

DIRECTRICES: KIT PROFILAXIS TRANSMISIÓN MATERNOINFANTIL DE VIH (KIT VERDE)

**Viceministerio de Gobernanza de la Salud
Subsecretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública
Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control Para
Enfermedades Transmisibles
Proyecto de Reducción de las Enfermedades Crónico -
Transmisibles de mayor impacto en el Ecuador: VIH/sida, ITS,
Tuberculosis y Hepatitis Viral B y C.**

Febrero 2024

1. INTRODUCCIÓN

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus, cuya infección en los seres humanos provoca un cuadro clínico sindrómico de evolución prolongada, que, al alcanzar su fase final provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La infección causada por el VIH se caracteriza por producir una lenta, pero continua destrucción del sistema inmune mediante múltiples mecanismos, siendo los linfocitos CD4+ la diana más importante. (*GPC-VIH 2019*)

En la década de los 80, se reportaron los primeros casos de la infección por VIH; a finales de año 2018 había aproximadamente 37,9 millones de personas con VIH a nivel mundial, de estos, 1,7 millones fueron nuevos contagios. En el mismo año murieron 770000 personas por causas relacionadas con el VIH.

A finales de 2018, a nivel mundial se estima que el 79% de las personas con el VIH conocían su estado serológico. Se calcula que 23,3 millones de personas infectadas con el VIH (el 62% del total) estaban en tratamiento antirretrovírico y que el 53% había logrado suprimir el virus y, por tanto, el riesgo de infectar a otros.

En el Ecuador en el año 2019 las personas estimadas que viven con VIH sumaron un total de 47206, de las cuales 37793 personas que representan el 80% conocen su estado. De ellos, 31893 personas (el 84%) se encuentran con tratamiento antirretroviral, de las cuales el 70% es decir 22312 personas tienen carga viral suprimida. (*GAM 2019*).

En el mismo año, en nuestro país, las gestantes positivas para VIH suman un total de 577, de las cuales 533 tuvieron TARV, además se registraron 486 expuestos perinatales de los cuales 10 resultaron positivos para VIH con una tasa de transmisión materno infantil del 2,06%.

En el año 2023, las gestantes positivas para VIH suman un total de 451, de las cuales 430 tuvieron TARV y se registraron 435 expuestos perinatales, de los cuales 9 resultaron positivos para VIH con una tasa de transmisión materno infantil de del 2 %. (*Sistema de Información VIH/sida-ITS 2023*).

La eliminación de la transmisión maternoinfantil de la infección por el VIH, exige La aplicación de una sucesión de intervenciones dirigidas a las mujeres antes del embarazo y durante el mismo, así como a las puérperas y a sus recién nacidos, estas estrategias dieron resultado en los años 2018 y 2019, en los cuales hubo un notable descenso de la

transmisión del virus por esta vía, sin embargo durante el 2020, la emergencia sanitaria causada por la pandemia COVID-19, afectó mundialmente este indicador, por lo que es necesario adoptar nuevas y más estrategias en este sentido.

2. ANTECEDENTES

De acuerdo a lo establecido en el Estatuto Orgánico Sustitutivo de Gestión Organizacional por Procesos del MSP del 18 de febrero del 2021, una de las atribuciones y responsabilidades de la Dirección Nacional de Estrategias de Prevención y Control, es: literal e. *“Gestionar y evaluar la implementación y aplicación de la normativa técnica y legal, planes, programas, herramientas y/o insumos técnicos con lineamientos/ estrategias por ciclos de vida, para la prevención y control de eventos, enfermedad y/o grupo de enfermedades de importancia para la salud pública, en el ámbito de las prioridades sanitarias determinadas”.*

Desde el 2010, los Estados Miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han asumido el compromiso de impulsar la eliminación de la transmisión maternoinfantil (ETMI) de la infección por el VIH y la sífilis en la Región, y establecieron metas al respecto para el 2015 (resolución CD50.R12). Estos compromisos se renovaron y ampliaron en el 2016 mediante la aprobación del Plan de acción para la prevención y el control de la infección por el VIH y las infecciones de transmisión sexual 2016-2021, medida orientada a lograr que el sida y las infecciones de transmisión sexual (ITS) dejen de constituir problemas de salud pública en la Región de las Américas (resolución CD55.R5). El plan de acción amplía la iniciativa de ETMI (de ahí el nombre de "ETMI Plus") en tanto que aprovecha la plataforma de salud maternoinfantil para incluir la eliminación de otras enfermedades transmisibles prevenibles en la Región, como la hepatitis B y la enfermedad de Chagas (esta última, en los países donde es endémica).

