

Guías Latinoamericanas de Infecciones Congénitas y Perinatales de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Parte I

Latin American Guidelines on Congenital and Perinatal Infections from the Latin-American Society of Pediatric Infectious Diseases (SLIPE). Part I

Liliana Noemí Vázquez¹, Marisa M Mussi-Pinhata², Lola Vozza³, Jaime Altcheh⁴, Guillermo Moscatelli⁵, Samanta Moroni⁶ y Patricia Trinidad⁷

¹Clínica y Maternidad Suizo Argentina. Buenos Aires, Argentina.

²Departamento de Pediatría, Faculdade de Medicina de Ribeirão. Preto da Universidade de São Paulo, Brasil.

³Nueva Maternidad Provincial y Hospital Misericordia. Córdoba, Argentina.

⁴Jefe del Servicio de Parasitología-Chagas del Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP, CONICET/GCBA).

⁵Médico de Planta del Servicio de Parasitología-Chagas del Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

⁶Médica pediatra del Servicio de Parasitología-Chagas del Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

⁷Helios Salud. Aids Health Foundation (AHF) ONG, Argentina.

Fuentes de financiamiento: Documento realizado con financiación propia, sin fuentes de financiamiento externas.

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés para los contenidos del presente manuscrito.

Recibido: octubre de 2023

Resumen

El embarazo representa una oportunidad del sistema de salud para el diagnóstico y tratamiento de afecciones que aumentan la morbilidad fetal y neonatal, y la salud de la mujer gestante, siendo la eliminación de las enfermedades de transmisión materno-infantil una prioridad en la región de las Américas. En esta línea se están llevando a cabo numerosos esfuerzos en la región para alcanzar esta meta para el año 2030. El presente documento reúne la participación de expertos en la Región de América Latina y el Caribe, dentro de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), brindando una mirada práctica adaptada a las limitaciones de muchos de nuestros países, que nos ayude a analizar las mejores herramientas para detectar posibles momentos estratégicos de intervención y cambio en el manejo de las infecciones congénitas.

Palabras clave: infecciones congénitas; infecciones perinatales; estreptococo del grupo B; *Streptococcus agalactiae*; virus de la hepatitis B; sífilis congénita; virus de inmunodeficiencia humana.

Abstract

Pregnancy represents an opportunity for the health system to diagnose and treat infections that increase maternal, fetal, and neonatal morbidity and mortality. Elimination of maternal-infant transmitted diseases is a priority in the Americas region. Several efforts are taking place to reach this goal by the year 2030. This document gathers the participation of several experts from the Latin American and Caribbean Region within the Latin-American Society of Pediatric Infectious Diseases (SLIPE), presenting a practical guidance adapted to the limitations of our countries, that support the analysis and improvement in interventions to change the management of congenital infection.

Keywords: congenital infection; perinatal infection; group B Streptococcus; *Streptococcus agalactiae*; hepatitis B virus; congenital syphilis; human immunodeficiency virus.

Correspondencia a:

Liliana Noemí Vázquez
liliananvazquez@gmail.com

Introducción

El embarazo representa una oportunidad del sistema de salud para el diagnóstico y tratamiento de afecciones que aumentan la morbilidad fetal y neonatal, y la salud de la mujer gestante. Así lo documentó la iniciativa para las Américas (NISDI Perinatal Study), donde más de mil mujeres identificadas y tratadas para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), mostraron porcentajes de transmisión materno-infantil (TMI) menores a 1%.¹

La eliminación de las enfermedades de TMI son una prioridad en la Región de las Américas. Desde el 2010, los Estados miembros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se encuentran trabajando para alcanzar la eliminación de la TMI (ETMI) del VIH y la sífilis, la cual se amplía en 2016 incluyendo a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y la enfermedad de Chagas, bajo el acrónimo de ETMI-plus. En esta línea se están llevando a cabo numerosos esfuerzos en la región para alcanzar esta meta para el año 2030², con los siguientes objetivos: reducir la tasa de TMI de VIH a $\leq 2\%$, reducir la incidencia de la sífilis congénita a $\leq 0,5$ casos por 1.000 recién nacidos vivos (incluidos mortinatos), reducir la prevalencia de HBsAg a $\leq 0,1\%$ en niños entre cuatro y seis años de edad, y lograr que, por lo menos 90% de los niños con la enfermedad de Chagas se curen y tengan un resultado serológico negativo después del tratamiento.

Desde la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica-SLIPE, trabajamos para acompañar esta iniciativa, generando un documento que pudiera servir como guía para la prevención y el manejo de estas infecciones. Hemos convocado a reconocidos profesionales de América Latina y el Caribe, expertos en cada uno de los temas que desarrollan. Les pedimos desde su mirada práctica, y conociendo las limitaciones de muchos de nuestros países, que nos ayuden a analizar las mejores herramientas para detectar posibles momentos estratégicos de intervención, para generar los cambios que necesitamos.

El trabajo debe comenzar previo al embarazo, en poblaciones de adolescentes y mujeres en edad fértil, a través de consejerías, prevención de infecciones de transmisión sexual, anticoncepción, consultorios de salud sexual integral, asesoramiento en profilaxis previa a la exposición y post exposición, con énfasis en las poblaciones más vulnerables.

Desde SLIPE, mi agradecimiento a todos los que trabajaron en estos documentos, fue un verdadero honor para mí ser parte de este proyecto, y contribuir a la prevención y tratamiento de las infecciones de TMI, con una mirada puesta en la problemática de nuestra región.

Dra. Liliana Vázquez

Streptococcus agalactiae

Marisa Mussi-Pinhata

Introducción

Streptococcus agalactiae o estreptococo beta hemolítico del grupo B (SGB) continúa siendo uno de los principales patógenos de la sepsis neonatal precoz (SNP) en todo el mundo, tanto en recién nacidos (RN) a término como en prematuros. El principal factor de riesgo para la SNP es la colonización vaginal y/o rectal materna durante el período intraparto.

Los serotipos más frecuentemente encontrados son: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI y VII, con distintas distribuciones geográficas. En general, la prevalencia de colonización en mujeres embarazadas se encuentra entre el 10 y 30%, variando según la región geográfica³.

