

PROTOCOLO PARA LA PROFILAXIS DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH EN OBSTETRICIA

*Sección de Medicina Prenatal.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Son Dureta.
Noviembre 2001.*

Este protocolo ha sido consensuado por los siguientes facultativos: Dra. M. Leyes (Medicina Interna – Infecciosas), Dr. F. Salvá (Microbiología), Dres. L. Ciria y C. Servera (Pediatría), y Dras. L. González, E. Montoliu, R. Ruiz de Gopegui y M. J. Gibert (Obstetricia y Ginecología – Sección Prenatal). Se ha presentado en Sesión del Servicio de Obstetricia y Ginecología el 5 de noviembre de 2001. La recopilación de la información y la redacción de este protocolo han sido realizadas por la Dra. M. J. Gibert

CONTENIDO:

Introducción pág 2

Epidemiología pág 2

Diagnóstico serológico pág 2

Transmisión perinatal pág 3

Influencia del embarazo sobre la infección por vih: pág 4

Complicaciones perinatales y puerperales pág 4

Uso de antirretrovirales durante la gestación: pág 5

Efectos deletéreos de los antirretrovirales pág 5

Manejo obstétrico de la infección por vih intraparto pág 6

Circuito para la profilaxis de la transmisión vertical del vih en las áreas de urgencias de obstetricia y de partos: pág 10

Recursos internet y bibliografía pág 11

Anexos:

Modelo protocolo terapéutico pág 13

Modelo consentimiento informado pág 14

Modelo consentimiento informado cesárea pág 15

Algoritmo de disminución de la transmisión vertical en paciente HIV en obstetricia pág 16

INTRODUCCIÓN:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus constituido por RNA monocatenario que, por medio de la transcriptasa inversa se convierte en ADN que se integra dentro del genoma de su célula huésped (linfocito CD₄ o T cooperador). El ADN viral se replica utilizando los mecanismos del linfocito mencionado, causándole al final su destrucción. Esta inmunosupresión conduce, en ausencia de tratamiento, a la aparición de la fase sintomática o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tras un periodo de unos 10 años de portador asintomático. El pronóstico vital para el SIDA es de un máximo de cinco años.

EPIDEMIOLOGÍA:

El virus del SIDA se continúa extendiendo entre la población heterosexual femenina. Así, el Registro Nacional de SIDA, a 31 de diciembre de 2000¹, ha contabilizado el 48% de los casos como pertenecientes al sexo femenino. Las vías de transmisión más frecuentes en este grupo son la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) (48%) y las relaciones heterosexuales (39%). Asimismo, destacamos que una tercera parte de los casos de SIDA diagnosticados desconocían su estado de portador de VIH hasta el desarrollo de la enfermedad, porcentaje que supera el 50% entre los casos que adquirieron la infección por transmisión sexual. Los casos atribuidos a la transmisión heterosexual ya alcanzan el 22% de todos los casos nuevos diagnosticados.

El Grupo para el estudio anónimo no relacionado de la seroprevalencia del VIH en recién nacidos² ha estudiado la presencia de anticuerpos maternos, entre 1996 y 1999, en las muestras de sangre del talón destinadas al cribaje neonatal (hipotiroidismo, fenilcetonuria) procedentes de diversas Comunidades Autónomas (Baleares, Canarias, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Galicia, Melilla y Murcia). Según esta investigación, nuestra Comunidad es la que cuenta con mayor seroprevalencia de VIH entre las gestantes (2,56 ‰) en 1999. De acuerdo con los datos recogidos en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Son Dureta entre el 1 de enero del 97 y el 1 de junio del año en curso, el 0,19% de las gestantes son portadoras del VIH. Recordamos que el primer caso español publicado de SIDA y gestación a término procede de nuestro centro³.

Conforme a la información del Centro Europeo para la Vigilancia Epidemiológica del SIDA (Centre Européen pour la Surveillance Epidémiologique du SIDA o CESES)⁴ a 31 de junio de 2000 se habían recogido 837 casos acumulados de SIDA pediátrico contraídos por transmisión perinatal en España, dato que nos sitúa a la cabeza de Europa, seguidos a cierta distancia por Italia (650 casos) y Francia (644). En nuestro medio, aproximadamente el 90% de los casos de SIDA pediátricos proceden de la transmisión perinatal, según citan Ciria y Fortuny⁵.

La transmisión vertical global en el Hospital Son Dureta fue del 16,5% en el periodo 84-94 y del 7,5% en el periodo 95-00. En el subgrupo con tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA o HAART o highly active antiretroviral therapy) y cesárea electiva según carga viral en sangre periférica, la transmisión fue nula.

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO:

Se efectúa mediante ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), técnica que detecta anticuerpos anti-VIH en el suero de los pacientes, y según los antígenos contenidos en los kits correspondientes se clasifican en las siguientes generaciones:

Tabla 1.- Pruebas de cribado de anticuerpos anti-VIH.

TÉCNICA	ANTÍGENO
ELISA 1ª GENERACIÓN	Lisado viral de VIH
ELISA 2ª GENERACIÓN	Péptidos recombinantes sintéticos de VIH-1 y VIH-2
ELISA 3ª	Péptidos recombinantes sintéticos de VIH-1 y VIH-2 y Anti-

GENERACIÓN	geno (Ag) VIH-1 "O"
ELISA 4ª GENERACIÓN	Péptidos recombinantes sintéticos de VIH-1 y VIH-2, Ag VIH-1 "O" y anticuerpo para detectar el antígeno p24

Las técnicas de cribado ordinarias utilizadas en el laboratorio de Microbiología son los ELISAs de tercera y cuarta generación. La ventaja de los de cuarta generación es la ausencia de periodo de ventana, puesto que detectan la presencia del antígeno viral p24.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de un test rápido de ELISA para VIH, totalmente automatizado, que nos da el resultado en 20 minutos. Esta prueba está disponible en el Laboratorio de Microbiología de nuestro Hospital.

