes estudios no muestran que el **Efavirenz** (EFV) suponga un mayor riesgo de anomalías congénitas generales o del sistema nervioso central, pudiéndose usar durante cualquier momento del embarazo. No obstante, presenta un perfil de efectos adversos que lo relegan a un segundo nivel, tratándose de un fármaco alternativo, aunque sigue siendo empleado en países con menos recursos ⁽²⁵⁾.

Respecto a la **Rilpivirina**, no se han podido extraer conclusiones sólidas de su posible teratogenicidad, por lo que es preferible emplear un tercer fármaco con el que se tenga una mayor experiencia de uso en el embarazo. Sobre **Etravirina** tampoco existen datos suficientes sobre la seguridad y farmacocinética en el embarazo como para recomendar su empleo ⁽⁹⁾.

➤ **Inhibidores de proteasa (IP)**

Ha habido una enorme controversia respecto al potencial riesgo de parto prematuro en mujeres embarazadas tratadas con estos fármacos. Mientras un reciente metaanálisis sugiere esta relación ⁽²⁶⁾, estudios europeos y africanos ^(27,28) han encontrado datos que orientan a que este efecto podría no ser específico de los IP, relacionándose también con otras familias de fármacos, especialmente si se utilizan pre-concepcionalmente.

Otra de las limitaciones del empleo de los IP es que, dadas las especificidades farmacocinéticas de la gestación, puede producirse una disminución de los niveles de estos fármacos a lo largo del embarazo, especialmente en el tercer

trimestre ⁽²⁹⁾.

Lopinavir (LPV) se considera como fármaco alternativo dado su perfil de efectos secundarios y la necesidad de administrar dosis diaria. Además, estudios recientes señalan que su combinación con TDF/FTC se asocia a una mayor mortalidad neonatal en la primera semana de vida ⁽³⁰⁾.

Atazanavir (ATV) tiene la ventaja de su administración una vez al día (QD) y ha demostrado ser razonablemente seguro en el embarazo (aunque no se puede descartar el riesgo más elevado de parto prematuro). **Darunavir** (DRV) es considerado también un fármaco alternativo ⁽⁹⁾.

➤ **Inhibidores de la entrada**

Dentro de este grupo distinguimos los inhibidores de fusión, como es el **Enfuvirtide**, un fármaco de administración subcutánea indicado únicamente en pacientes en las que han fracasado varias familias de fármacos. Y los inhibidores del coreceptor CCR5: **Maraviroc**, también indicado tras múltiples fracasos terapéuticos en los que se necesita construir una pauta de rescate. De ambos se tiene experiencia limitada en el embarazo ⁽⁹⁾.

4.2.3.2 Recomendaciones de manejo de TAR en la gestación y en el postparto.

EL TAR es el factor de mayor impacto en la prevención de la TV del VIH. El objetivo principal del tratamiento es preservar la salud de la madre y el hijo, además de evitar la aparición de resistencias que limiten futuras opciones terapéuticas. Para ello es necesario mantener la CVP indetectable durante la gestación y durante el parto.

a) Eficacia del TAR en el embarazo

En algunos estudios prospectivos controlados ⁽³¹⁾, se ha visto que el empleo del TAR durante el embarazo conseguía tasas de TV muy bajas, llegando a ser inferiores al 0,1% en pacientes con CVP < 50 copias/mL. Esto traduce que la tasa de transmisión en mujeres con CVP indetectable es prácticamente nula.

b) Recomendaciones para el inicio del tratamiento ⁽⁹⁾:

1. El TAR se recomienda a todas las mujeres gestantes lo más precozmente posible para reducir el riesgo de TV.

2. Si la mujer se queda embarazada tomando TAR y el VIH está bien controlado, mantener el TAR. Si la pauta incluye algún fármaco contraindicado en la gestación se modificará el tratamiento.
3. Si la mujer queda embarazada tomando TAR y la infección por VIH no estuviera bien controlada, se recomienda estudio de resistencias a antirretrovirales e historia detallada de TAR con el objetivo de adecuar una pauta de TAR que controle el VIH. El nuevo TAR podrá indicarse antes de recibir el resultado del estudio de resistencias, modificándolo, si fuera preciso, cuando se disponga de los resultados.
4. Si el diagnóstico de infección por VIH se conoce durante la gestación, se recomienda iniciar TAR lo antes posible basado en los datos que demuestran que la supresión virológica temprana se asocia con más bajo riesgo de transmisión.
5. Si la mujer es diagnosticada de infección por VIH en etapas tardías de la gestación, en el tercer trimestre o más cerca del parto, iniciar TAR de manera inmediata con pautas triples que consigan un descenso rápido de la CV, como RAL y observar las medidas de profilaxis y tipo de parto que se indican en los capítulos correspondientes.
6. La elección de los fármacos concretos se basará en su eficacia, su seguridad en la gestación y en su facilidad de cumplimiento.
7. El cumplimiento del TAR debe ser una prioridad en la embarazada.
8. En el postparto se mantendrá el tratamiento antirretroviral de la mujer siguiendo las guías de tratamiento antirretroviral del adulto.