En Latinoamérica, las tasas de colonización genital reportadas varían entre 2 y 20,4%, como lo muestran estudios en Argentina, México, Colombia y Brasil, con una incidencia de infección invasora neonatal entre 0,3 y 1‰ de los RN vivos^{4,5}.

La incidencia de SNP por SGB también varía según el tipo de población que analicemos. Un estudio reciente en Brasil, evaluó 30.000 RN atendidos en maternidades públicas y encontró incidencias de SNP por SGB 0,4/1.000 RN vivos en una maternidad de bajo riesgo, y 1,8/1.000 RN vivos en una maternidad de alto riesgo⁶.

Después de la implementación de las medidas de detección de colonización materna y profilaxis antimicrobiana intraparto (PAI) se ha logrado reducir en cerca de 75% la incidencia de SNP; sin embargo, la tasa de sepsis neonatal tardía (SNT) se mantuvo sin cambios^{7,8}.

Impacto en el Recién Nacido

La sepsis en el período neonatal se asocia con alta morbilidad y letalidad, aun con el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento. Las infecciones por SGB en este período se pueden clasificar según el momento de presentación en SNP o SNT. Se considera SNP si los síntomas aparecen desde el nacimiento hasta el sexto día de vida. En estos casos, la infección por SGB representa aproximadamente entre 25 y 45% de todos los casos confirmados por cultivo entre nacidos pretérmino y término, respectivamente⁹.

La infección se adquiere por transmisión vertical a partir de una mujer gestante colonizada. La infección neonatal ocurre principalmente cuando SGB asciende desde la vagina al líquido amniótico después del inicio del trabajo de parto o la rotura de las membranas. El SGB se puede aspirar hacia los pulmones del feto, y desde

allí diseminarse por el torrente sanguíneo¹⁰. También la colonización puede suceder durante el paso por el canal de parto. Según datos publicados sobre un estudio de vigilancia realizado en varios estados de los Estados Unidos de Norteamérica (E.U.A) durante los años 2006-2015, el 94,7 % de los casos de SNP por SGB se diagnosticaron dentro de las primeras 48 horas de vida¹⁰. La presentación clínica usual es el de una infección grave, con compromiso multisistémico, neumonía bilateral, y con o sin foco meningeo. La mortalidad atribuible fue de 2,1% para los RN a término (RNT) y de 19,2% para los pretérmino (RNPT)¹¹. Los niños con riesgo de SNP por SGB que nacen asintomáticos, necesitan una estrecha observación clínica, especialmente en las primeras 12-24 horas de vida.

La SNT se presenta desde el día 7 al 89 de vida¹². Puede existir una forma muy tardía más allá de los 90 días de vida en niños muy prematuros con hospitalización prolongada o en niños con inmunodeficiencias primarias. La incidencia de las SNT por SGB se mantuvo estable a través de los años y no ha experimentado modificaciones, incluso con la introducción de la profilaxis antimicrobiana intraparto. En este caso, la transmisión es horizontal. La colonización genital materna no siempre está presente, por lo que se considera que la fuente puede ser comunitaria, por contacto materno, a través de la leche materna o por brotes en unidades neonatales¹³. La forma más usual de presentación es la bacteriemia sin foco, aunque también pueden ocurrir la meningitis y la infección focal como osteomielitis, artritis, adenitis y celulitis. La mortalidad descrita para los RNT es aproximadamente de 3,4%, y hasta el doble (7,8%) para los RNPT¹¹.

Factores de riesgo

La colonización materna es el principal factor de riesgo para la SNP por SGB. La transmisión generalmente ocurre poco antes o durante el parto. En ausencia de PAI, cerca de 50% de los RN hijos de mujeres con SGB se colonizan y de ellos, 1 a 2% desarrollarán la enfermedad que puede llegar a ser grave y letal. El estado inmunológico de la madre parece ser crucial para proteger al recién nacido de la infección, pero también la virulencia del agente puede influir en la aparición de la enfermedad¹⁴.

Algunas situaciones clínicas implican una mayor exposición al inóculo infectante y aumentar el riesgo teórico de SNP por SGB¹⁵. Entre los factores de riesgo para SNP, se encuentra¹⁰: nacimiento pretérmino, rotura prolongada de membranas amnióticas de más de 18 horas, sospecha de infección intra amniótica o corioamnionitis (fiebre materna > 38°C, sin otra causa identificada), bacteriuria o infección urinaria por SGB durante el embarazo e hijo anterior con infección invasora por SGB.

Prevención de la SNP por *Streptococcus agalactiae*

En 2019-2020, se revisaron las estrategias para la prevención y el manejo de mujeres embarazadas y RN en riesgo que reemplazaron la guía de consenso de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) de E.U.A. del año 2010¹⁰ y se resumen a continuación^{16,17}.

• **Detección de la colonización materna por SGB**

Se recomienda realizar la toma de muestra para la identificación de la colonización por SGB en mujeres con embarazo entre las 35 y 37 semanas de edad gestacional (EG), amenaza de parto prematuro (APP) con o sin rotura prematura de membranas amnióticas (RPM), y RPM si no tienen realizado un estudio de portación aún o más de cinco semanas de haber tenido un cultivo vaginal/rectal negativo.

Las mujeres gestantes con bacteriuria o infección urinaria por SGB en el embarazo se asumen como colonizadas y deben recibir PAI. Estas pacientes no necesitan realizar cultivo vaginal/rectal entre las 35 y 37 semanas de EG¹⁸. El etiquetado apropiado de la muestra, el almacenamiento, transporte temprano y procesamiento adecuado aumentan el rendimiento del cultivo.

El pedido al laboratorio debe especificar, “búsqueda de SGB”, obtenidas de una mujer embarazada. Si la mujer gestante informa alergia a penicilina, la solicitud de laboratorio debe incluir la solicitud de antibiograma, incluida resistencia inducible a clindamicina.