Desde el 2017 la Prevención de la Transmisión maternoinfantil forma parte de las metas de la Estrategia y Plan de Acción para la Eliminación de Transmisión Maternoinfantil alineado en la región, cuyo objetivo de impacto a alcanzar es:

- Reducción de la transmisión maternoinfantil del VIH a 2% o menos.

Brindar al binomio madre-hijo atención oportuna y de calidad durante el parto

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general:

Adoptar la recomendación de la Organización Panamericana de la Salud de emplear el Dolutegravir de 50 mg como tratamiento de elección en mujeres embarazadas, con el fin de prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH.

3.2. Objetivos específicos:

- Conocer la evidencia científica que justifique la transición del medicamento antirretroviral profiláctico.
- Garantizar la correcta administración de medicamentos profilácticos para reducir el riesgo de transmisión maternoinfantil.
- Asegurar el abastecimiento de los medicamentos profilácticos a nivel nacional.
- Capacitar a los profesionales de la salud sobre el manejo adecuado de kit verde.

4. ALCANCE

Esta metodología es una técnica de planificación integral ya que engloba los 3 niveles de atención de salud, estratégicos, tácticos y operativos, de una serie de actuaciones sucesivas que permiten que las directrices de este documento sean de forma obligatoria para los establecimientos del Ministerio de Salud Pública (MSP) que cuentan en su cartera de servicio la atención de partos.

5. DESARROLLO

El presente documento proporciona recomendaciones basadas en evidencia científica, lo que permite la rotación de medicación antirretroviral en el kit de profilaxis maternoinfantil de VIH, Kit Verde, además de, brindar lineamientos claros al momento de la aplicación del kit profiláctico.

Ante la realización de tamizaje durante el parto según la normativa y teniendo conocimiento de que la madre que está en labor de parto tiene diagnóstico de VIH, es obligatorio la administración de los medicamento antirretrovirales (1)

TRATAMIENTO PROFILACTICO

La Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos,

año 2019, recomienda el uso de tratamiento antirretroviral profiláctico para reducir el riesgo de transmisión maternoinfantil.

CONFORMACIÓN DEL KIT VERDE

El kit estará conformado tanto para la madre como para el recién nacido.

MADRE	RECIEN NACIDO
Medicamentos antirretrovirales	Medicamentos antirretrovirales
Medicamento supresor de leche materna	Sucedáneos de leche materna

- El kit verde debe estar disponible y es de aplicación obligatoria en todo establecimiento de salud que dentro de la cartera de servicios este la atención de partos.
- El kit verde debe estar plenamente identificado y debe encontrarse en un lugar visible y de conocimiento de todo el personal de salud; disponible en todas las áreas de emergencias obstétricas, se recomienda a los establecimientos de segundo y tercer nivel contar con kit tanto en la emergencia como en centro obstétrico.
- El kit verde debe encontrarse en cajas de preferencia no transparentes para no interferir con otros programas de salud.
- El kit verde debe encontrarse siempre completo para el uso inmediato en el caso de presentarse un caso prevenible de transmisión maternoinfantil de VIH.
- Dentro de las buenas prácticas de almacenamiento es importante realizar el monitoreo de medicamentos de forma permanente, debido a que los medicamentos tienen una vida útil limitada, con esto se asegura eficacia y calidad del medicamento que será administrado a los usuarios.
- La fecha de caducidad se puede observar en el material de envase primario y/o secundario y determina el periodo de vida útil del medicamento que es el tiempo en el que un producto farmacéutico debe permanecer estable, esto es, manteniendo más del 90% de su potencia inicial en condiciones de almacenamiento correcto.
- La conservación debe estar acorde con lo especificado en su envase y a las buenas prácticas de almacenamientos referidas en las guías normativas nacionales.

