

1ª SESIÓN: 10 MAYO 2018

**ACTUALIZACION EN GUIAS DE PROFILAXIS
DE TRANSMISION MATERNONFANTIL**

Horario 15:30 a 17:30h **Sede:** Madrid.

Coordinan:

Marisa Navarro (*Hospital Gregorio Marañón*),
Jose Tomás Ramos (*Hospital Clínico San Carlos*),
Luis Escosa (*Hospital La Paz*) y
Luis Prieto (*Hospital de Getafe*).

GUIAS DE TV 2018

ACTUALIZACION GUIAS -PLAN
NACIONAL CONTRA EL SIDA.

MADRID

MAYO 2018

**1.-RECOMENDACIONES PREVIAS AL EMBARAZO. CONSEJO
PRECONCEPCIONAL. PLANIFICACIÓN FAMILIAR Y REPRODUCCIÓN
ASISTIDA.**

Concepción natural

- **Pacientes con carga viral indetectable y sostenida (>6 meses)** se podría permitir relaciones sin preservativo durante los días fértiles. Si bien ha de cumplirse que :
 - Miembro infectado en TAR con buen cumplimiento, carga viral indetectable durante más de 6 meses y buen estado inmunológico
 - Ausencia de otras enfermedades de transmisión sexual
 - Estudio previo de fertilidad normal en ambos miembros de la pareja
 - El tiempo medio para conseguir un embarazo fue de 6.4 meses
- **Cuando la supresión viral es completa:**
 - Tasa transmisión: 0% por 100 personas/año (IC95% 0-0.05)
- **Si esta supresión no se ha confirmado** (carga viral en descenso pero todavía detectable, cuando el embarazo se produce cerca del inicio del tratamiento antirretroviral, etc...)
 - 0.14% por 100 personas/año, (IC95% 0.04-0.31)

Profilaxis preexposición periconcepcional (PrEP-C)

- En el marco de una pareja heterosexual en que el hombre recibe TAR y se encuentra con carga viral indetectable, que practica relaciones sexuales desprotegidas asociadas a tests de ovulación, el **beneficio añadido de la PrEP** en la prevención de la transmisión horizontal a la mujer **está por determinar**.
- En el Reino Unido se describe un protocolo de PrEP-c que administra el tratamiento 24-36 horas antes de relaciones sexuales desprotegidas periovulatorias y hasta 3 días después, en 13 parejas en que el hombre infectado toma TARc y tiene carga viral indetectable.
- También se ha descrito el uso de la **PrEP asociado a técnicas de lavado seminal**, aunque su beneficio añadido tampoco está determinado.

2-MANEJO DE LA MUJER GESTANTE

Es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH

- Se recomienda ***repetir la prueba en el tercer trimestre*** de gestación a ***toda la población*** y no basarse en la presencia o no de los factores de riesgo clásicos.
- En ***mujeres con prácticas de riesgo para la infección por el VIH durante la gestación***, especialmente si su pareja está infectada, se repetirá la prueba al menos una vez cada trimestre.
- Si no es posible hacer este seguimiento, se indicará una ***prueba rápida*** antes del parto o un ***test viral*** para evitar un falso negativo de los tests de anticuerpos si la paciente se encontrara en periodo ventana.

Seguimiento de la embarazada

- **CD4:**

- En la visita inicial se realizará un recuento de linfocitos CD4 y carga viral.
- Trimestral salvo mujeres con CV < 50 cop/ml y CD4 > 300 células/mm³, que pudiera hacerse semestral. *American Council of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2014*

- **Carga viral:**

- Trimestral (mensual hasta que este indetectable)
- 34-36s

Tratamiento ARV

- **LPV/r con TDF/FTC** se asocia a mayor mortalidad neonatal en la 1ª semana de vida , por lo que se desaconseja el uso de esta combinación.

*Fowler MG N Engl J Med 2016.
Siemieniuk RA BMJ Open 2017.*

Inicio de TAR

	inicio del TAR	Fármacos ARV ^(I)	Comentario
Mujer con TAR que desea gestación	Según guías del adulto	Utilizar pautas preferentes para gestación	Insistir en la adherencia y mantener la CV indetectable previa al embarazo
Gestante naive al TAR	Lo más precoz posible ^(II)	Pauta preferente o alternativa	
Mujer que queda gestante tomando TAR y está bien controlada	Mantener TAR	Mantener su pauta de tratamiento Si esta con EFV se puede mantener. Aunque no se considera de elección. En el raro caso que el TAR contenga NVP, mantener si CD4>250 cels /mm³. Contraindicado: d4T+ddI	Si ATV/r se acompaña de TDF, aumentar dosis de ATV a 400mg en 2º y tercer trimestre 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