Se recomienda tomar la muestra con un solo hisopo. Primero de la zona vaginal (parte inferior de la vagina, cerca del introito, no es necesario el uso de espéculo) y luego del recto (a través del esfínter anal). Realizar el cultivo de ambas zonas aumenta sustancialmente la sensibilidad del método.

Este material se debe colocar en un medio de transporte no nutritivo (por ejemplo, en medio Stuart o Amies, con o sin carbón), se puede mantener refrigerada o a temperatura ambiente. *Streptococcus agalactiae* puede permanecer viable durante varios días a temperatura ambiente; sin embargo, la recuperación por cultivo disminuye en uno a cuatro días, especialmente a temperaturas elevadas, lo que puede dar lugar a resultados falsamente negativos.

En el laboratorio se incubará durante 18 a 24 horas en un caldo enriquecido (medio ex-LIM o Todd Hewitt). Después se debe realizar un subcultivo en medios sólidos (placas de agar sangre o medios cromogénicos) por otras 24 horas, seguido de la identificación de cualquier colonia bacteriana sospechosa de SGB.

Como alternativa al cultivo, se describen las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (sigla en inglés NAAT). Se pueden utilizar directamente del hisopo con el que se tomó la muestra, pero tienen mejor sensibili-

dad cuando se realizan sobre el caldo enriquecido. Los resultados son comparables al cultivo convencional. La ventaja de las pruebas NAAT es que se pueden realizar luego de 18-24 horas de la incubación en caldo y acelerar los resultados finales. La desventaja es la complejidad técnica, los costos y al no poder aislarse la cepa, no se pueden realizar estudios *in vitro* de sensibilidad antimicrobiana¹⁹.

También hay disponibilidad de pruebas rápidas para la identificación de SGB en secreciones vaginal/rectal. Resultan muy útiles para mujeres con embarazo de término y sin factores de riesgo, que desconocen su estado de colonización por SGB. Estas pruebas rápidas permitirían seleccionar las pacientes con indicación de PAI. Hay dos tipos de pruebas rápidas basadas en NAAT (costosos, requieren equipamiento y entrenamiento para poder realizarlas) y las pruebas que se basan en la detección de antígenos de SGB (específicos, pero poco sensibles); no se aconseja su utilización ya que aún tienen un rendimiento limitado²⁰. La prueba ideal para la detección de la colonización durante el embarazo sigue siendo el cultivo bacteriano.

Se debe implementar como rutina la búsqueda sistemática de colonización por SGB a todas las mujeres gestantes que se internen por APP o RPM, considerando el mayor riesgo de parto prematuro que tiene esta población. Teniendo en cuenta la naturaleza intermitente de la colonización, los cultivos realizados con cinco semanas o más antes del parto, no predicen adecuadamente la colonización en el parto y deben repetirse.

La portación genital de SGB fuera del embarazo no produce enfermedad y por lo tanto no requiere tratamien-

to. El tratamiento por vía oral de las pacientes colonizadas por SGB, durante la gestación no logra la descolonización en el momento del parto, y no está recomendado²¹.

• **Profilaxis antimicrobiana intraparto**

La colonización vaginal por SGB puede ser transitoria, intermitente o persistente. Las mujeres colonizadas en un embarazo previo, tienen un riesgo de recurrencia de 38 a 53% en el siguiente embarazo^{22,23}. El antimicrobiano administrado intraparto reduce temporalmente la colonización materna, evita la colonización de las superficies cutáneo-mucosas del recién nacido, alcanza concentraciones sanguíneas fetales que eliminan la bacteriemia y previene la SNP²⁴.

La PAI debe comenzar al inicio del trabajo de parto o la rotura de membranas (lo que suceda primero) y hasta el parto. La mayor eficacia de la PAI se logra cuando se administra al menos cuatro horas antes del nacimiento. A pesar de ser menos eficaz, la exposición a antimicrobianos durante dos horas parece también tener un efecto beneficioso^{25,26}.

Las mujeres embarazadas deben recibir PAI en caso de: prueba positiva para SGB identificada en el presente embarazo, bacteriuria o infección urinaria por SGB en el embarazo actual, antecedentes de hijo anterior con SNP por SGB, parto prematuro sin prueba para SGB o con prueba de SGB negativa, pero con > 5 semanas de realizada, sospecha de infección intraamniótica y rotura de membranas amnióticas > 18 horas. Se debe considerar en mujeres con embarazo de término, colonizadas en el embarazo anterior y con estado desconocido para SGB en el presente embarazo (Figura 1). Las mujeres con cesárea programada

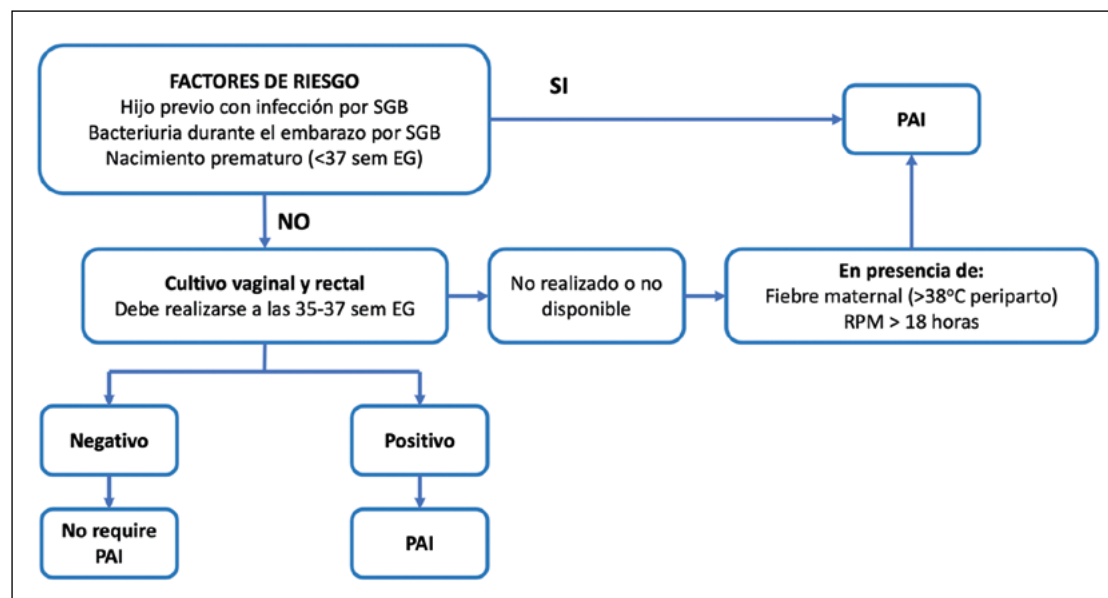


Figura 1. Profilaxis antimicrobiana intraparto recomendada para infección por *Streptococcus agalactiae*. Abreviaturas: SGB: estreptococo del grupo B; EG: edad gestacional; PAI: profilaxis antimicrobiana intraparto; RPM: rotura prematura de membranas.