Si el resultado del test rápido fuera positivo, se diferiría la comunicación del mismo hasta tener el resultado de un segundo test (la duración de la técnica es de 90 minutos aproximadamente). La tasa de falsos positivos (FP) para cada uno de los mismos es muy inferior al 1%.

Al solicitar una serología para el VIH, si el paciente tiene dos tests de ELISA positivos (cada uno de una marca distinta), se efectúa un tercer ELISA con otra muestra de suero del mismo paciente, y en el caso de que sea nuevamente positivo, se realiza una prueba de confirmación (Western blot o Immunoblot) que se considera positiva si se identifican dos de los siguientes tres antígenos: p24 (core), gp41 (envoltura) y gp 120/160 (envoltura). Si se sigue este algoritmo, el riesgo de un FP es inferior a 1:100.000.

En un estudio de Grobman y cols.⁶, se ha evaluado el balance coste-efectividad de la implantación de una serología rápida voluntaria intraparto en ausencia de un control prenatal adecuado. La profilaxis con zidovudina endovenosa intraparto y la administración de dicho fármaco al neonato, junto con la inhibición de la lactancia materna redundan en beneficios sanitarios y económicos claros tanto para la madre como para el niño.

TRANSMISIÓN PERINATAL:

Las proporciones de transmisión vertical se desglosan en: gestación (30%), parto (50%) y lactancia materna (20%). Los datos disponibles sugieren que la infección prenatal ocurre principalmente durante los dos últimos meses de embarazo. La tasa de transmisión vertical global sin tratamiento es del 20-30%, siendo superior en los países donde las mujeres infectadas amamantan a sus hijos.

Los factores de riesgo de la transmisión vertical son:

- MATERNOS: enfermedad por VIH en fase avanzada o con criterios de SIDA, recuentos de linfocitos CD₄ bajos, anticuerpos anti-p24 disminuidos, carga viral elevada^{7,8}.
- VIRALES: los fenotipos virales formadores de sincitios y con patrones de crecimiento-replicación elevados representan un riesgo superior⁶.
- PLACENTARIOS: incrementan la transmisión los factores que afectan la integridad placentaria (tabaco, drogas o infecciones)⁹. Con relación a la infección de los anexos fetales, hay controversia, dado que la presencia de corioamnionitis histológica se asocia a un incremento de la transmisión vertical en unos estudios¹⁰ y a ausencia de influencia en otros¹¹.
- FETALES: prematuridad (neonato con sistema inmune inmaduro), bajo peso al nacimiento, respuesta inmune fetal (los fetos con respuesta T-citotóxica anti-VIH presentan un menor riesgo de infectarse o adquieren una enfermedad por VIH de progresión más lenta)^{5,8}.
- OBSTÉTRICOS: primer gemelo nacido (mayor exposición a la sangre materna y secreciones vaginales infectadas, ello se mantiene tanto en el parto vaginal como en la cesárea), parto y expulsivo prolongados, procedimientos invasivos (tocurgia, pH, monitorización interna), am-

niorrexis superior a 4 horas⁸ (es independiente de la vía del parto), dinámica uterina.

- LACTANCIA MATERNA: la prolongación de la lactancia más allá de los 3 meses y, en especial, durante más de 6 meses supone un incremento de riesgo importante. La lactancia natural en madres infectadas sólo se acepta en países del Tercer Mundo, dados los riesgos de hiponutrición e infecciones si no se adopta esta modalidad de alimentación.

Pero en definitiva, *el factor de riesgo más importante de transmisión vertical es el aumento de la carga viral*. Este fenómeno se ha puesto de manifiesto en el estudio WITS (Women and Infants Transmission Study Group)¹² que incluye mujeres infectadas por el VIH-1 estudiadas prospectivamente en el transcurso del embarazo y seguidas, junto a sus hijos, durante los tres primeros años postparto. Éste ha asociado la carga viral con las tasas de transmisión. En el cuadro que sigue, se resumen dichas tasas según los niveles de carga viral:

Carga viral (copias/mL)	Transmisión vertical
< 1.000	0%
1.000-10.000	16,6%
10.001-50.000	21,3%
50.001-100.000	30,9%
> 100.000	40,6%

El punto de corte de 1.000 copias/mL ha sido elegido por el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) para la recomendación de cesárea para cargas virales superiores. Sin embargo, la transmisión en otros estudios para cargas inferiores a 1.000 copias/mL es del 1%¹³ y es del 0% si son inferiores a 500 copias⁷, por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento de la gestante seropositiva consistirá en alcanzar la mínima carga viral posible (el límite inferior de detección del test de carga viral usado en nuestro Hospital es de 50 copias/mL y equivale a “supresión” o a carga viral “no detectable”). El método de cuantificación empleado se denomina “branched DNA” (bDNA) y es comercializado por la compañía Chiron.