	INICIO DEL TAR	FÁRMACOS ARV ⁽¹⁾ AR	COMENTARIO
MUJER CON TAR QUE DESEA GESTACIÓN	Según guías del adulto	Pautas preferentes para gestación	Insistir en la adherencia y mantener la CV indetectable previa al embarazo
GESTANTE NAIVE AL TAR	Lo más precoz posible	Pauta preferente o alternativa	
MUJER QUE QUEDA GESTANTE TOMANDO TAR Y ESTÁ BIEN	Mantener TAR	Mantener su pauta de tratamiento. Si está con EFV se puede mantener,	Si ATV/r se acompaña de TDF, aumentar dosis de ATV a 400mg en 2o y tercer trimestre

<u>CONTROLADA</u>		aunque no se considera de elección. En el caso de que el TAR contenga NVP, mantener si CD4>25' cels/mm ³ . Contraindicado: d4T+ddl	especialmente en mujeres pretratadas DRV/r Aumentar dosis en gestación 600 mg/100 mg BID En pautas con LPV/ r, en 3o trimestre valorar aumento de dosis (600/150mg) BID (III). Se desaconseja la combinación TDF/FTC + LPV/r
<u>MUJER QUE QUEDA GESTANTE TOMANDO TAR CON VIH NO CONTROLADO</u>	Mantener TAR modificando la pauta	Indicar pauta de TAR según historia de TAR previo y estudio de resistencias	El objetivo fundamental es conseguir CV indetectable. Pueden necesitarse fármacos alternativos o con los que existe menor experiencia en gestación
<u>PRIMOINFECCIÓN POR VIH EN GESTACIÓN</u>	Inicio inmediato ^(IV)	Triple terapia con RAL ^(IV-V) o DRV+r (BID) o ATV+r	Si el diagnóstico es en tercer trimestre, AZT intraparto y programar cesárea electiva
<u>MUJER DIAGNOSTICADA TARDÍAMENTE CERCA DEL PARTO</u>	Iniciar TAR de manera inmediata	Pautas de TAR con RAL que consigan un descenso rápido de la CV	Profilaxis en parto con AZT y cesárea electiva
<u>MUJER DIAGNOSTICADA EN EL PARTO</u>	Realizar test rápido para VIH	AZT IV+ RAL +TDF/FTC	Profilaxis parto con AZT IV y Cesárea electiva

Tabla 5. Tratamiento antirretroviral. Diferentes escenarios de presentación ⁽⁹⁾.

(I) Si antecedente de hepatitis B, incluir en la pauta TDF+FTC o 3TC.

(II) iniciar lo más precozmente posible, siempre que se comience con fármacos seguros y que no haya una hiperemesis gravídica incontrolable.

(III) Se puede producir disminución de niveles terapéuticos en tercer trimestre de embarazo en gestantes con LPV/r y ATV/r. Para más información ver texto.

(IV) La primoinfección en la gestante es una situación de emergencia médica ya que es en esta circunstancia cuando mayor puede ser la transmisión del VIH. Indicar TAR urgente que incluya un INI especialmente RAL. Si hay buena adherencia al TAR se recomienda usar RAL ya que consigue CV indetectables antes que los IP.

(V) Raltegravir es el inhibidor de integrasa preferente

c) Pautas para la mujer gestante ⁽⁹⁾ (ANEXO III):

La elección de los FAR se basará en el estudio de resistencias y en la seguridad de los mismos si no hay resistencias.

- El TAR de elección (TDF o ABC) + (3TC o FTC) + (RAL o ATV/r o DRV/r BID. ABC puede usarse únicamente si la paciente es HLA-B5701 negativa.
- Si por problemas de tolerancia o resistencia no se pudiera elegir una pauta preferente, se utilizará una pauta de fármacos “recomendados” o “alternativos” tras una valoración individualizada. En cualquier caso, se desaconseja la pauta TDF/FTC + LPV/r.
- En caso de existir mutaciones de resistencia se construye una TAR que tenga como objetivo prioritario conseguir el control del VIH.

4.2.4 Patología obstétrica y manejo intraparto

4.2.4.1 Patología obstétrica

a) Amenaza de parto prematuro

El parto prematuro (PP) es todo aquel que acontece entre las semanas 22 y 36+6 de gestación, y normalmente viene antecedido por una entidad clínica que denominamos Amenaza de Parto Prematuro (APP), que se define por la existencia de contracciones uterinas junto con modificaciones cervicales observadas mediante la medida de la longitud cervical por ecografía transvaginal.

El PP es el factor aislado más significativo de mortalidad neonatal y causante del 85% de las complicaciones perinatales. La etiología es multifactorial. Para la prevención se deben evitar potenciales factores desencadenantes (edad materna, bajo nivel socioeconómico, mal control gestacional, patología

placentaria, factores cervico-vaginales, tabaquismo, drogas...) ⁽⁹⁾.