Tabla 1. Regímenes recomendados para profilaxis antimicrobiana intraparto (PAI)

Antimicrobiano	Dosis de carga (IV)	Dosis de mantenimiento (IV)	Intervalo (hasta el parto)
Penicilina G	5 millones UI	2,5 millones UI	Cada 4 horas
Ampicilina	2 g	1 g	Cada 4 horas
Cefazolina**	2 g	2 g	Cada 8 horas
Clindamicina***	900 mg	900	Cada 8 horas
Vancomicina****	1 g 20 mg/kg (dosis máx. 2g)	1 g 20 mg/kg (dosis máx. 2g)	Cada 12 horas Cada 8 horas

Alternativa aceptable a penicilina G. **BAJO RIESGO de alergia a penicilina. ***ALTO RIESGO de alergia a penicilina ****ALTO RIESGO de alergia a penicilina con resistencia a clindamicina y susceptibilidad *in vitro* desconocida.

(sin trabajo de parto y con membranas amnióticas íntegras) no requieren PAI, incluso si están colonizadas por SGB.

Streptococcus agalactiae permanece sensible a penicilina y, junto con ampicilina, son los antimicrobianos de elección para la PAI. En pacientes alérgicas a penicilina, que describen fenómenos alérgicos mayores (edema de glotis, obstrucción bronquial grave, etc.), se debe considerar el uso de clindamicina. En regiones con alta resistencia a clindamicina, se recomienda el uso de vancomicina (Tabla 1)¹⁷.

- **Manejo de recién nacidos con riesgo de SNP por *Streptococcus agalactiae***

Las recomendaciones de manejo de los hijos de madres colonizadas con SGB ha cambiado en los últimos años. Las guías del 2010 del CDC de E.U.A., han sido reconsideradas teniendo en cuenta la baja prevalencia de la SNP en RN, el amplio uso de antimicrobianos, el exceso de evaluaciones y los altos costos resultantes²⁷.

Los parámetros de laboratorio como marcadores de infección (hemograma completo, recuento diferencial de leucocitos y proteína C reactiva) han demostrado ser poco sensibles y específicos para identificar SNP en el RN asintomático. Los niños de más de 35 semanas de edad gestacional, que nacieron en buenas condiciones clínicas, tienen menos riesgo de presentar una sepsis precoz²⁷. El comienzo del tratamiento antimicrobiano, ante la presencia de cambios clínicos sospechosos de infección, resultó efectivo para el control de la infección. La evaluación clínica resulta más sensible cuando el niño inicialmente luce bien²⁸⁻³⁰.

En los últimos años se han publicado numerosas experiencias que han sido la base para modificar las guías de manejo de niños con factores de riesgo para sepsis, asintomáticos, o con > 35 semanas de edad gestacional evitando evaluaciones de laboratorio innecesarias y el uso

excesivo de antimicrobianos¹⁶. El estado del recién nacido y la evolución clínica durante las primeras 12 a 24 horas después del nacimiento, son fuertes predictores de SNP³¹.

A continuación, se resumen las distintas propuestas de manejo de los RN asintomáticos expuestos a SGB. Las hemos dividido en mayores y menores de 35 semanas de edad gestacional.

Recién nacidos ≥ 35 semanas

La Academia Americana de Pediatría (AAP) en su publicación³², resume los tres enfoques de evaluación basados en distintos aspectos, que analizamos a continuación. Uno de ellos debe ser elegido por el servicio de atención médica, de acuerdo con la idoneidad local.

Basado en riesgos categórico. Este enfoque identifica los factores que aumentan el riesgo de SNP en niños asintomáticos al nacer (Figura 2)¹⁰. Evalúa la presencia de fiebre materna como indicador indirecto de infección intraamniótica, y la PAI para determinar las conductas sobre el recién nacido. La principal limitación es que no tiene en cuenta la incidencia de SNP en el lugar, como categorizador indirecto de riesgo, ni la edad gestacional o el tiempo de rotura de membranas; tampoco discrimina quienes recibieron menos de cuatro horas de antimicrobianos de la PAI³³.

Esta sistemática, si bien incluye casi la totalidad de los RN con SNP, da como resultado el uso ampliado de antimicrobianos empíricos en poblaciones con bajo riesgo de infección³¹.

Basado en riesgos multivariados. Esta modalidad surge de un modelo matemático que analiza múltiples variables para determinar el riesgo de SNP para cada paciente, conocido como *calculadora de sepsis*³⁴. Tiene en cuenta la incidencia global de SNP en la población, la edad gestacional del paciente, la temperatura corporal materna más alta observada, el estado de colonización materna por SGB, la duración de la rotura de la membrana amniótica y de la PAI.