ABASTECIMIENTO DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

- Cada establecimiento de salud que disponga del Kit Verde asigna un profesional de la salud responsable que deberá gestionar, solicitar y reponer los medicamentos profilácticos para VIH, además de los sucedáneos de leche materna, la información debe ser previamente validada por los responsables zonales de VIH.
- La DNEPCET será el que abastecerá de medicamentos antirretrovirales y sucedáneos de leche materna, una vez recibida la información validada de cada coordinación zonal del MSP.
- En cuanto al medicamento Cabergolina la compra y dotación de este fármaco se deberá gestionar por cada coordinación zonal del MSP en base a las necesidades de los establecimientos de salud donde se atienden partos.
- Es importante señalar que el monitoreo de los medicamentos y sucedáneos de la leche materna, se lo realizará a través de la matriz de control, de manera mensual.

La aplicación de los medicamentos profilácticos se debe realizar a la madre durante la etapa del parto con los siguientes criterios:

MADRE:

- En toda mujer con diagnóstico de VIH anterior al parto, independientemente del uso de ARV.
 1. Carga viral detectable o desconocida
 2. Mala adherencia al tratamiento antirretroviral
- En toda mujer con diagnóstico de VIH durante el parto, sin haber usado ARV.
 1. Madre con resultado reactivo a la prueba rápida para VIH de cuarta y tercera generación al momento del parto.
 2. Madre con resultado indeterminado (pruebas rápidas de cuarta generación reactivo – tercera generación no reactivo)

ZIDOVUDINA (AZT)

Iniciar profilaxis ARV con AZT por vía intravenosa* en mujeres con diagnóstico positivo o indeterminado en el momento del parto, independientemente del esquema de la TARV usado previamente. (1)

DOLUTEGRAVIR (DTG)

El uso de DTG en el embarazo ha sido ampliamente estudiado, y se considera que puede ser utilizado en el embarazo por su seguridad, eficacia y elevada barrera genética. Algunos estudios que avalan estos hallazgos SE PRESENTAN a continuación:

En 2018, un análisis descubrió un aumento de la prevalencia de defectos del tubo neural (DTN) entre los RN de mujeres botsuanas que concibieron estando en tratamiento con DTG. La prevalencia de DTN fue ligeramente mayor en asociación con DTG en la concepción que con otros tipos de TARV; se observaron defectos del tubo neural en 0.95% en expuestas a DTG y 0.68% con exposición a otros ARV. (2)

El 22 de julio de 2019, sobre la base de nuevas pruebas que evalúan los beneficios y los riesgos, la organización Mundial de la Salud recomendó el uso del fármaco contra el VIH dolutegravir (DTG) como el tratamiento preferido de primera y segunda línea para todas las poblaciones, incluidas las mujeres embarazadas y aquellas en edad fértil.

Los nuevos datos de dos grandes ensayos clínicos que comparan la eficacia y la seguridad de DTG y EFV en África ahora han ampliado la base de pruebas. Los riesgos de defectos del tubo neural son significativamente menores de lo que podrían haber sugerido los estudios iniciales.

DTG es un fármaco que es más eficaz, más fácil de tomar y tiene menos efectos secundarios que los fármacos alternativos que se utilizan actualmente. DTG también tiene una alta barrera genética para desarrollar resistencia a los medicamentos, lo cual es importante dada la tendencia creciente de resistencia a los regímenes basados en EFV y nevirapina. (Organización Mundial de la Salud. 2021. "OMS Recomienda dolutegravir como opción de tratamiento del VIH preferida en todas las poblaciones". México)

Otro estudio realizado por el Ministerio de Salud de Botswana y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos en el que aumentaron el número de vigilancia de los resultados del nacimiento en Botswana, ampliando la cobertura estimada de nacimientos en Botswana del 72% en el estudio de Tsepamo al 92% de todos los nacimientos. En marzo de 2019, este estudio había identificado un defecto adicional del tubo neural con DTG ART en el momento de la concepción (1 de 152 exposiciones, 0,66%, intervalo de confianza (IC) del 95% (0,02 a 3,69%) versus 0 de 381 nacimientos de mujeres que recibieron TAR sin DTG en concepción y 2 de 2328 nacimientos de mujeres sin VIH (0,09%, IC del 95%: 0,01 a 0,31%).

Fuera de Botswana, que no tiene fortificación nacional de alimentos con ácido fólico, la mayoría de los informes provienen de países con programas nacionales de fortificación de alimentos con ácido fólico, que reducen significativamente la prevalencia de defectos del tubo neural en la población general.