La asociación entre PP e infección por VIH viene marcada por el deterioro del estado inmunológico materno ($CD4 < 500 \text{ cel/mm}^3$) y por la administración del TAR, sobre todo si se toma preconcepcionalmente y si FAR pertenece al grupo de los IP ^(26,32).

Si las contracciones uterinas son regulares durante la amenaza del parto prematuro, aunque las modificaciones cervicales sean mínimas, se debe administrar AZT iv junto al tratamiento tocolítico (atosibán, nifedipino). Además, debemos complementar el tratamiento con corticoides (betametasona) y antibióticos (penicilina), necesarios para favorecer la madurez pulmonar en gestantes $< 34+6$ semanas y disminuir la morbimortalidad neonatal. Las pacientes en TAR deberán de continuarlo, y las que no lo recibieran, deben iniciarlo. En caso de fracaso en tratamiento tocolítico se terminará el parto por vía vaginal o mediante cesárea dependiendo de la carga viral y de las condiciones obstétricas ⁽³³⁾.

b) Rotura prematura de membranas

La rotura prematura de membranas (RPM) se define como la rotura de las membranas amnióticas antes del inicio del trabajo del parto. Este acontecimiento se asocia con un aumento significativo de la morbimortalidad neonatal, debido principalmente a la posible infección prenatal (corioamnionitis y sepsis), compresión del cordón umbilical, presentación anormal del feto y/o trastornos del neurodesarrollo debidos al oligohidramnios. El riesgo de que se produzcan estas complicaciones aumenta con la disminución de la edad gestacional.

Algunos estudios muestran un incremento de la transmisión materno-fetal cuando la RPM es superior a 4-6h. No obstante, este riesgo desaparece asegurando TAR efectivo que mantenga una CV indetectable. Por tanto, el manejo de la RPM en la gestante infectada por el VIH es complejo puesto que debe valorarse el riesgo de transmisión vertical además de los riesgos asociados a la RPM y a la prematuridad. El tratamiento de la RPM en la gestante seropositiva deberá individualizarse, y dependerá de la edad gestacional, de la carga viral materna y del TAR recibido. En general se siguen las mismas pautas

de tratamiento que en la gestante sin VIH, salvo en casos de CV donde puede ser necesario finalizar la gestación precozmente (ANEXO IV) ^(34,35).

c) Metrorragia del tercer trimestre

El sangrado vaginal en pacientes con el VIH durante el tercer trimestre de la gestación como consecuencia de una placenta previa, abrupcio placentae (DPPNI), vasa previa, etc., aumenta el riesgo de transmisión vertical del VIH. No hay una clara evidencia de qué decisión tomar con respecto a la terminación de la gestación y forma de parto, y el manejo sigue las pautas de la población general. Si no cesa la hemorragia se practicará una cesárea urgente. Si cesa: manejo expectante hasta la semana 37-38 (la vía del parto dependerá de la patología subyacente y de las características de la infección por el VIH en la madre) ⁽⁹⁾.

4.2.4.2 Manejo intraparto

El parto es el periodo de mayor riesgo de transmisión materno-fetal del VIH. Por ello, es esencial la aplicación de medidas terapéuticas y profilácticas de la TV en el momento del parto. Aunque el mecanismo exacto no se ha identificado, se conocen los factores de riesgo más importantes: la carga viral en plasma y en las secreciones cervico-vaginales, el estadio de la enfermedad, la duración de la rotura de membranas y del trabajo de parto, el TAR recibido y la vía del parto. ^(10,36).

El factor aislado que mejor predice la transmisión materno-infantil es la CV materna. A pesar de la correlación existente entre la CVP y en las secreciones cervico-vaginales, en algunas ocasiones puede ser mayor en el tracto genital. Esto explicaría el hecho de que existan casos de transmisión vertical en mujeres con CVP indetectable ^(10,37).

La decisión de la vía de parto debe consensuarse entre la madre y el equipo médico de ginecología e infectología, teniendo en cuenta los niveles de CV de la semana 36, así como aspectos obstétricos como las condiciones cervicales y la integridad de las membranas amnióticas, de forma que se garantice la modalidad de parto que implique menor riesgo de TV y la mínima morbimortalidad materna y fetal ⁽¹⁰⁾.