Quienes utilicen la calculadora de sepsis, también deben tener en cuenta las condiciones clínicas de cada paciente. Aquellos pacientes que se encuentren en buenas condiciones clínicas, asintomáticos o con síntomas leves, la conducta sugerida dependerá de la incidencia de la enfermedad en la región según lo determine la calculadora para cada paciente. Con puntuación menor a 1, se recomienda la observación clínica, de 1 a menos de 3, la toma de cultivos y observación clínica, y puntaje mayor a 3, la toma de hemocultivos y el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico. Los pacientes bajo observación clínica deben permanecer monitoreados bajo estricto control clínico, con registro de signos vitales cada cuatro horas, durante al menos las primeras 24 h de vida. En

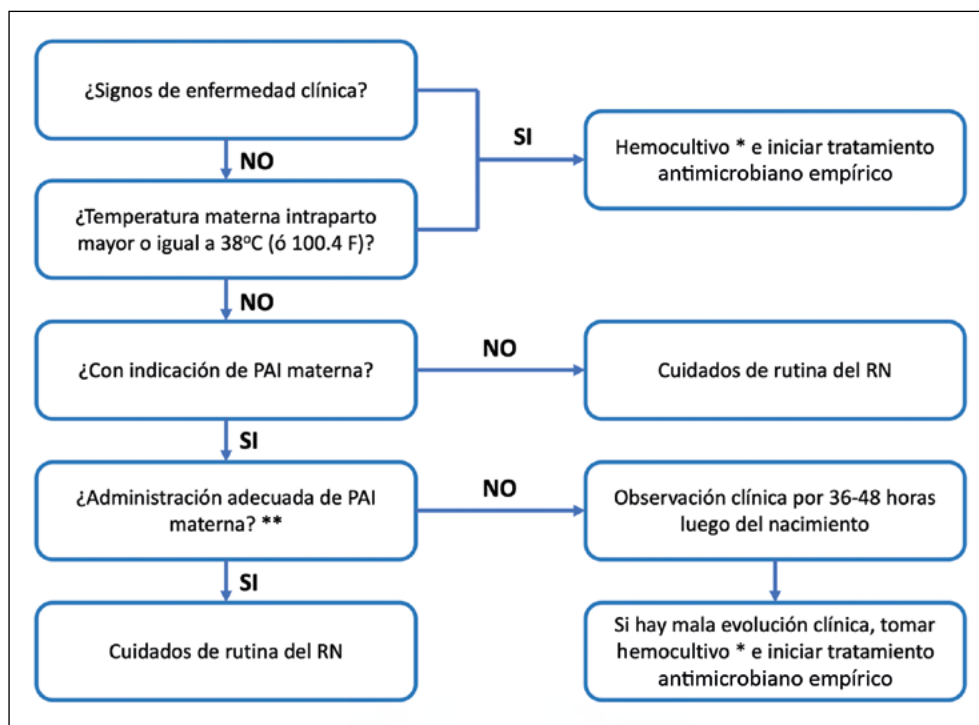


Figura 2. Propuesta de evaluación de riesgo categórico para el manejo del recién nacido mayor de 35 semanas de edad gestacional. *Considere la punción lumbar para cultivo de líquido cefalorraquídeo en pacientes de alto riesgo o con enfermedad crítica. **Se considera profilaxis antimicrobiana adecuada si la mujer embarazada recibió penicilina, ampicilina o cefazolina al menos cuatro horas antes al nacimiento. Abreviaturas: PAI, profilaxis antimicrobiana intraparto; RN, recién nacido.

caso de presentar cambios clínicos donde se sospeche infección, deben ser re-evaluados para iniciar tratamiento antimicrobiano empírico.

En un estudio prospectivo que incluyó en el análisis a más de 200.000 RN, la utilización de la calculadora de sepsis disminuyó en 66% la obtención de hemocultivos y en 48% la indicación de tratamiento antimicrobiano empírico, en comparación con las recomendaciones basadas en riesgo categórico³⁵.

La calculadora de sepsis fue diseñada para E.U.A., y no admite valores mayores de SNP 0,6/1.000 RN. Esta es una limitación para muchos países o regiones de Latinoamérica y el Caribe con alta prevalencia de embarazos no controlados, sin políticas para la prevención de SGB, donde la incidencia de SNP es alta.

Basado en la observación clínica ampliada. Esta sistemática es para RN con ≥ 35 semanas de EG, y se basa en las condiciones clínicas del RN, independientemente de los antecedentes. Estudios publicados describen que estos pacientes que se encuentran en buenas condiciones clínicas al nacer, independientemente de los antecedentes perinatales, tienen muy bajo riesgo de desarrollar SNP³¹. Hay muchas experiencias publicadas donde mantener una conducta expectante, en los hijos de mujeres con infección intraamniótica no aumentó la mortalidad por sepsis, y se asoció con una reducción significativa del uso antimicrobianos en la unidad neonatal^{36,37}.

Bajo este enfoque, los niños que al nacer presentan signos clínicos que nos hagan sospechar infección, deben recibir tratamiento antimicrobiano empírico. En aquellos pacientes que se encuentren bajo observación clínica y presenten taquicardia, taquipnea, inestabilidad térmica y/o necesidad de oxígeno suplementario, o un aumento en los requerimientos de oxígeno en pacientes previamente taquipneicos, se debe sospechar infección³¹.

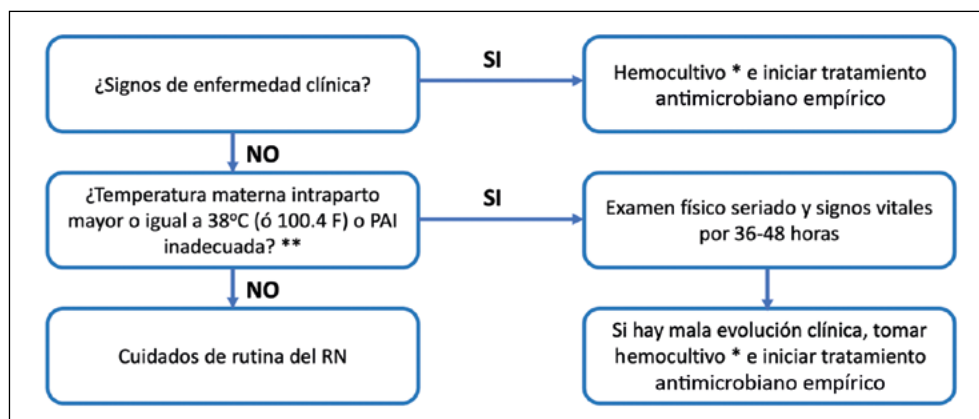
Los centros que adopten esta estrategia deberán establecer procesos que garanticen el control continuo del paciente en sus primeros dos días de vida. Los médicos y las familias deben estar alertados para la identificación de los niños que presentan cambios clínicos. Si esto no es posible de instrumentar en la internación conjunta con su madre, el RN debe ser internado en la unidad neonatal para garantizar su observación.