Si se confirma la señal del defecto del tubo neural que se observa actualmente en el estudio Tsepamo, aunque es tres veces mayor que las otras poblaciones, el riesgo absoluto es muy

bajo, 0,30% - 1 en 1000 en la población general con aumento potencial a 3 en 1000. Con datos recientes disponibles del Ministerio de Salud ampliado y la vigilancia de los CDC de Botswana, el riesgo estimado ponderado permanece bajo en 0.36%. (3)

Finalmente, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, en su publicación: “Consideraciones y recomendaciones para la atención del embarazo y del posparto entre personas que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana” de julio 2021, refiere: “(...) *se ha demostrado que los inhibidores de la integrasa como raltegravir o dolutegravir están asociados a una reducción más rápida de la carga viral que otros agentes y pueden tenerse en cuenta en los casos en que se requiere la reducción rápida de la carga viral*”. (4)

Dos estudios y varios informes de casos han informado sobre la farmacocinética de DTG en el embarazo humano. En un estudio farmacocinético y de seguridad de 29 mujeres embarazadas, las concentraciones plasmáticas de DTG fueron más bajas durante el embarazo que en el posparto, con el área de DTG bajo la curva (AUC) reducida en un 21% y concentración (C) en un 34% durante el tercer trimestre en comparación con el posparto (Mulligan 2018). Los niveles posparto fueron comparables a los observados en adultos no embarazadas.

DTG fue bien tolerado por las mujeres embarazadas; el ARN del VIH-1 en el tercer trimestre fue <50 copias / ml en 27 de 29 participantes y ningún infante fue infectado. En el estudio DoIPHIN-1, las mujeres embarazadas > 28-26 semanas de gestación comenzaron con TAR basado en EFV y fue aleatorizado para cambiar a DTG (mediana de 3 días) o para permanecer en EFV. Se proporcionaron datos confidenciales a la OMS actualizando la presentación del estudio CROI 2018 de 7 mujeres. < (Watt 2018) a 28 mujeres que reciben DTG (confidencial Orrell-DoIPHIN-1). Los niveles fueron más bajos que en las mujeres embarazadas tanto en el tercer trimestre como en el posparto; sin embargo, todos los valores fueron > IC 90 para DTG (64ng / mL) y la respuesta viral fue más rápida y superior en el brazo de DTG (ARN <50 copias / mL en 74% en DTG y 37% del brazo EFV a las 2 semanas posparto). Ambos regímenes fueron bien tolerados por las madres e infantes.

En varios informes de casos, DTG se utilizó de forma segura y eficaz en mujeres embarazadas y las exposiciones plasmáticas con una dosis una vez al día fueron adecuadas (Lewis 2016, Schalkwijk 2016, Paine 2015). Se llegó a la conclusión de que la dosis estándar de 50 mg de DTG una vez al día era aceptable durante el embarazo. (5)

TRANSICIÓN DE NEVIRAPINA A DOLUTEGRAVIR COMO PARTE DEL KIT PROFILACTICO DE TRANSMISIÓN MATERNOINFANTIL DE VIH DE LA MADRE

El documento socializado en el año 2019 como *ALCANCE DE IMPLEMENTACIÓN EN KIT VERDE PARA LA PROFILAXIS DE TMI DE VIH*, donde señala los medicamentos profilácticos antirretrovirales a administrarse son Zidovudina y Nevirapina; ante la evidencia científica donde la seguridad, eficacia y alta barrera genética de DTG en gestantes, el equipo técnico del Proyecto de Reducción de las Enfermedades Crónico - Transmisibles de Mayor Impacto en el Ecuador: VIH/sida, ITS, Tuberculosis y Hepatitis Viral B y C del Ministerio de Salud Pública, socializa a través de este documento los lineamientos actualizados del Kit Verde, profilaxis de Transmisión maternoinfantil para VIH, como se resume en la siguiente tabla.