<i>Mujer que queda gestante tomando TAR con VIH NO controlado</i>	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
<i>Primoinfección por VIH en gestación</i>	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
<i>Mujer diagnosticada tardíamente o cerca del parto</i>	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
<i>Mujer diagnosticada en el parto</i>	Realizar test rápido para VIH	AZT IV+ RAL +TDF/FTC	Profilaxis parto con AZT IV y Cesárea electiva

Pautas preferentes

Fármacos/Pautas	Comentario
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
Pautas de Inhibidores de Proteasa preferentes	
ATV/r+2 ITIN	ATV/r: Mínimo paso placentario. Administración QD. Gran experiencia en gestación. Hiperbilirrubinemia maternal; 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

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 nucleosidicos	
EFV más 2 ITIN preferentes	EFV <u>no es un fármaco de elección en las 8 primeras semanas</u>

RPV/TDF/FTC coformulado o RPV más 2 ITIN preferentes	RPV: La farmacocinética ha sido estudiada en el emb Relativa poca experiencia en gestación. Administraci No recomendada cuando carga viral pretratamiento > copias/mL o CD4 <200 cel/mL.
NVP más 2 ITIN preferentes	NVP no indicado como fármaco de inicio en embaraz casos raros en los que la mujer ya está previamente y está bien controlada, se podría mantener
Pautas con Inhibidores de la integrasa	
Dolutegravir	Aunque la experiencia es aun limitada, los datos disponibles sugieren que DTG puede ser considerado fármaco alternativo en el TAR de la mujer embaraz

Datos insuficientes hasta la fecha

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

4.2.2.4 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

EVG/COBI/TAF/FTC (Combinación fija) uso en gestación	Datos muy limitados del componente EVG/COBI en gestación.
--	---

4.2.2.5 Fármacos contraindicados en la gestación

D4T, ddl, RTV a dosis completas.

3.-MANEJO DEL PARTO

Tipo de parto

Cesárea electiva (Sem38)	Parto vaginal
CV plasmática materna desconocida (A-II) o > 1000 cop/ml (A-II)	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. (A-II)
No TAR o monoterapia con AZT durante el embarazo o pautas antirretrovirales distintas a la triple terapia (A-II) o diagnóstico tardío en la gestación o diagnóstico intraparto	TAR (triple terapia) durante el embarazo (B-II), buen control gestacional y carga viral indetectable(B-III)
Deseo de la paciente, no acepta parto vaginal (C-III)	
Se valorará realizar cesárea si ante necesidad de inducir el parto con prontitud (por RPM o sospecha de sufrimiento fetal, por ejemplo) las circunstancias son desfavorables para un parto vaginal (Si son otras las indicaciones de la inducción (por ejemplo, ante gestaciones cronológicamente prolongadas), se puede proceder de la forma habitual (maduración cervical previa con prostaglandinas, administración de oxitócicos con bolsa íntegra, etc.) (C-III)	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 (B-III)

Manejo intraparto

- ***Recomendaciones respecto a la cesárea electiva***
- *Trabajo de parto o RPM antes de la fecha en que estaba prevista la cesárea:*
 - *CVP materna <50 cop/mL se puede permitir un parto vaginal* si la progresión del parto es rápida.
 - *CVP materna entre 50-1000 cop/mL se deberá individualizar*
 - *CV>400 copias, la conducta a seguir deberá basarse en los antecedentes de adherencia al TAR y la existencia o no de fracasos previos. (A-II). En otras circunstancias se ha de realizar una cesárea (C-III).*
- *Administrar antibiótico IV profiláctico durante la cesárea (A-II).*