Esta modalidad reduce la exposición innecesaria a los antimicrobianos y aumenta la responsabilidad del equipo de salud en la identificación de signos clínicos compatibles con infección (Figura 3).

Recién nacidos < 35 semanas

En general, los RNPT tienen mayor riesgo de SNP y, por lo tanto, difiere al propuesto para ≥ 35 semanas^{38,39}. Los niños que nacen prematuros por causas maternas (preeclampsia, insuficiencia placentaria, y otra condición no infecciosa) tienen bajo riesgo de infección. En la Tabla 2 se detallan los factores que pueden aumentar el ries-

Figura 3. Propuesta de evaluación de riesgo basada en la observación clínica ampliada del recién nacido mayor de 35 semanas de edad gestacional. *Considere la punción lumbar para cultivo de líquido cefalorraquídeo en pacientes de alto riesgo o con enfermedad crítica. **Se considera profilaxis antimicrobiana adecuada si la mujer embarazada recibió penicilina, ampicilina o cefazolina al menos cuatro horas antes del nacimiento. Abreviaturas: PAI: profilaxis antimicrobiana intraparto; RN: recién nacido.



go de SNP⁷. En condiciones de bajo riesgo, la ocurrencia de SNP es 12 veces menor y se recomienda observación clínica sin necesidad de exámenes complementarios, ni tratamiento antimicrobiano empírico (Figura 4)⁷.

Tratamiento de la infección por *Streptococcus agalactiae* en el neonato

Ampicilina, junto con un aminoglucósido, es la combinación terapéutica más utilizada en la SNP. El tratamiento antimicrobiano empírico debe contemplar la cobertura para SGB, enterobacterias y *Listeria monocytogenes* hasta que los resultados de los cultivos estén disponibles. Se debe considerar la ampliación de la cobertura antimicrobiana en RN de pretérmino de muy bajo peso al nacer con alto riesgo de infección y en niños con sospecha de foco meníngeo, ya que, de tratarse de un bacilo gramnegativo, gentamicina tiene un pasaje irregular a meninges. *Streptococcus* grupo B sigue siendo

susceptible a los antimicrobianos β-lactámicos, aunque se describen algunas cepas tolerantes con CIM elevadas. La asociación con un aminoglucósido podría generar un efecto sinérgico que debería confirmarse con pruebas *in vitro*. La terapia combinada sinérgica con ampicilina y gentamicina se recomienda durante los primeros días del tratamiento, hasta que se obtengan cultivos de sangre y/o LCR estériles (Nelson JD (ed). 2019. Nelson’s Pediatric Antimicrobial Therapy 2020, 26th ed. American Academy of Pediatrics, Washington, DC). Cuando se utilizan aminoglucósidos, se deben monitorear las concentraciones séricas para asegurarse concentraciones terapéuticas y evitar la toxicidad⁴¹.

Las dosis e intervalos de los antimicrobianos dependen de la edad gestacional y el tiempo de vida (Tabla 3). La duración del tratamiento antimicrobiano es generalmente de 10 días para la bacteriemia sin foco y de 14 días para la meningitis no complicada, mientras que los casos complicados (empiema subdural, ventriculitis, absceso

Tabla 2. Factores de riesgo para sepsis neonatal precoz en recién nacido menor a 35 semanas de edad gestacional (ref. 40)

Alto riesgo	Bajo riesgo
Trabajo de parto prematuro	Indicación materna o fetal de parto prematuro (preeclampsia, enfermedad no infecciosa, insuficiencia placentaria, RCIU)
Rotura prematura y prolongada de membranas	Parto por cesárea
Insuficiencia cervical	Ausencia de trabajo de parto o inducción del parto
Sufrimiento fetal agudo inexplicable	Membranas amnióticas íntegras antes del parto
Sospecha de infección intra amniótica *	

*La infección intra amniótica se divide en: CONFIRMADA si la tinción de Gram de líquido amniótico, cultivo o histopatología placentaria es positiva, y PROBABLE si se registra fiebre materna intraparto (registro único de ≥39,0 °C ó temperatura axilar de 38,0–38,9 °C que persiste durante >30 minutos) y uno o más de los siguientes hallazgos: leucocitosis materna, descarga cervical purulenta y/o taquicardia fetal.