INFLUENCIA DEL EMBARAZO SOBRE LA INFECCIÓN POR VIH:

En relación a la progresión de la enfermedad por VIH en gestantes disponemos de un metaanálisis de siete estudios prospectivos que ha mostrado una odds ratio (OR) superior de progresión de la enfermedad en los países en vías de desarrollo o si sólo se incluyen en el metaanálisis únicamente a aquellos estudios de mayor calidad¹⁴.

COMPLICACIONES PERINATALES Y PUERPERALES:

Un metaanálisis de 32 estudios prospectivos sobre morbilidad perinatal¹⁵ ha hallado ORs significativamente superiores de aborto espontáneo, mortalidad perinatal, retraso de crecimiento intrauterino, parto pretérmino y mortalidad infantil. Dadas las características de los estudios disponibles, no es posible averiguar si este incremento de riesgo se debe a la infección por VIH o a sesgos de confusión.

Los puerperios de las pacientes infectadas sometidas a cesárea (urgente o electiva) tienen una incidencia significativamente superior de fiebre sin focalidad aparente, infecciones urinarias, de la herida quirúrgica y endometritis^{16,17}. La endometritis aparece especialmente asociada a la cesárea urgente¹⁶. Asimismo, el riesgo de complicaciones puerperales mayores (neumonía, sepsis, anemia severa) es superior en los postoperatorios de las cesáreas de las gestantes infectadas por el VIH con respecto a las no infectadas, siendo el único factor de riesgo asociado el recuento de linfocitos CD₄ inferiores a 200/microL¹⁷.

USO DE ANTIRRETROVIRALES DURANTE LA GESTACIÓN:

Tendremos en cuenta las premisas que se exponen a continuación:

1. La monoterapia favorece la aparición de resistencias.
2. Los antirretrovirales más potentes son los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs) y los inhibidores de la proteasa (PIs).
3. Los PIs son hepatotóxicos y diabéticos, circunstancia que hay que considerar en coinfectados por virus hepatotropos y en gestantes.
4. Los tratamientos tienen que suprimir la carga viral (el objetivo es mantener la carga viral al mínimo, el máximo de tiempo y con la mayor calidad de vida posible).
5. Durante la gestación hay que favorecer el uso de antirretrovirales de la categoría B de la Food and Drug Administration (FDA) o de los que se hayan utilizado en gestantes sin resultados desfavorables.

Tabla 2. - Fármacos antirretrovirales comercializados y sus correspondientes categorías de la FDA¹⁸.

Tipo de fármaco antirretroviral		Categoría FDA
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTIs)</i>	Zidovudina (Retrovir, AZT, ZDV)*	C
	Zalcitabina (HIVID, ddC)	C
	Didanosina (Videx, ddi)*	B
	Estavudina (Zerit, d4T)*	C
	Lamivudina (Epivir, 3TC)*	C
	Abacavir (Ziagen, ABC)	C
<i>Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs)</i>	Nevirapina (Viramune, NVP)*	C
	Delavirdina (Rescriptor)	C
	Efavirenz (Sustiva, EFV)	C
<i>Inhibidores de la proteasa</i>	Indinavir (Crixivan)	C
	Ritonavir (Norvir, RT)*	B
	Saquinavir (Fortovase, SQ)*	B
	Nelfinavir (Viracept, NFV)*	B
	Amprenavir (Agenerase)	C
	Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	C

* Fármacos de elección durante el embarazo.

Las pautas supresoras utilizadas en las gestantes siguen este esquema: ZDV + 3TC/DDI + 1 ó 2 PIs o ZDV + 3TC/DDI + NVP.

EFFECTOS DELETÉREOS DE LOS ANTIRRETROVIRALES:

Los NRTIs inhiben la ADN polimerasa gamma, artífice de la replicación del ADN mitocondrial y esencial para la fosforilación oxidativa. Su administración a humanos durante periodos prolongados y a animales se ha vinculado a toxicidad mitocondrial. Los cuadros clínicos asociados incluyen: neuropatía, miopatía, miocardiopatía, pancreatitis, esteatosis hepática microvacuolar y acidosis láctica. Las dos últimas complicaciones son más frecuentes en las mujeres y pueden plantear diagnóstico diferencial con el síndrome de HELLP. Su incidencia es del orden del 1% anual para la esteatosis hepática y del 1% anual para la acidosis láctica¹⁸.

La acidosis láctica es más frecuente si hay antecedentes de hepatitis, hepatomegalia, obesidad o factores de riesgo de hepatopatía. Esta entidad se asocia a lesión hepática severa y puede extenderse a otros órganos. La sintomatología incluye náuseas, vómitos, anorexia, abdominalgia, diarrea, disnea, mialgias, parestesias y síndrome constitucional. El diagnóstico de laboratorio se basa en la gasometría arterial, concentraciones de ácido láctico en suero y descarrilamiento de enzimas hepáticas. Por lo tanto, dada la posibilidad de patología mitocondrial inducida por NRTIs en la

madre y en su hijo, se recomienda la ponderación estricta de los beneficios de los análogos de los nucleósidos sobre la carga viral durante la gestación, con la excepción del uso de la zidovudina intraparto.