CESÁREA ELECTIVA	PARTO VAGINAL
CV plasmática materna desconocida o >1000 copias/ml	Mujeres en TAR con CVP<50 cop/mL En mujeres en TAR con CVP entre 50 -1000 cop/mL se deberá individualizar teniendo en cuenta que especialmente, con CV>400 copias, la conducta a seguir deberá basarse en los antecedentes de adherencia al TAR y la existencia o no de fracasos previos.
No TAR; monoterapia con AZT durante el embarazo; pautas ARV distintas a la triple terapia o diagnóstico tardío (a final de gestación o intraparto)	TAR (triple terapia) durante el embarazo, buen control gestacional y carga viral indetectable.
Deseo de la paciente	
Valorar cesárea si ante necesidad de inducir el parto con prontitud (por RPM, sospecha de sufrimiento fetal), las circunstancias son desfavorables para un parto vaginal. Ante otras indicaciones de la inducción (gestaciones cronológicamente prolongadas), proceder de forma habitual (maduración cervical previa con prostaglandinas, administras oxióticos con bolsa íntegra, etc.)	Se puede proceder a la conducta habitual obstétrica del parto vaginal (inducción del mismo) si existe indicación para ello y se cumplen las condiciones anteriores. No es imprescindible la existencia de un índice de Bishop favorable.

Tabla 6. Recomendaciones sobre la elección de la vía de parto ⁽⁹⁾.

a) Recomendaciones respecto a la cesaría electiva ⁽⁹⁾

- Si la indicación de cesárea electiva es la infección por VIH, se programará para la semana 38.
- Si la indicación es exclusivamente obstrétrica se programará para la semana 39.
- En caso de iniciar trabajo de parto antes de la fecha prevista la cesárea, se actuará según cada caso concreto:
 - Si progresión rápida y CV < 50 copias/mL → Parto vaginal.
 - Si CVP entre 50-1000 copias/mL → Se individualizará.
 - En el resto de circunstancias → Cesárea.

- Se debe administrar antibiótico IV profiláctica durante la cesárea.

b) Recomendaciones respecto al parto por vía vaginal ⁽⁹⁾

- Ser especialmente cuidadosos en el manejo del parto para no incrementar el riesgo de transmisión del virus
- Se permite el uso de oxitocina para acelerar el trabajo de parto.
- Se debe evitar la ruptura artificial de las membranas.
- Se deben evitar procedimientos invasivos para monitorizar el bienestar fetal (electrodo interno, determinación de pH de calota fetal)
- La instrumentación del parto y la episiotomía se realizará exclusivamente en circunstancias seleccionadas, siendo preferible el uso de fórceps o espátulas frente a la ventosa, por la mejor incidencia de erosiones cutáneas y traumatismo fetal.

c) Recomendaciones de TAR intraparto ⁽⁹⁾

- El tratamiento intraparto recomendado por haber demostrado mayor eficacia en la reducción de la tasa de transmisión vertical del virus es AZT IV, el cual está indicado en mujeres con CVP >1000 o desconocida en el momento del parto, independientemente de la TAR que hubiese llevado previamente.
- No se debe suspender la TAR oral durante el parto, manteniéndose la pauta habitual, incluso en casos de cesárea programada.
- Paciente que no han recibido TAR durante el embarazo, o que habiéndolo recibido presentan una CVP >50 cop/ml cerca de la fecha de parto, se debe recomendar además de AZT iv, la pauta Tenofovir + Emtricitabina + Raltegravir (dado su rápido paso placentario).
- En caso de que la mujer que se encuentra en parto presenta una CVP > 50 se debe indicar AZT iv, además de triple terapia con Raltegravir.

4.2.5 Control del puerperio

El puerperio es el proceso fisiológico posterior al parto en el que el cuerpo de la mujer sufre una serie de transformaciones anatómicas y funcionales que hacen involucionar paulatinamente todas las modificaciones gravídicas. Su duración es

variable y, por lo general, prolongada hasta un mínimo de 40 días. El primer periodo requiere una atención por parte del personal sanitario por la posibilidad de aparición de diversas complicaciones, principalmente hemorrágicas e infecciosas. En la gestante seropositiva puede ser necesaria una atención especial. Por un lado, las complicaciones obstétricas, particularmente la infección puerperal, pueden estar aumentadas en estas pacientes, sobre todo si el parto se produjo mediante cesárea o bien en aquellas en las que la infección por el VIH presentaba un estadio avanzado.

Además de los controles generales que se deben realizar en toda mujer en puerperio, se deben tener en cuenta una serie de cuidados especiales en las mujeres VIH ⁽⁹⁾:

- **Control analítico:** hemograma y bioquímica con perfil hepático (por el mayor riesgo de anemia y alteraciones metabólicas en estas pacientes)
- **Valorar profilaxis antitrombótica** (por el aumento de complicaciones tromboticas en la infección por el VIH)
- **Inhibir la lactancia materna**, dada la contraindicación de la misma en la infección por el VIH.
- **Control de la infección por VIH**, que será diferente según el momento de diagnóstico y control de la enfermedad: Las mujeres con buen control del VIH durante el embarazo y parto, tan solo habrá que asegurar el seguimiento de la infección. Mientras que, en aquellas diagnosticadas tardíamente (al final del embarazo, durante el parto o en el postparto inmediato), habrá que realizar una evaluación completa.
- **Control ginecológico:** se debe asegurar que el cribado de la patología cérvico-vaginal se ha realizado correctamente, y se valorará remitir a la paciente una consulta de seguimiento de enfermedad cervical y prevención del cáncer genital. Es interesante discutir en el postparto sobre prácticas sexuales seguras y opciones anticonceptivas, con el fin de evitar la transmisión horizontal a sus parejas, así como la adquisición de otras enfermedades de transmisión sexual.
- **Apoyo psicosocial:** se recomienda despistaje de depresión puerperal en mujeres infectadas por VIH mediante el test de Edimburgo y, en caso de tratarse de un posible caso, remitir a la consulta de salud mental para

seguimiento.