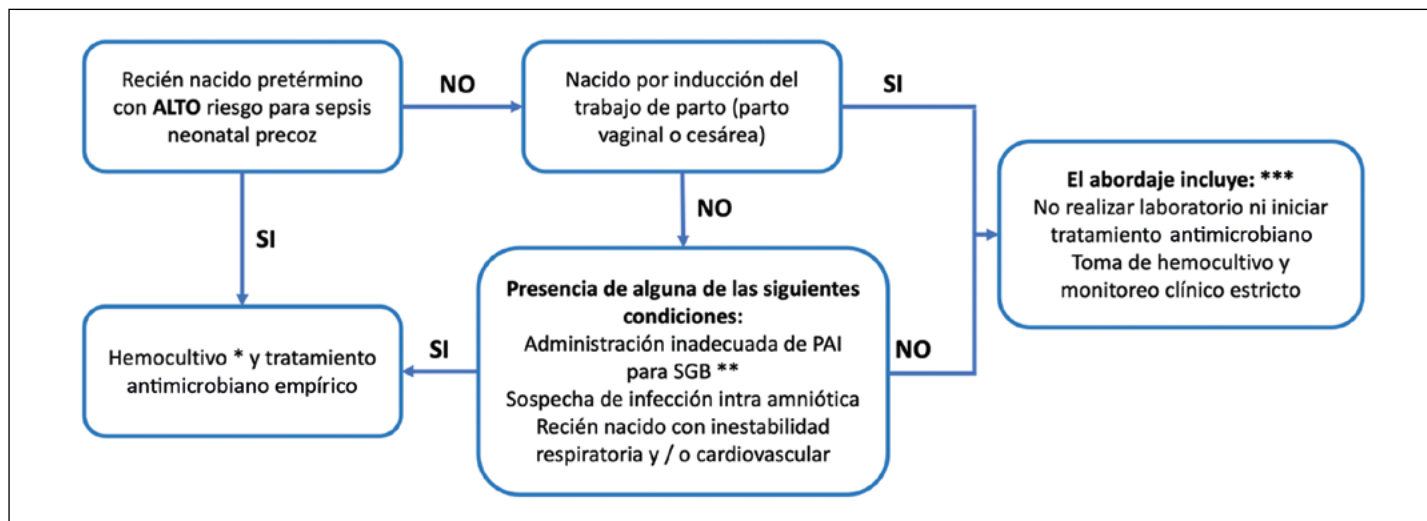


Figura 4. Evaluación del recién nacido pretérmino menor a 35 semanas de edad gestacional (ref. 7). *Incluya la punción lumbar siempre y cuando la condición clínica lo permita. La administración de antimicrobianos no debe retrasarse esperando la toma los cultivos. **Se considera profilaxis antimicrobiana adecuada si la mujer embarazada recibió penicilina, ampicilina o cefazolina al menos cuatro horas antes al nacimiento. ***El los pacientes que no mejoran luego de la estabilización inicial y/o en aquellos que presentan inestabilidad clínica, se puede optar por iniciar tratamiento antimicrobiano empírico. Abreviaturas: PAI: profilaxis antimicrobiana intraparto; SGB: estreptococo del grupo B.

	EG ≤34 semanas		EG >34 semanas	
	≤7 días	>7 días	≤7 días	>7 días
Bacteriemia				
Ampicilina	50 mg/kg cada 12 h	75 mg/kg cada 12 h	50 mg/kg cada 8 h	50 mg/kg cada 8 h
Penicilina G	50.000 UI/kg cada 12 h	50.000 UI/kg cada 8 h	50.000 UI/kg cada 12 h	50.000 UI/kg cada 8 h
Meningitis				
Ampicilina	100 mg/kg cada 8 h	75 mg/kg cada 6 h	100 mg/kg cada 8 h	75 mg/kg cada 6 h
Penicilina G	150.000 UI/kg cada 8 h	125.000 UI/kg cada 6 h	150.000 UI/kg cada 8 h	125.000 UI/kg cada 6 h

intracraneal y trombosis de senos venosos supurativos) deben tratarse durante al menos 21 días, aunque pueden ser necesarios ciclos más largos⁷ pudiendo ameritar tratamientos más prolongados en caso de duraciones más prolongadas en infecciones complicadas. Es probable que SGB sea sensible a antimicrobianos β-lactámicos, como penicilina G, ampicilina y a cefalosporinas, y también a vancomicina⁷. Un tratamiento alternativo es el uso de cefalosporinas de 3^{ra} generación. Algunos expertos recomiendan una segunda punción lumbar 48 h después de iniciado el tratamiento antimicrobiano, para documentar la cura bacteriológica.

Vacuna contra *Streptococcus agalactiae*

La PAI logró disminuir la incidencia de SNP por SGB, pero aún sigue habiendo muertes por este microorganism-

mo. Muchos sitios aún no cuentan políticas de tamizaje de mujeres embarazadas para identificar las pacientes colonizadas por SGB, los cultivos no son 100% sensibles, no siempre se logra administrar la PAI en forma adecuada y además no contamos con herramientas para la prevención de SNT por SGB.

Es prioritario contar con una vacuna efectiva para SGB que administrada en la segunda mitad del embarazo pudiera replicar la experiencia lograda con otras vacunas contra tos ferina, influenza y COVID-19. La transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos protectores podría lograr disminuir las infecciones durante el embarazo y el puerperio y evitar la sepsis neonatal, tanto precoz como tardía por SGB.

Se encuentra en curso, un estudio controlado, con placebo, de fase 2 en Sudáfrica, Reino Unido y E.U.A., con una vacuna hexavalente en base a polisacáridos

capsulares (GBS6), y conjugada con CRM197 que evalúa la seguridad y la inmunogenicidad de una dosis única IM durante el segundo o principios del tercer trimestre del embarazo. Ofrece protección contra los seis serotipos de SGB que representan el 98% de las enfermedades en todo el mundo⁴⁰.

En abril de 2022, GBS6 recibió la designación PRIME de la EMA (*European Medicines Agency*) y en septiembre del mismo año, la Food and Drugs Administration (FDA) la designa como terapia innovadora. Esta categoría podrá acelerar el desarrollo de la vacuna con una evidencia clínica preliminar que indica que la vacuna puede mejorar en forma sustancial la terapia disponible.

Actualmente la OMS propone vías prioritarias de investigación y desarrollo para las vacunas contra SGB y la recomendación de políticas para su uso e implementación a gran escala⁴². Con el aumento de la resistencia del SGB a antimicrobianos, el diseño y producción de vacunas ha de convertirse en la medida más eficaz para prevenirlo⁴³.

Hepatitis B

Lola Vozza

Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) es la principal causa de hepatitis viral crónica, hepatocarcinoma y cirrosis, por lo que constituye un grave problema de salud pública. De acuerdo a las últimas estimaciones de la

Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2019 se calculaba que alrededor de 291 millones de personas padecían la infección crónica por el virus, con una prevalencia global de 3,9%⁴⁴.

Las zonas de mayor prevalencia de infección por VHB corresponden a Asia, África y Oriente Medio, donde las tasas alcanzan a 5-20 % de la población general (Figura 5)⁴⁵. Si bien en las Américas la prevalencia es baja (2-7%), existen zonas de alta incidencia como la región amazónica compartida por Brasil, Colombia, Perú y Venezuela, habitada principalmente por población indígena⁴⁶.