Manejo intraparto

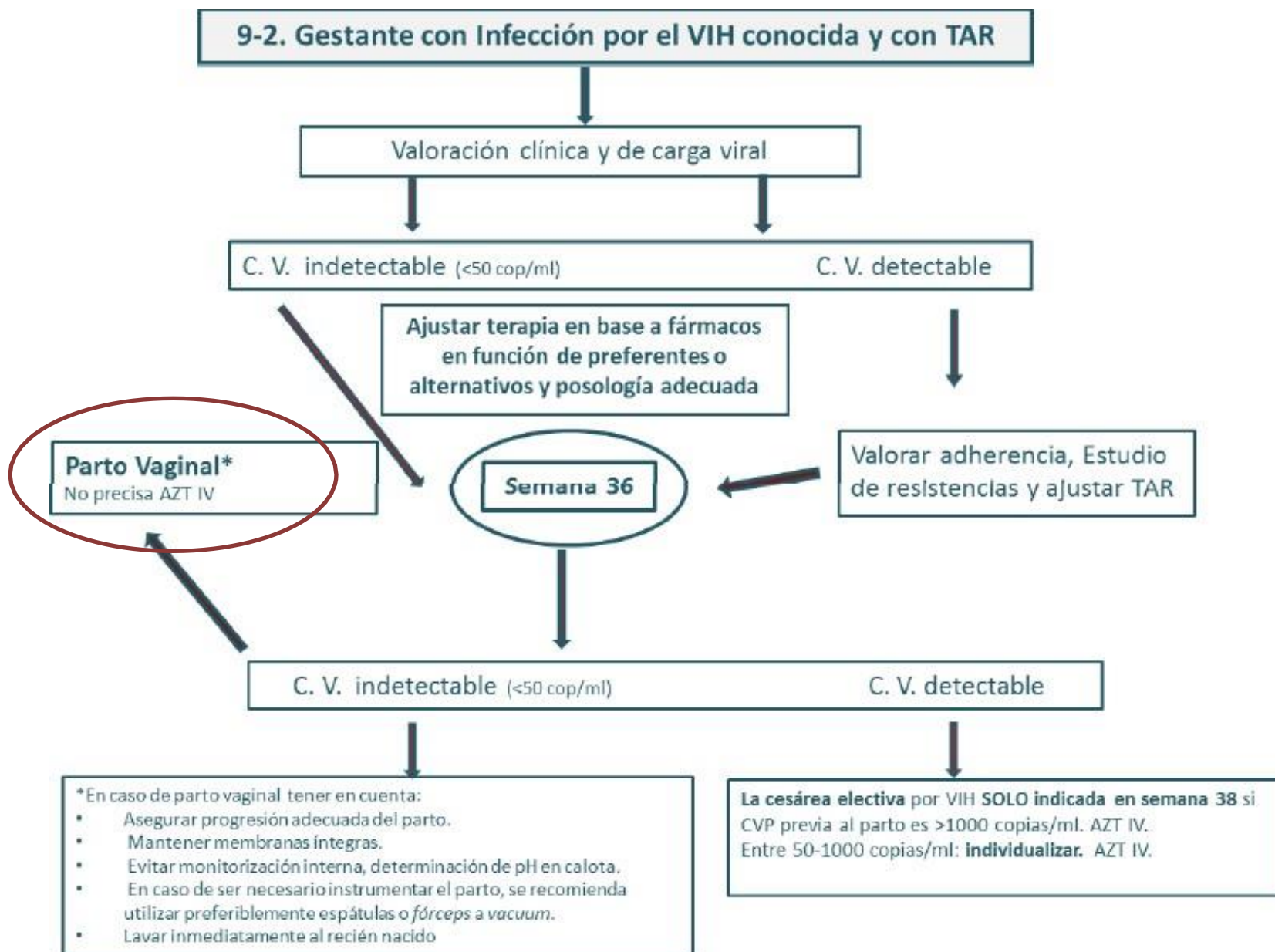
- *Si se decide permitir un parto por vía vaginal debemos ser cuidadosos en el manejo, para no incrementar el riesgo de transmisión del virus (B-III).*
- *Si es posible se ha **de evitar la ruptura artificial de las membranas (B-II)**. Si bien, dada la ausencia de aumento de riesgo de TV con la duración de la rotura de las membranas en mujeres con TAR y CV < 1000 copias se puede proceder a la misma si las condiciones del parto lo requieren.*
- *Se deben **evitar procedimientos invasivos** para monitorizar el bienestar fetal como el electrodo interno o la determinación de pH de calota fetal (B-III).*
- *La instrumentación del **parto (fórceps o ventosa)** y la episiotomía se deben realizar en circunstancias seleccionadas (B-III). En el caso de requerir un parto instrumental puede ser **preferible el fórceps o espátulas**, a la ventosa, por la menor incidencia de erosiones cutáneas en el feto asociadas a los primeros.*

ZDV intravenosa

- *El tratamiento intraparto con **AZT por vía intravenosa** estará indicado en mujeres con CVP >1000 copias o desconocida en el momento del parto, con independencia del TAR que hubiese llevado previamente la paciente (A-I) y debe ser considerado en mujeres con CV <1000 cop/ml pero detectable en el momento del parto (BIII).*