En 1999, investigadores franceses informaron del diagnóstico de dos fallecimientos de lactantes y del diagnóstico de disfunción mitocondrial en otros seis niños no infectados expuestos a NRTIs. Estos ocho casos procedían de una cohorte de 1.754 madres infectadas¹⁹. Dichos datos han favorecido la aparición de otras auditorías en los Estados Unidos con cohortes mucho más numerosas, cuyos resultados no han refrendado los hallazgos del estudio francés^{20,21}. Asimismo, el seguimiento de los participantes en el protocolo 076 del PACTG (Pediatrics AIDS Clinical Trial Group) durante 18 meses no ha mostrado diferencias en el grupo expuesto a zidovudina y en el expuesto a placebo con respecto a altura, peso, circunferencia cefálica, desarrollo psicomotor, recuentos linfocitarios, procesos tumorales y mortalidad²².

Los datos disponibles sobre la toxicidad mitocondrial apuntan a su extrema rareza, cuando no a su inexistencia. En cualquier caso, los beneficios derivados de la importantísima reducción de la transmisión vertical superarían con mucho el riesgo mencionado.

Con respecto a los PIs, se ha documentado un mayor riesgo de hiperglucemias, debuts diabéticos y cetoacidosis. Dado que la gestación predispone a la hiperglucemia, es conveniente extremar los controles glucémicos¹⁸.

La información existente sobre la tolerancia de la TARGA por parte de las embarazadas procede de un estudio retrospectivo suizo sobre 37 gestantes infectadas²³. En dicho estudio, aproximadamente el 80% de las mujeres expuestas desarrollaron uno o más de los efectos adversos característicos de los antirretrovirales, tales como anemia, emesis, transaminitis e hiperglucemia. Una tercera parte de los niños fueron prematuros. Tendremos que esperar a nuevos estudios de cohortes y ensayos clínicos del PACTG, cuyos análisis preliminares no muestran aumento de los partos pretérmino en los distintos grupos terapéuticos considerados.

MANEJO OBSTÉTRICO DE LA INFECCIÓN POR VIH INTRAPARTO:

Se han propuesto distintas pautas terapéuticas de acuerdo con la mejor evidencia disponible en la actualidad, procedentes de los ensayos clínicos más destacados (Tabla 3):

- Protocolo 076 del PACTG (Estados Unidos)²⁴.
- HIVNET 012 (Uganda)²⁵.
- Estudio PETRA (Sudáfrica, Tanzania y Uganda)²⁶.

Tabla 3. - Opciones terapéuticas para reducir la transmisión vertical del VIH.

Fármaco	Estudio	Dosificación intraparto	Tratamiento neonatal	Transmisión vertical	Ventajas	Inconvenientes
ZDV	Protocolo 076 ²⁴ ; ZDV vs. placebo.	Bolo de 2 mg/kg IV seguidos de 1 mg/kg/hora hasta parto.	2 mg/kg VO cada 6 horas durante 6 semanas.	10% con ZDV vs. 27% sin tratamiento.	Recomendación estándar en muchas Maternidades.	Administración endovenosa a la madre. 6 semanas de tratamiento al neonato.
Nevirapina	HIVNET 012 ²⁵ .	200 mg de NVP en dosis única al inicio del parto.	2 mg/kg de NVP en dosis única oral a las 48-72 horas del parto.	La transmisión a las 6 semanas era de un 12% con NVP vs. 21% con ZDV.	Económico. Vía oral. Dosis única.	Eficacia desconocida si la madre es portadora de VIH resistente a NVP.
ZDV/3TC	Estudio PETRA ²⁶ .	600 mg de ZDV VO al inicio del parto y 300 mg/3 horas hasta el nacimiento + 150 mg de 3TC desde el inicio del parto hasta el nacimiento cada 12 horas.	ZDV y 3TC VO durante 7 días.	Transmisión a las 6 semanas del 10% si ZDV/3TC vs. 17% con placebo.	Vía oral. Pauta más breve para el neonato que el protocolo 076.	Toxicidad potencial de la exposición a múltiples fármacos.
ZDV/ nevirapina/ 3TC	Eficacia teórica superior a regímenes anteriores. No hay estudios disponibles.	Bolo de 2 mg/kg IV seguidos de 1 mg/kg/hora hasta parto + 200 mg de NVP VO + 150 mg de lamivudina VO en dosis únicas al inicio del parto.	ZDV, 3TC y NVP VO durante 4-6 semanas.	No hay datos.	Beneficio potencial si el VIH es resistente a la NVP o a la ZDV Ambos antirretrovirales son sinérgicos in vitro.	Eficacia desconocida y datos limitados disponibles sobre toxicidad.

VO: vía oral.

IV: intravenoso.

La eficacia de la zidovudina intraparto se ha atribuido a la especial idiosincrasia de este fármaco que se metaboliza a trifosfato en la placenta, que es la forma activa.¹⁸ La presencia de virus resistentes a la zidovudina no se relaciona necesariamente con una disminución de la efectividad del protocolo 076 del PACTG. El protocolo 185 ha validado el uso de esta pauta en cualquier gestante seropositiva independientemente de lo avanzada que esté su enfermedad²⁷. Con el fin de disminuir la carga viral significativamente, se recomienda la administración endovenosa durante un periodo mínimo de cuatro horas. Si se prevé un parto muy breve o se ha de proceder a una cesárea urgente, se administrará la dosis de choque en media hora. Sin embargo, es preceptiva la administración de la zidovudina durante cuatro horas antes de efectuar una cesárea electiva. Ante la previsión de parto hay que iniciar la perfusión de zidovudina, y si al final éste no tiene lugar, se suspenderá el tratamiento y se reiniciará de nuevo el tratamiento oral.