TABLA. 1 PROFILAXIS TRANSMISIÓN MATERNOINFANTIL PARA LA MADRE

	FARMACO	PRESENTACIÓN	DOSIS
MADRE	Zidovudina (AZT)	200 mg/20 ml (ampolla)	2 mg/kg durante 1 hora 1mg/kg hasta finalizar el parto Preparación: diluir 1 frasco de AZT IV (200mg en 20 ml) en 180 ml de solución de Dextrosa al 5% o Solución Salina, la concentración no debe exceder 4 mg por ml.
	Dolutegravir (DTG)	50 mg tableta	50 mg VO una sola dosis
	Cabergolina	0.5 mg tableta	1 mg VO Dosis única Medicamento para supresión de leche materna

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos, Guía de Práctica Clínica. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

*VO: Vía oral

ATENCIÓN AL RECIEN NACIDO

La profilaxis comprende la administración de medicamentos ARV a un recién nacido expuesto al VIH para reducir el riesgo de infección por transmisión materno infantil. Los antirretrovirales se administran en función de los escenarios a los que fue expuesto el recién nacido, los mismos que están señalados en la GPC-VIH 2019 y que a continuación se detallan (1)

TABLA. 2 PROFILAXIS TRANSMISIÓN MATERNOINFANTIL PARA EL RECIEN NACIDO

	FARMACO	PRESENTACIÓN	DOSIS	TIPO DE RIESGO	
				RIESGO BAJO	RIESGO ALTO
RECIEN NACIDO	Zidovudina (AZT)	50mg/5ml solución oral 240 ml	4mg/kg VO BID	Desde el nacimiento hasta 4 semanas de vida cuando la madre ha usado TARV en el embarazo iniciado antes de la semana 28 de gestación.	Desde el nacimiento hasta 6 semanas de vida cuando la madre no ha usado TARV en el embarazo o lo inició posterior a la semana 28 de gestación
	Lamivudina (3TC)	50 mg/ml solución oral 240 ml	2mg/Kg dosis VO BID. 4-6 semanas de vida: 4 mg/kg dosis VO BID	Desde el nacimiento hasta las 4 semanas:	
	Nevirapina (NVP)	50 mg/ml solución oral 100 ml	1.5 - 2kg: 8 mg VO dosis única por día > 2kg: 12 mg VO dosis única por día		Primera dosis se administra dentro de las primeras 48 horas de vida. Segunda dosis 48 horas tras la primera dosis. Tercera dosis 96 horas tras

					la segunda dosis.
	Sucedáneos de leche materna	Etapa I (4 tarros)			

Fuente: Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos, Guía de Práctica Clínica. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. Disponible en: <http://salud.gob.ec>.

*VO: Vía Oral

**BID: Dos veces al día

CAPACITACIONES

Como parte del fortalecimiento de la estrategia de ETMI Plus, es importante la programación de capacitaciones constantes a los profesionales de la salud sobre la adecuada activación y administración de los medicamentos antirretrovirales profilácticos, y brindar una mejor atención al binomio madre - hijo, disminuyendo el riesgo de la transmisión materno-infantil de VIH.

Las capacitaciones deben ser dirigidas a todos los profesionales que se encuentren en salas de emergencias obstétricas, centros obstétricos o donde se de atención de partos; en la actualidad hay 214 establecimientos del MSP en los tres niveles de atención que cuentan con el kit profiláctico.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos, Guía de Práctica Clínica. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
2. Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *New England Journal of Medicine*. 2019 Aug 29;381(9):827–40.
3. Organización Mundial de la Salud. 2019. (WHO / CDS / HIV / 19.15). “Actualización de recomendaciones sobre antirretrovirales de primera y segunda línea regímenes”. Ginebra, Suiza.

4. Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. 2021. "Consideraciones y recomendaciones para la atención del embarazo y del posparto entre personas que viven con el Virus de Inmunodeficiencia Humana". Carolina del Norte.
5. (Organización Mundial de la Salud. 2018. (WHO / CDS / HIV / 18.26). "Seguridad de dolutegravir en el embarazo y lactancia materna." Ginebra, Suiza)

7. APROBACIÓN

	CARGO	FIRMA
Aprobado por:	<p>Dra. Raquel Velez</p> <p>Directora Nacional de Estrategias de Prevención y Control para Enfermedades Transmisibles</p>	
Revisado por:	<p>Mgs. Rodrigo Tobar</p> <p>Gerente del Proyecto de Reducción de las Enfermedades Crónico - Transmisibles de Mayor Impacto en el Ecuador: VIH/sida, ITS, Tuberculosis y Hepatitis Viral B y C</p>	
Elaborado por.	<p>Dra. Lisbeth Cuasapaz</p> <p>Analista de proyectos 3</p>	
	<p>Mgs. Marcela Salazar</p> <p>Especialista de Enfermedades Infecciosas con Potencial Epidémico y Pandémico 1</p>	