Tratamiento ARV intraparto

- *No se debe suspender el TAR oral durante el parto (B-III).* En todos los casos debe asegurarse la administración de la pauta habitual de TAR durante todo el parto, también en caso de cesárea programada.
- En pacientes que no han recibido TAR durante el embarazo, o que habiéndolo recibido durante poco tiempo, presentan CVP > 50 cop/ml cerca de la fecha de parto, se debe recomendar además de AZT I.V, la pauta **tenofovir+emtricitabina y raltegravir**, dado su rápido paso placentario, si bien la experiencia con este abordaje es escasa (C-III).
- En los casos en los que la mujer ya se encuentre de parto y presente una CVP>50 cop/ml se indicará **AZT I.V más triple terapia con raltegravir (C-III).**



9-3. Gestante que conoce su infección por el VIH muy cerca del parto *

Realizar carga viral y estudio de resistencias

Iniciar TAR de forma inmediata, sin esperar analítica. RAL**+TDF/FTC

Programar cesárea electiva
AZT IV*** en cesárea

* Significa un fracaso en prevención.

** Recomendado por CV indetectable mas rápidamente que IP

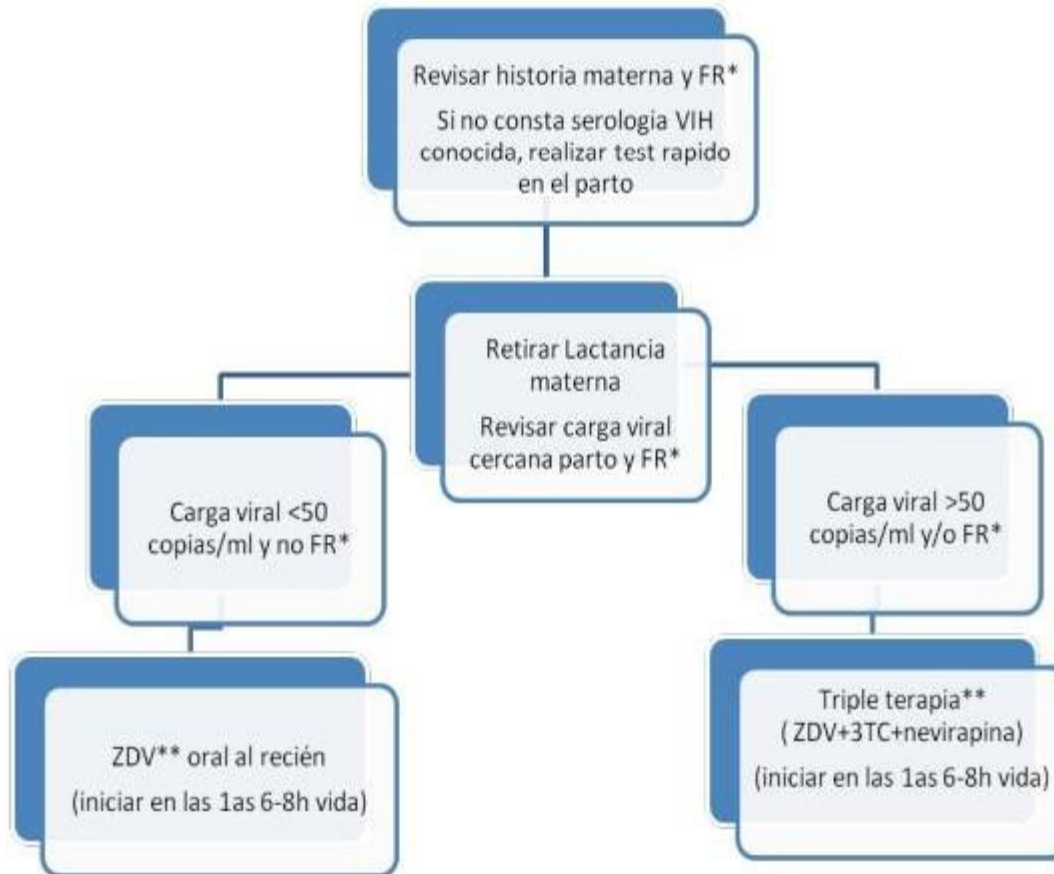
***Dosis AZT: 2 mg/kg de peso administrado durante una hora.

Posteriormente seguirá con infusión continua de 1 mg/kg/h hasta el parto.

TV en funcion de la carga viral en el parto en estudios de cohortes

- TV (madre TAR y CVP <50 copias/ml): el riesgo actual es < 1%.
- Madres con TAR el riesgo de TV fue:
 - 0.05-0.3% si la carga viral era <50 copias/ ml
 - 1.1-1.5% ante viremias entre 50-399 copias/ml
 - 2.8-4.1% cuando la carga era >400 copias/ml

4.-CONTROL Y DIAGNOSTICO DEL NIÑO ESPUESTO A VIH



*FR: factores de riesgo: no recibir TAR en el embarazo, prematuridad (especialmente si < 32s), mala situación clínica de la madre, mayor tiempo de bolsa rota, tipo de parto, sangrado durante el parto, infección del tracto genital concomitante.