- **Continuidad del control de la infección por VIH:** se ha de planificar antes del parto el seguimiento posterior de la infección por VIH para evitar abandonos de tratamiento y/o mala adherencia al mismo.

4.2.6 Control y diagnóstico del niño expuesto a VIH ⁽⁹⁾.

- Se recomienda la determinación de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón).
- Se recomienda repetir la determinación de RNA y/o DNA viral a las dos semanas de haber suspendido la profilaxis antirretroviral y a los ≥ 3 -4 meses.
- Los hijos de madres que hayan recibido TAR alcanzando carga viral < 50 copias/ml en el parto y sin otros factores de riesgo recibirán monoterapia con AZT durante 4 semanas.
- En aquellos casos en los que exista un riesgo importante de TV de VIH debe iniciarse triple terapia, sobre todo, en madres sin TAR durante el embarazo y parto y /o carga viral > 50 copias/ml a pesar del recibirlo.
- En el caso de niños pretérminos, especialmente < 34 semanas, se recomienda solo el uso de AZT durante 4 semanas. En estos casos, puede considerarse la administración de una dosis única de nevirapina a la madre en el parto o si es posible al niño en las primeras horas de vida en situaciones de alto riesgo.
- En casos de multirresistencia, ha de solicitarse la opinión de expertos pues todavía hay datos insuficientes sobre seguridad y eficacia de pautas alternativas y en caso de ser necesarias se precisa una monitorización exhaustiva.
- Se recomienda cribado en recién nacido de madre con infección VIH, de otras infecciones maternas susceptibles de ser transmitidas por vía vertical y de otras patologías neonatales, como prematuridad y síndrome de abstinencia.
- La determinación de lactato para valorar posible toxicidad mitocondrial, solo se justifica en caso de que el paciente se encuentre sintomático.
- La profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* solo se recomienda en los casos en los que no sea posible descartar la transmisión vertical.

5. CONCLUSIONES

- La aplicación de medidas preventivas, prácticamente elimina el riesgo de transmisión vertical de la infección por VIH. Por ello, se debe garantizar a toda mujer con deseos de gestación las pruebas necesarias para diagnosticar la infección.
- En caso de conocer la condición de infectada por VIH antes de la gestación, es prioritario proporcionar un buen consejo preconcepcional que garantice el bienestar materno y fetal durante el embarazo.
- Las complicaciones asociadas al embarazo pueden estar incrementadas en la mujer infectada por VIH, por lo que se debe asegurar su manejo.
- La terapia antirretroviral ha sido el factor de mayor impacto en la prevención de la transmisión vertical del VIH. El objetivo principal es alcanzar y mantener una carga viral en plasma indetectable durante la gestación y durante el parto, para prevenir la transmisión vertical y preservar la salud de la madre y el hijo.
- El parto es el periodo de mayor riesgo de transmisión materno-fetal del VIH, y el factor aislado que mejor predice la probabilidad de transmisión es la carga viral, por tanto, será el principal determinante en la elección de la vía de parto.
- Los primeros periodos del puerperio en mujeres embarazadas con VIH exigen un seguimiento más estrecho por la mayor posibilidad de aparición de diversas complicaciones. Además, es imprescindible planificar el seguimiento posterior de la infección por el VIH para evitar abandonos o una mala adherencia al tratamiento.
- Se debe asegurar el cribado y profilaxis antirretroviral a los hijos de madres infectadas por VIH, valorando cada caso de forma individual según carga viral y tratamiento antirretroviral maternos.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. ONUSIDA [Internet]. El Sida en Cifras 2015. [citado 26 abril 2020]. Disponible en www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015.
2. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento informativo sobre la infección por VIH. 2017. Disponible en: www.gesida-seimc.org.
3. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.
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. (Actualización enero 2019). Disponible en: www.gesida-seimc.org.
5. Kumarasamy N, Pendse R. Long term impact of antiretroviral therapy-Can we end HIV epidemic, the goal beyond 2015. *Indian J Med Res.* 2014;140 (6): 701.
6. Grupo de Estudio de Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas. Documento consenso de GeSIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH. (Actualización abril 2018). Disponible en: www.gesida-seimc.org.
7. Ceballos ME. Consideraciones en la elección de terapia anti-retroviral de primera línea en adultos. *Rev Chil Infectol.* 2013;30 (5): 522–37.
8. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Clin North Am.* septiembre de 2014; 28 (3): 371-402.
9. 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. (Actualización Marzo 2018). Disponible en: www.gesida-seimc.org.