Con respecto a la vía de parto, disponemos de un metaanálisis de 15 estudios observacionales²⁸ y de un ensayo clínico²⁹, cuyos principales resultados se representan gráficamente en la próxima tabla:

Tabla 4.- Tasa de transmisión perinatal según el uso de ZDV durante el embarazo y la vía del parto.

Denominación del estudio	Tratamiento	Tasa de transmisión		OR (Intervalo de confianza al 95%)
		Cesárea electiva	Parto vaginal o cesárea urgente	
<i>International Perinatal HIV Group (metaanálisis)</i> ²⁸	ZDV (-)	58/559 (10,4%)	1.021/5.385 (19%)	0,49 (0,4-0,7)
	ZDV (+)	4/196 (2%)	92/1.255 (7,3%)	0,26 (0,07-0,7)
<i>The European Mode of Delivery Collaboration (ensayo clínico)</i> ²⁹	ZDV (-)	2/51 (4%)	16/82 (20%)	0,20 (0-0,8)
	ZDV (+)	1/119 (1%)	5/117 (4%)	0,20 (0-1,7)

La reducción de la transmisión vertical es ostensible en los grupos con cesárea electiva, mientras que dicha transmisión no se ve disminuida si la extracción fetal abdominal se efectúa tras el inicio de la dinámica uterina o la amniorrexis.

Las participantes de los estudios anteriores con ZDV lo recibieron anteparto, intraparto y sus neonatos lo recibieron postnatalmente. Sin embargo, no tenemos datos acerca de los beneficios de la vía abdominal en las gestantes sometidas a TARGA con carga viral baja o indetectable. Aun con todo, al ser la tasa de transmisión tan baja en estos supuestos^{7,12,13}, es improbable que la cesárea pueda reducir aún más la infección pediátrica por VIH.

El ACOG recomienda la realización de la cesárea a las 38 semanas de gestación (SG) con el fin de reducir la morbilidad derivada del distress respiratorio y la posibilidad de amniorrexis espontánea.

Las opciones terapéuticas más adecuadas (tratamiento antirretroviral y vía de parto) variarán según las situaciones que se detallan a continuación¹⁸:

- *Gestante con tratamiento antirretroviral iniciado en el último mes antes del parto y sin determinación de copias/mL de ARN-VIH:* ofrecer cesárea y protocolo 076 del PACTG.
- *Gestante con más de 1.000 copias/mL a las 36 SG:* recomendar cesárea y protocolo 076 del PACTG, dado que a pesar de la posible respuesta a la terapia antirretroviral no es probable que se alcance la supresión viral en sangre periférica en el momento del parto. De todas

formas, es imperativo remitir a la paciente urgentemente a Medicina Interna – Infecciosas para que inicie el tratamiento antivírico.

- *Gestante con TARGA y carga viral inferior a 1.000 copias/mL o indetectable a las 36 SG:* la transmisión vertical es baja, incluso con parto vaginal, por tanto, hay que ponderar los riesgos de la cesárea y los beneficios poco probables de la misma. Por lo tanto, se recomendará la vía vaginal y se aplicará también el protocolo 076 del PACTG.
- *Gestante con cesárea electiva programada que acude al hospital con dinámica uterina o tras amniorrexis:* inicio inmediato del protocolo 076 del PACTG, procurar un parto lo más breve posible (inducción, estimulación), aunque se puede valorar la cesárea si las condiciones obstétricas son malas y se prevé una duración prolongada del parto.
- *Gestante diagnosticada intraparto:* administraremos antirretrovirales al lactante, medida que es efectiva incluso si se inicia dentro de las primeras 48 horas del parto (aunque es preferible hacerlo dentro de las 6-12 primeras horas), también se recomendará la inhibición de la lactancia materna. Si disponemos de tiempo suficiente antes del expulsivo, prescribiremos un protocolo con tres fármacos: zidovudina, lamivudina y nevirapina (Anexo I). No se contempla la opción de la cesárea para la disminución de la transmisión vertical, dada la información disponible con respecto a su ineficacia si hay dinámica uterina o rotura de membranas. Si se prevé que el parto se demorará varios días, hay que pautar el tratamiento que sigue:
 - Retrovir®, cápsulas de 250 mg.: 1 cada 12 horas.
 - Epivir®, comprimidos de 150 mg.: 1 cada 12 horas.
 - Viramune®, comprimidos de 200 mg.: 1 cada 12 horas.

De la información proporcionada hasta ahora, se deduce la necesidad de concluir la gestación lo más rápidamente posible en el caso de amniorrexis. El diagnóstico de pérdida de líquido amniótico debe ir acompañado de las medidas más adecuadas para la terminación del parto en cada caso (inducción o cesárea) de acuerdo con la previsión de la duración del mismo.

Aunque los datos científicos disponibles no apoyan el uso de la cesárea en cargas virales bajas o suprimidas, tampoco se puede garantizar la ausencia de transmisión vertical incluso en los casos más desfavorables a dicha propagación. Por lo tanto, si la paciente demanda la extracción abdominal fetal hay que informar objetivamente sobre los beneficios y riesgos de las diferentes opciones, fomentando la decisión responsable de la paciente.

Con el fin de minimizar la aparición de resistencias, es fundamental evitar la interrupción del tratamiento en el parto e incluso en el periodo de ayuno preoperatorio (valorar la ingesta de antivirales con pequeños sorbos de agua tras comunicárselo al anestésista). Análogamente, hay que reiniciar precozmente la combinación de antivirales en el puerperio¹⁸, siempre que esté indicada la continuación de los mismos (se especificará en el apartado de Observaciones del protocolo terapéutico del anexo I que aportará la paciente al ingresar).