**Dosificación y pauta: ver tablas 12 y 13

PROFILAXIS NEONATAL

- **AZT:** (anemia macrocítica y neutropenia)
 - >35 sem 4 mg/kg/12 h vo. 1,5 mg/kg 6h ó 3 mg/kg/12h iv.
 - 30-34 sem 2 mg/kg/12h vo dos semanas, después 3 mg/kg/12 h hasta completar 4 sem.
 - <30 sem 2mg/kg/12h 4 sem. 2/3 dosis si iv.
- **3TC:** (anemia, neutropenia, s gastrointestinales)
 - 2 mg/kg/12h durante 4 sem.

PROFILAXIS NEONATAL

- **Nevirapina:**

- **Pauta 1:** NVP diaria durante 15 días. 2 mg/kg/día 1 semana y después 4 mg/kg/día. Si madre NVP administrar 4 mg/kg desde inicio
- **Pauta 2:** NVP en pauta tres dosis 1as 48h, a las 48h de la primera dosis, a las 96 de la segunda dosis. 4 mg/kg/dosis.
- EN < 34 sem <2 kg dosis única 2 mg/kg al nacimiento si no dio tiempo a dosis en la madre en el parto.

- **Pauta 3:**

- Estudio IMPACCT 1115*** 6 mg/kg/12 h primeras 4 sem después 200 mg/m²/12 h. (ALTO RIESGO ó PCR+ 48 h).
- 150 mg/m² cada 24 horas las primeras 2 semanas, incrementándose a cada 12 hs. en la siguiente.

E. adversos tox hematológica, rash, hiperlactacidemia.

Datos insuficientes en <34 sem.

PROFILAXIS NEONATAL

Raltegravir (RAL):

Pauta estudio IMPACCT 1110:

RN >37 sem y >2 Kg.

No expuestos a RAL en embarazo ni parto.

- nacimiento-hasta 7º día: 1,5 mg/kg/día;
- 8º y 28 días : 3 mg/kg/12 h;
- >4 sem : 6 mg/kg/12 h.



Profilaxis en el recién nacido a término de alto riesgo en caso de madres con resistencia a varios antirretrovirales que no están recibiendo RAL en la gestación o parto.

- Hacen falta más datos de seguridad y eficacia.
- Prudente evitarlo en madres que hayan recibido ATV/r por su implicación en la hiperbilirrubinemia, si bien, no hay datos al respecto.

Se debe solicitar el apoyo de expertos, la monitorización ha de ser exhaustiva y de debería solicitar farmacocinética si existe esta posibilidad.

PROFILAXIS NEONATAL

Lopinavir/ritonavir (LPV/r): en <14 días vida

ANRS 121734: Africa.

- Prevención de TV lactancia 1273 lactantes (>7 días y >2 kg)
- LPV/r o AZT
- Toxicidad similar en ambos grupos:
 - Anemia (n=214; 17%), neutropenia (n=138; 11%), malaria (n=24; 2%), hiponatremia (n=22; 2%) y neumonía (n=20; 2%).
 - 251 niños (51%) tuvo un evento grado 3–4 en el grupo de LPV vs. 246 (50%) en el de 3TC.

DIAGNOSTICO NEONATAL

PRUEBAS DIAGNOSTICAS

- PCR de RNA y/o DNA VIH
 - RN en primeras 48 h vida.
 - 6-8 semanas vida.
 - $\geq 3-4$ meses (3-6).



Se descarta VIH a los 4 meses:

si tiene al menos dos PCR de RNA y/o DNA de VIH negativas:

- una por encima de las 6-8 semanas de vida (ya sin tratamiento antirretroviral)
- y otra obtenida $\geq 3-4$ meses (3-6).

- ACS VIH >18 meses negativos



Comprobación de Acs negativos >18 meses

para excluir transmisiones inadvertidas por premasticación, lactancia materna encubierta y por si se hubieran utilizados *primers* no capaces del cuantificar/detectar el subtipo viral en el caso de subtipos no B y esto haya pasado inadvertido.

VIH-2 (madres de zona endémica con ELISA positivo y WB para VIH-1 indeterminado en las que se confirma infección por VIH-2), se ha de seguir el mismo esquema diagnóstico pero se usarán PCR específicas para VIH-2.

¿ ALGUNA PREGUNTA?.