10. BCNatal [Internet]. Infección por VIH y Gestación. [citado 05 mayo 2020]. Disponible en: www.medicinafetalbatcelona.org.
11. Mendieta Mayorga LV. Lavado seminal en muestras de parejas serodiscordantes para VIH y su uso en reproducción asistida. *RMdS*. 2017;5(10): 76-87.
12. Nicopoullou, J.D., et al., A decade of the sperm-washing programme: correlation between markers of HIV and seminal parameters. *HIV Med*, 2010. 12(4): p. 195-201.
13. Zamora MJ, Obradors A, Woodward B et al. Semen residual viral load and reproductive outcomes in HIV-infected men undergoing ICSI after extended semen preparation. *Reprod Biomed Online*. 2016; 32(6): 584-90.
14. Zafer M, Horvath H, Meme O et al. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus (HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;105 (3): 645-55.
15. Heffron R, Pintye J, Matthews LT et al. PrEP as Peri-conception HIV Prevention for Women and Men. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2016;13(3): 131-9.
16. Machado ES, Krauss MR, Megazzini K, Coutinho CM, Kreitchmann R, Melo VH, et al. Hypertension, preeclampsia and eclampsia among HIV-infected pregnant women from Latin America and Caribbean countries. *J Infect*. 2014; 68(6):572-80.
17. Soepnel LM, Norris SA, Schrier VJ, et al. The association between HIV, antiretroviral therapy, and gestational diabetes mellitus. *AIDS*. 2017;31(1):113-125.
18. Documento de prevención y tratamiento de las infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH (actualización mayo 2015). Disponible en: www.gesida-seimc.org.
19. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. *Prog Obstet Ginecol* 2018;61(6):605-629
20. Simões M1, Marques C, Gonçalves A, Pereira AP, Correia J, Castela J, Guerreiro C. Amniocentesis in HIV pregnant women: 16 years of experience. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013; 2013:914272.

21. Boucoiran I, Tulloch K, Pick N, et al. A case series of third-trimester raltegravir initiation: Impact on maternal HIV-1 viral load and obstetrical outcomes. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2015;26(3):145-150.
22. Vannappagari V, Thorne C. Pregnancy and Neonatal Outcomes following Prenatal Exposure to Dolutegravir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;81(4):371-8.
23. Money D, Lee T, O'Brien C, et al. Congenital anomalies following antenatal exposure to dolutegravir: a Canadian surveillance study. *BJOG.* 2019;126(11): 1338-45.
24. Schalkwijk S, Colbers A, Konopnicki D, Greupink R, Russel FG, Burger D, et al. First reported use of elvitegravir and cobicistat during pregnancy. *AIDS.* 2016;30(5):807-8.
25. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2014;28 (2):123-31.
26. Mesfin YM, Kibret KT, Taye A. Is protease inhibitors based antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm birth? Systematic review and a meta-analysis. *Reprod Health.* 2016;13:30.
27. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1348-60.
28. Chen JY, Ribaud 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.* 2012;206(11):1695-705.
29. Best BM, Stek AM, Mirochnick M, Hu C, Li H, Burchett SK, et al. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010;54(4):381-8.
30. 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.* 2016; 375(18):1726-37.
31. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV

- transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014;28(7):1049-1057.
32. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, McIntyre J, Gnanashanmugam D et al. Benefits and Risks of Antiretroviral Therapy for Perinatal HIV Prevention. *N Engl J Med* 2016;375(18):1726-37.
33. Preterm labour and birth. NG25. 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>,
34. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, et al. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207 (6):482.
35. Peters H, Byrne L, De Ruyter A, Francis K, Harding K, Taylor GP, Tookey PA, Townsend CL. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study. *BJOG*. 2016;123(6):975-81.
36. European Collaborative Study, Boer K, England K, Godfried MH, Thorne C. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Med*. 2010;11(6):368-78.
37. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. 2017. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.

7. ANEXOS

ANEXO I: Informe Dictamen Favorable a la realización del estudio



Informe Dictamen Favorable

C.P. - C.I. PI19/385

18 de diciembre de 2019

Dña. María González Hinojosa, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 18/12/2019, Acta Nº 22/2019 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Estudio clínico epidemiológico de las mujeres gestantes con diagnóstico de VIH.