El manejo intraparto de estas pacientes incluye la amniorrexis lo más tardía posible, efectuar monitorización externa y no instrumentar el expulsivo, si ello es factible. Por tanto, se insiste en no traumatizar la calota fetal, ya sea con electrodos ya sea con tomas para pH. Análogamente, la presencia de sangrado activo en cualquier momento durante la gestación y/o el trabajo de parto aumenta el riesgo de infección fetal. Por consiguiente, inferimos que es preciso prodigar la extracción abdominal fetal si aparecen patrones de latido fetal intranquilizadores o si se diagnostican patologías de la inserción placentaria como la placenta previa oclusiva o la placenta marginal. Asimismo, es conveniente sopesar el beneficio de la demora de la amniotomía si esta actitud prolonga la duración del parto en demasía.

CIRCUITO PARA LA PROFILAXIS DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH EN LAS ÁREAS DE URGENCIAS DE OBSTETRICIA Y DE PARTOS:

El **objetivo primordial** es que ninguna gestante en trabajo de parto carezca de serología de VIH determinada durante el presente embarazo.

El circuito recomendado es el que se especifica a continuación:

- 1.- Completar siempre el apartado de serologías de los partogramas.
- 2.- Si no constan los resultados en la cartilla de la embarazada o la gestante no los ha custodiado, se solicitará una copia al Laboratorio de Microbiología.
- 3.- Si no disponemos de la serología de VIH, comentaremos con la paciente la necesidad de la realización de esta prueba si hay previsión de parto en menos de 24 horas de un feto viable. Localizaremos al Residente de guardia de Microbiología mediante el buscapersonas, con el fin de informarle de la remisión de la muestra.
- 4.- Extracción de muestra de sangre en tubo Vacutainer® con tapón amarillo (separador de suero). Complimentación del volante de Microbiología, especificando la urgencia de la determinación. Si no tenemos el resto de las serologías, se puede aprovechar la extracción para la obtención de las restantes, aunque por vía ordinaria (anotarlo en la última página del partograma con el fin de que se reclame el resultado antes del alta de la puérpera).
- 5.- El médico solicitante es el responsable de la obtención del resultado. Éste dejará teléfono de contacto al Residente de Microbiología que llamará al tenerlo.
- 6.- Información a la paciente del resultado. Si fuera positivo, se explicará a la paciente la necesidad de la aplicación del protocolo del PACTG 076 completado con nevirapina y lamivudina (anexo I). Se firmará el consentimiento informado redactado a tal efecto (anexo II).
- 7.- Comunicación del resultado positivo a Pediatría y a la Sección de Infecciones de Medicina Interna (Parte de Interconsulta a Medicina Interna-Infecciosas).

RECURSOS DE INTERNET:

- <http://www.hivatis.org> (los protocolos terapéuticos se revisan varias veces cada año).
- <http://www.prous.com/ttm/spain/aids>
- <http://hopkins-aids.edu>
- <http://hiv.medscape.com>
- <http://www.cdcnpin.org/hiv>

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de Casos de SIDA. Balance de la epidemia a 31 de diciembre de 2000. Informe Semestral nº2, Año 2000. Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA. Registros Autonómicos de Casos de SIDA. Centro Nacional de Epidemiología. Disponible en: <http://www.msc.es/sida/home.htm>
- 2.- Noguera I, García A, Castilla J y Grupo para el estudio anónimo no relacionado de la seroprevalencia del VIH en recién nacidos. Evolución de la seroprevalencia del virus de la inmunodeficiencia humana en madres de recién nacidos entre 1996 y 1999. Med Clin (Barc) 2000;115:772-4.
- 3.- Cartaña J, Forteza-Rey J, Serra C, Altés J, Matamoros N, Salvá F. Gestación a término y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Primer caso español. Med Clin (Barc) 1988;91:145-7.
- 4.- HIV/AIDS Surveillance in Europe. Mid-year report 2000, no. 63. AIDS cases in children infected through mother-to-child transmission by country and year (1996-2000). Disponible en: <http://www.ceses.org/AidsSurv>
- 5.- Ciria L, Fortuny C. Epidemiología y transmisión vertical del VIH en el niño. Factores que influyen en la transmisión vertical. Intervenciones para disminuir la transmisión vertical. En: De José MI, editora. Revisión Global de la

Infección Pediátrica por el VIH. 1ª ed. Madrid: Doyma; 1998. p. 31-49.