Investigadora Principal: María José Crusells Canales, HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: dic2019

Versión documento de información y consentimiento: dic2019

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOSA MARIA
- DNI
03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOSA
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2019.12.19
15:57:44 +01'00'

María González Hinojosa
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO II: Combinaciones de TAR de inicio recomendadas ⁽⁴⁾

3 ^{ER} FÁRMACO	PAUTA	COMENTARIOS
<p>Preferentes: Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no-inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.</p>		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> -ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo -DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces -No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF	-DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces
	RAL+FTC/TAF	-RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas
<p>Alternativas: Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales</p>		
INI	DTG+3TC	<ul style="list-style-type: none"> -No recomendado en pacientes con CD4+ menor de 200/mm³ o CVP >500.000 por no disponerse de información suficiente. Puede considerarse de elección en pacientes con CD4+ >200/mm³ y CVP <500.000 cop/ml -DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	EVG/c/FTC/TAF	Es imprescindible evaluar posibles interacciones
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF***	<ul style="list-style-type: none"> -Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) -Es imprescindible evaluar posibles interacciones
ITINN	DOR+FTC/TAF*, **	-Existe una combinación de DOR/3TC/ TDF en comprimido único, que puede utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no exista riesgo de desarrollarlas
	RPV/FTC/TAF**	<ul style="list-style-type: none"> -No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL -Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL. -Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN -Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones -Se debe tomar siempre con una comida

ANEXO III: Recomendaciones de tratamiento antirretroviral para mujeres gestantes ⁽⁹⁾

PAUTAS PREFERENTES DE TAR

Los fármacos o combinaciones de fármacos se designan como preferentes para tratamiento de la mujer gestante cuando

- a) los ensayos clínicos en adultos demuestran eficacia, durabilidad con aceptable perfil de toxicidad;
- b) haya datos farmacocinéticos que avalen su uso en gestación, no se asocien a efectos teratogénicos en estudios animales y/o en humanos;
- c) No se hayan comunicado efectos adversos clínicamente significativos en madres, fetos o recién nacidos;
- d) Además debe tratarse de fármacos o combinaciones de fármacos fáciles de tomar y tolerar.

FÁRMACOS/PAUTAS	COMENTARIOS
------------------------	--------------------

Análogos de Nucleósidos preferentes

ABC/3TC	Solo en pacientes con HLA-B*5701 negativo. Administración QD. ABC/3TC con ATV/r o con EFV no se recomienda de inicio con ARN VIH >100,000 copias/mL. Buen paso placentario de ambos fármacos.
----------------	---

TDF/FTC or TDF/3TC	TDF/FTC (coformulado) o TDF con 3TC administración QD. Buen paso placentario de ambos fármacos. TDF potencial alteración de la mineralización ósea en el recién nacido. Pauta indicada si existe confección con VHB.
---------------------------	--

Pautas de Inhibidores de Proteasa preferentes

ATV/r+2 ITIN	ATV/r: Mínimo paso placentario. Administración QD. Gran experiencia en gestación. Hiperbilirrubinemia materna; se recomienda vigilancia de la bilirrubina neonatal. En pacientes pretratadas asociado con TDF, se recomienda la utilización de una dosis de 400/100 mg
---------------------	--

DRV/r+2 ITIN	DRV/r: Mínimo paso placentario. Experiencia de uso en gestación con 2 ITIN. Datos PK disponibles: Debe usarse a dosis 600/100 BID durante el embarazo.
---------------------	--

Pautas preferentes con inhibidores de Integrasa

RAL +2 ITIN preferentes	RAL: Buen paso placentario. Datos disponibles de PK en gestación. Experiencia de uso. Rápida caída de la carga viral (potencial ventaja en mujeres que se presentan para tratamiento en etapas avanzadas de la gestación). Administración RAL 400 BID.
--------------------------------	--

PAUTAS ALTERNATIVAS DE TAR EN GESTACIÓN

Regímenes con ensayos clínicos que muestren eficacia en adultos, pero en los que se da alguna de las condiciones siguientes: Experiencia de uso en embarazo limitada, datos sobre teratogenicidad limitados, o el régimen está asociado con dificultades en dosificación, formulación, toxicidad o interacciones.

FÁRMACOS/PAUTAS	COMENTARIOS
-----------------	-------------

Análogos de nucleósidos

AZT/3TC	Es la combinación con más experiencia de uso. Desventajas: administración BID y potencial toxicidad hematológica. Buen paso placentario de ambos.
----------------	---

Pautas con Inhibidores de proteasa

LPV/r más 2 ITIN preferentes	LPV/r. Experiencia de uso en gestación. Mínimo paso placentario. Mas nauseas que con los IP preferentes Administración BID. Valorar aumento de dosis en tercer trimestre. La administración QD de LPV/r no se recomienda en la gestación. No utilizar con TDF/FTC.
-------------------------------------	--

Pautas con Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos

EFV más 2 ITIN preferentes	EFV no es un fármaco de elección en las 8 primeras semanas de gestación. Si la mujer está tomando ya EFV cuando queda embarazada es posible continuar su uso
-----------------------------------	--

RPV/TDF/FTC coformulado o RPV más 2 ITIN preferentes	RPV: La farmacocinética ha sido estudiada en el embarazo. Relativa poca experiencia en gestación. Administración QD. No recomendada cuando carga viral pretratamiento >100,000 copias/mL o CD4 <200 cel/mL
---	--

NVP más 2 ITIN preferentes	NVP no indicado como fármaco de inicio en embarazo. En casos raros en los que la mujer ya está previamente con NVP y está bien controlada, se podría mantener.
-----------------------------------	--