- 6.- Grobman WA, Garcia PM. The cost-effectiveness of voluntary intrapartum rapid human immunodeficiency virus testing for women without adequate prenatal care. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1062-71.
- 7.- Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med* 1999;341:385-93.
- 8.- Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996;334:1617-23.
- 9.- Lyman WD. Perinatal AIDS: drugs of abuse and transplacental infection. *Adv Exp Med Biol* 1993; 335: 211-7.
- 10.- Wabwire-Mangen F, Gray RH, Mmiro FA, Nduwaga C, Abramowsky C, Wabinga H, et al. Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-child transmission of HIV-1 in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;22:379-85.
- 11.- Schwartz DA, Sungkarat S, Shaffer N, Laosakittiboran J, Supapol W, Charoenpanich P, et al. Placental abnormalities associated with human immunodeficiency virus type 1 infection and perinatal transmission in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2000;182:1652-7.
- 12.- Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:394-402.
- 13.- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001;183:539-45.
- 14.- French R, Brocklehurst P. The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:827-35.
- 15.- Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:836-48.
- 16.- Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, Zorrilla C, Landesman S, Brown G, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:236-45.
- 17.- Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, Fiore S, Savasi V, Muggiasca ML, et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995;9:913-7.
- 18.- Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1 Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV 1 Transmission in the United States. May 4, 2001. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.
- 19.- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354:1084-9.
- 20.- Perinatal Safety Review Working Group 2000. Nucleoside exposure in the offspring of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before five years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. En prensa.
- 21.- Bulterys M, Nesheim S, Abrams EJ, Palumbo P, Farley J, Lampe M, Fowler M. Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women: retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000;918:212-21.
- 22.- Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998;12:1805-13.
- 23.- Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998;12:F241-7.
- 24.- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
- 25.- Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet*, 1999;354:795-802.
- 26.- Gray J en representación del PETRA Trial Study Team. The PETRA study: early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. "Breaking the Silence", XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa - 9-14 July 2000.
- 27.- Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson LM, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R, et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 185. *J Infect Dis* 1999;179:567-75.

28.- The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1-a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999;340:977-87.

29.- The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. Lancet 1999;353:1035-9.

Este protocolo ha sido consensuado por los siguientes facultativos: Dra. M. Le-yes (Medicina Interna – Infecciosas), Dr. F. Salvá (Microbiología), Dres. L. Ciria y C. Servera (Pediatria), y Dras. L. González, E. Montoliu, R. Ruiz de Gopegui y M. J. Gibert (Obstetricia y Ginecología – Sección Prenatal).

Se ha presentado en Sesión del Servicio de Obstetricia y Ginecología el 5 de noviembre de 2001.

La recopilación de la información y la redacción de este protocolo han sido realizadas por la Dra. M. J. Gibert.

ANEXO I:

PROTOCOLO TERAPÉUTICO

ANEXO II:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO MATERNO CON ANTIRRETROVIRALES

Yo, Dña..... en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, DECLARO que he sido debidamente INFORMADA por el Dr. y en consecuencia le AUTORIZO para que me sean administrados RETROVIR, VIRAMUNE y EPIVIR durante el parto con el objeto de intentar evitar la transmisión de la infección del virus del SIDA a mi hijo.

La información existente puede resumirse en:

- Las posibilidades de infección del hijo de una madre infectada por el virus del SIDA en nuestro medio son aproximadamente de uno de cada seis niños (16%).
- En 1994, se han dado a conocer los resultados de la aplicación del protocolo 076 del PACTG que demuestra que la administración de RETROVIR durante el embarazo, el parto y al recién nacido disminuye a más de la mitad (67,5%) las posibilidades de infección para el niño. No se han observado efectos secundarios importantes en la madre y sólo una anemia transitoria en algunos niños. Se desconocen los efectos a largo plazo.
- En 1999, se han publicado los resultados de los estudios PETRA y HIVNET 012 que demuestran la superioridad de la combinación del RETROVIR con el EPIVIR en relación al placebo (disminución de la infección del lactante del 41%) y del VIRAMUNE con respecto al RETROVIR (disminución de la infección del niño en un 43%).

Afirmo que he comprendido la naturaleza y propósitos de esta medicación y he tenido oportunidad de aclarar mis dudas. También estoy satisfecha de la información que me ha sido proporcionada (Beneficios, Riesgos, Alternativas).

Por todo ello, DOY MI CONSENTIMIENTO para que se me administren los medicamentos RETROVIR, VIRAMUNE y EPIVIR. Entiendo que al ser una decisión libre y voluntaria puedo revocarla en cualquier momento.

Y para que así conste, firmo el presente original después de leído, por duplicado, cuya copia se me proporciona.

Palma a, de de 200....

Firma de la paciente

DNI

Firma del médico

Nº colegiado.....

En caso de negativa a firmar el consentimiento.

Firma del testigo

DNI

ANEXO III:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA CESÁREA CON EL FIN DE DISMINUIR LA TRANSMISIÓN VERTICAL EN PACIENTES VIH (+)

Yo, Dña..... en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, DECLARO que he sido debidamente INFORMADA por el Dr. y en consecuencia le AUTORIZO para que me sea efectuada la CESÁREA ELECTIVA (antes de que aparezcan contracciones o se produzca la rotura de la bolsa de las aguas) con el objeto de intentar evitar la transmisión de la infección del virus del SIDA a mi hijo.

La información existente puede resumirse en:

- Se ha demostrado la reducción de la transmisión de la infección por el virus del SIDA entre un 20 y un 50% si se efectúa la cesárea. Este efecto protector se ve potenciado si las madres y sus hijos recién nacidos se tratan con RETROVIR. Sin embargo, estos resultados **no** son aplicables a las embarazadas con cargas virales bajas.
- El estudio WITS no ha detectado ningún caso de transmisión del virus del SIDA en embarazadas con carga viral por debajo de 1.000 copias por mililitro. Por lo tanto, no hay datos fiables en este momento que nos permitan recomendar la realización de la cesárea en mujeres con menos de 1.000 copias por mililitro.
- Si antes de la operación cesárea, se rompiera la bolsa de las aguas o aparecieran contracciones, la utilidad de esta operación se vería seriamente comprometida, ya que los estudios disponibles sólo han probado el beneficio de la misma si la bolsa de las aguas está íntegra y no hay contracciones. En consecuencia, si rompiera aguas o tuviera contracciones, el médico responsable podría revocar la indicación de cesárea, principalmente si se prevé una duración breve del parto.
- La cesárea es una operación que en mi caso implica un mayor riesgo de complicaciones infecciosas (fiebre, infecciones urinarias, de la herida quirúrgica y del útero), además del riesgo de complicaciones que conlleva dicha intervención en cualquier mujer que no está infectada por el virus del SIDA.