Pautas con Inhibidores de la integrasa

Dolutegravir	Aunque la experiencia es aún limitada, los datos disponibles sugieren que DTG puede ser considerado un fármaco alternativo en el TAR de la mujer embarazada. Con fecha 18 de mayo de 2018, la EMA ha emitido un comunicado en relación con los resultados preliminares de un estudio observacional que examinó bebés nacidos de 11,558 mujeres infectadas por el VIH en Botswana y que revelaron un mayor riesgo de defectos del tubo neural en bebés nacidos de
---------------------	---

	<p>mujeres que tomaron DTG en el momento de la concepción (0,9% de los bebés de madres con DTG (4 de 426) vs 0,1% (14 de 11,173) cuyas madres tomaron otros medicamentos contra el VIH). No se informaron casos en bebés nacidos de mujeres que comenzaron DTG en fases más avanzadas de embarazo.</p> <p>Los estudios de toxicología reproductiva no han mostrado ningún hallazgo relevante. Del mismo modo, otros datos sobre el uso de DTG en el embarazo, incluidos los datos del Registro de Embarazo Antirretroviral (APR), los ensayos clínicos y el uso posterior a la comercialización no han indicado un riesgo de defectos del tubo neural.</p> <p>Como medida de precaución, se advierte a los profesionales de la salud de la UE de no recetar DTG a mujeres en edad fértil que intentan quedar embarazadas. Excluya el embarazo en mujeres en edad fértil antes de comenzar dolutegravir. Aconseje a las mujeres en edad fértil que estén tomando dolutegravir que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante todo el tratamiento. Si se confirma el embarazo en el primer trimestre mientras una mujer está tomando dolutegravir, cambie a un tratamiento alternativo a menos que no haya una alternativa adecuada.</p>
--	---

<u>FÁRMACOS O PAUTAS DE TRATAMIENTO CON DATOS INSUFICIENTES PARA RECOMENDARLSO EN MUJERES GESTANTES</u>	
<i>Fármacos aprobados para su uso en adultos, pero de los que no se dispone de suficientes datos de farmacocinética o seguridad en embarazo.</i>	
FÁRMACOS/PAUTAS	COMENTARIOS
COBI	Datos muy limitados.
DTG	Datos limitados
MVC	Requiere hacer un estudio de tropismo. Solo usar en VIH CCR5 trópico. Datos muy limitados.
TAF/FTC (combinación fija)	No datos de uso de en gestación.
RPV/TAF/FTC (combinación fija)	No datos de uso de en gestación,
ETR	Datos disponibles de seguridad y farmacocinética en el embarazo son insuficientes para recomendar su utilización. No recomendado como tratamiento de inicio.
T-20	Datos muy limitados. Sólo si es imprescindible en rescate.

FÁRMACOS O PAUTAS NO RECOMENDADOS EN GESTACIÓN

*No recomendados por toxicidad, baja tasa de supresión viral en adultos infectados por VIH
IDV/r, NFV, SQV/r, TRV/r, ABC/3TC/AZT*

FÁRMACOS/PAUTAS	COMENTARIOS
EVG/COBI/TAF/FTC (Combinación fija)	Datos muy limitados del componente EVG/COBI en gestación.
EVG/COBI/TDF/FTC (Combinación fija)	Datos muy limitados del componente EVG/COBI ;no datos de uso en gestación.

FÁRMACOS CONTRAINDICADOS EN LA GESTACIÓN

D4T, ddl, RTV a dosis completas.

ANEXO IV: Recomendaciones de tratamiento antirretroviral para mujeres gestantes ⁽⁹⁾

EG	IMPLICACIONES-RECOMENDACIONES	TRATAMIENTO
≤ 22 sem	Gran riesgo morbi-mortalidad fetal y morbilidad materna.	Observación, tratamiento de complicaciones maternas. Consensuar con padres-neonatólogía-obstetricia, la conducta a seguir. Valorar IVE si anhidramnios prolongado, malformaciones fetales o si hay que finalizar por interés materno
23-27 sem	Tto conservador (riesgo de secuelas graves 61.5% sem 23 y 10% sem 28) Parto si infección o sospecha de pérdida de bienestar fetal (SPBF). En esta situación la elección de la vía del parto estará en relación con las condiciones obstétricas, Dado el mayor riesgo de TV, en pretérminos puede estar indicada la realización de una cesárea aun con carga viral indetectable.	Corticoides y AB TAR Administración de tocolisis controvertida
28-33 sem	Tto conservador excepto si amnionitis o SPBF o trabajo de parto. Valorar finalizar la gestación en pacientes no tratadas previamente o CV elevadas. En estas situaciones el parto será mediante cesárea	TAR Corticoides y AB No tocolisis
≥34 sem	Finalizar gestación según CV y Bishop Con TAR y CV baja no hay evidencia de que la cesárea reduzca el riesgo de transmisión.	AB? Ver apartado 4.2.4.2: Manejo intraparto