Afirmo que he comprendido la naturaleza y propósitos de esta operación y he tenido oportunidad de aclarar mis dudas. También estoy satisfecha de la información que me ha sido proporcionada (Beneficios, Riesgos, Alternativas).

Por todo ello, DOY MI CONSENTIMIENTO para que se me realice la CESÁREA. Entiendo que al ser una decisión libre y voluntaria puedo revocarla en cualquier momento.

Y para que así conste, firmo el presente original después de leído, por duplicado, cuya copia se me proporciona.

Palma a, de de 200....

Firma de la paciente
DNI

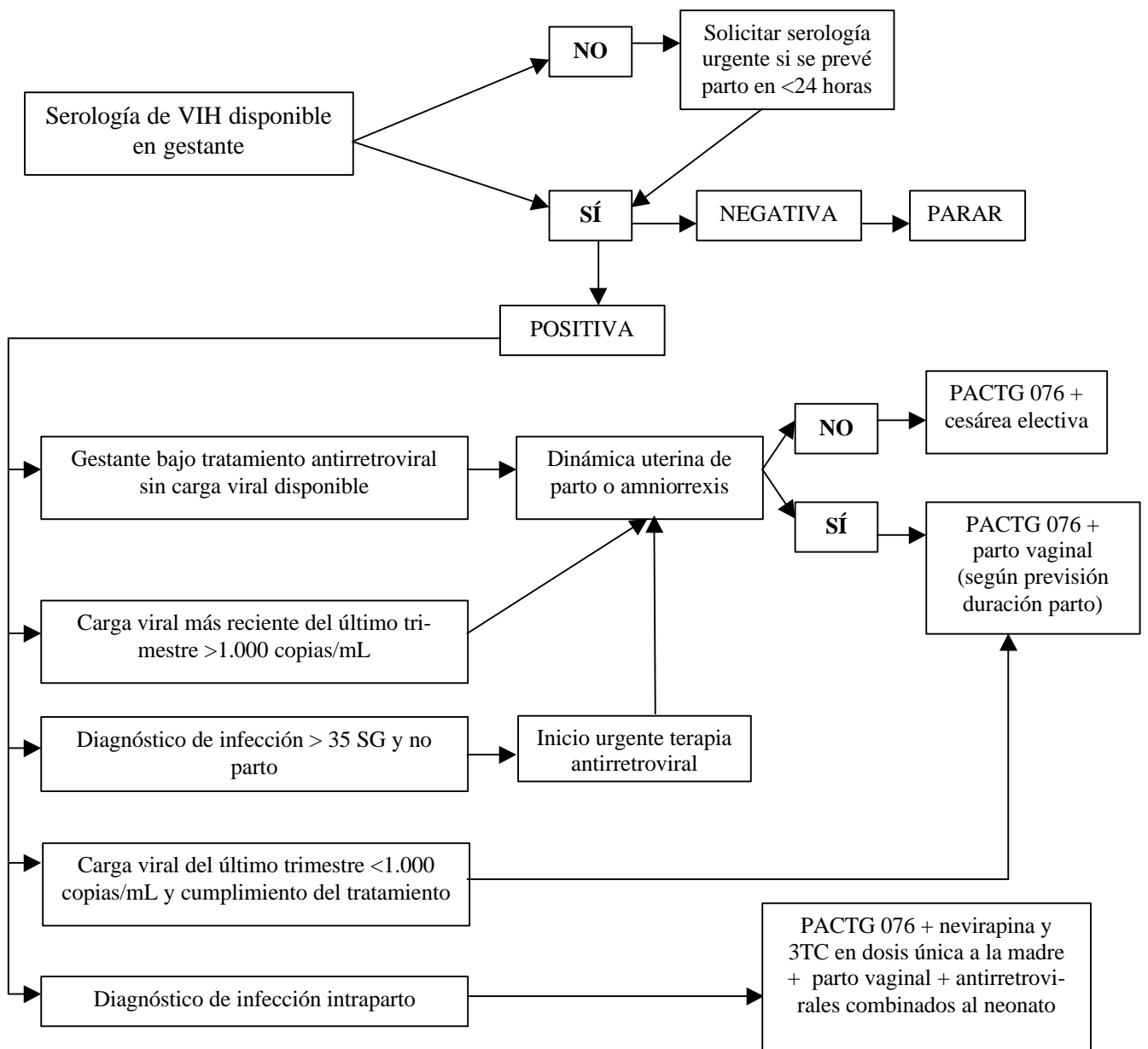
Firma del médico
Nº colegiado.....

En caso de negativa a firmar el consentimiento.

Firma del testigo
DNI

ANEXO IV:

ALGORITMO PARA LA DISMINUCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL EN PACIENTES VIH (+) EN OBSTETRICIA



Con el fin de minimizar la aparición de resistencias, es fundamental evitar la interrupción del tratamiento en el preparto e incluso en el periodo de ayuno preoperatorio (valorar la ingesta de antivirales con pequeños sorbos de agua tras comunicárselo al anestesista).