El VHB se transmite por sangre, contacto sexual y transmisión de madre a infante (TMI). La transmisión por transfusiones actualmente es extremadamente rara. La TMI y las infecciones adquiridas durante la primera infancia son las responsables de la mayoría de las infecciones crónicas, y la principal razón epidemiológica que perpetúa la circulación del virus, representando cerca de 50% de las nuevas infecciones por VHB en todo el mundo⁴⁷.

En la última década, la epidemiología ha ido cambiando con la vacunación universal, los programas de detección del VHB y la migración de personas entre regiones de baja y alta prevalencia⁴⁸. Según las últimas estimaciones de la OMS, el número de niños bajo 5 años de edad con infección crónica por VHB se redujo a menos de 1% en 2019, frente al 5% en la era anterior a la vacuna. Aun así, solo 50% de los recién nacidos recibe la vacuna contra el VHB en las primeras 24 horas de vida. La identificación de enfermedad crónica en la madre y la vacunación constituyen las estrategias más importantes para el control de la enfermedad⁴⁹⁻⁵¹.

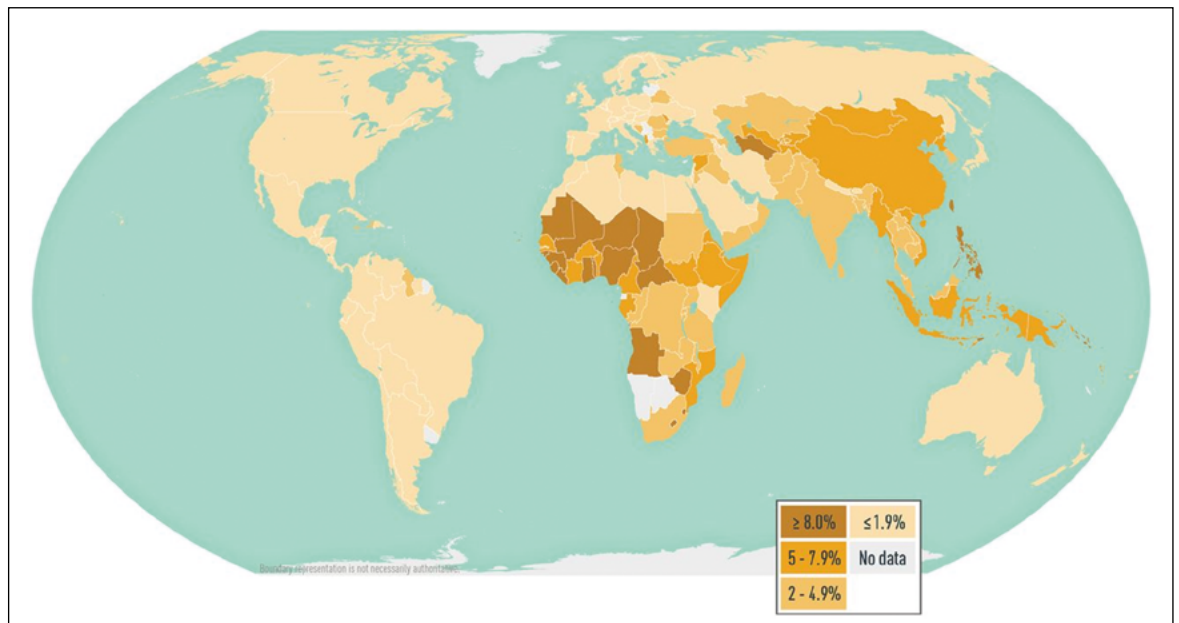


Figura 5. Prevalencia mundial de la Infección por virus de la hepatitis B.

Evolución de la hepatitis B

La infección primaria por VHB puede ser sintomática o asintomática. Las formas asintomáticas son las más frecuentes, especialmente en niños. Alrededor de 95% de los adultos tendrá un curso autolimitado con eliminación del virus de la sangre e hígado; el 5% restante evolucionará a una infección persistente⁵². A diferencia de los adultos, los niños tienen un riesgo de alrededor de 90% de evolucionar a las formas crónicas y, por ende, mayor morbimortalidad⁵³. La hepatitis B crónica se define como la persistencia en sangre del antígeno de superficie del VHB durante más de seis meses, y se asocia a carcinoma hepatocelular y cirrosis hepática.

Es probable, que el curso de la infección en la mujer embarazada se vea modificado por los cambios inmunológicos inducidos por la gestación, donde se ha descrito un aumento de la replicación viral al final del embarazo. La creciente evidencia sugiere que la infección placentaria, junto con los cambios hormonales causados por el embarazo, pueden estar asociados con resultados adversos, especialmente colestasis, diabetes gestacional, preeclampsia y parto prematuro⁵⁴. Las pacientes que presenten aumento de las enzimas hepáticas durante la gestación, sin antecedentes de enfermedad hepática previa, deberán ser evaluadas para descartar hepatitis virales junto a otros diagnósticos posibles.

Antes de solicitar los estudios serológicos, se debe interrogar acerca del estado vacunal y conductas de riesgo para hepatitis (infecciones de transmisión sexual [ITS], uso de drogas ilícitas, transfusiones de sangre y derivados), conviviente con hepatitis crónica. En aquellos casos sin antecedentes orientativos, y sin vacunación adecuada contra VHB, sugerimos descartar en primer lugar hepatitis A y B (Figura 6). En caso de confirmarse hepatitis B, la paciente debe ser evaluada para definir el estadio de enfermedad hepática y así poder guiar las decisiones terapéuticas necesarias para ella y su futuro hijo (Figura 7).

Impacto perinatal

La TMI del VHB puede ocurrir en el útero, durante el parto, o después del nacimiento. La mayoría de los casos ocurren al momento del parto, cuando las membranas mucosas de los recién nacidos se contaminan con sangre y secreciones maternas del canal de parto⁵⁶. A pesar de esto, el modo de nacimiento no condiciona el riesgo de transmisión⁵⁷.

Los factores de riesgo más importantes para la TMI a pesar de la profilaxis adecuada (vacuna más inmunoglobulina anti hepatitis B [IGHB]), son la positividad del antígeno e (HBeAg) y una carga viral (CV) materna elevada. Se ha reportado que la TMI es de 85-90% para hijos de

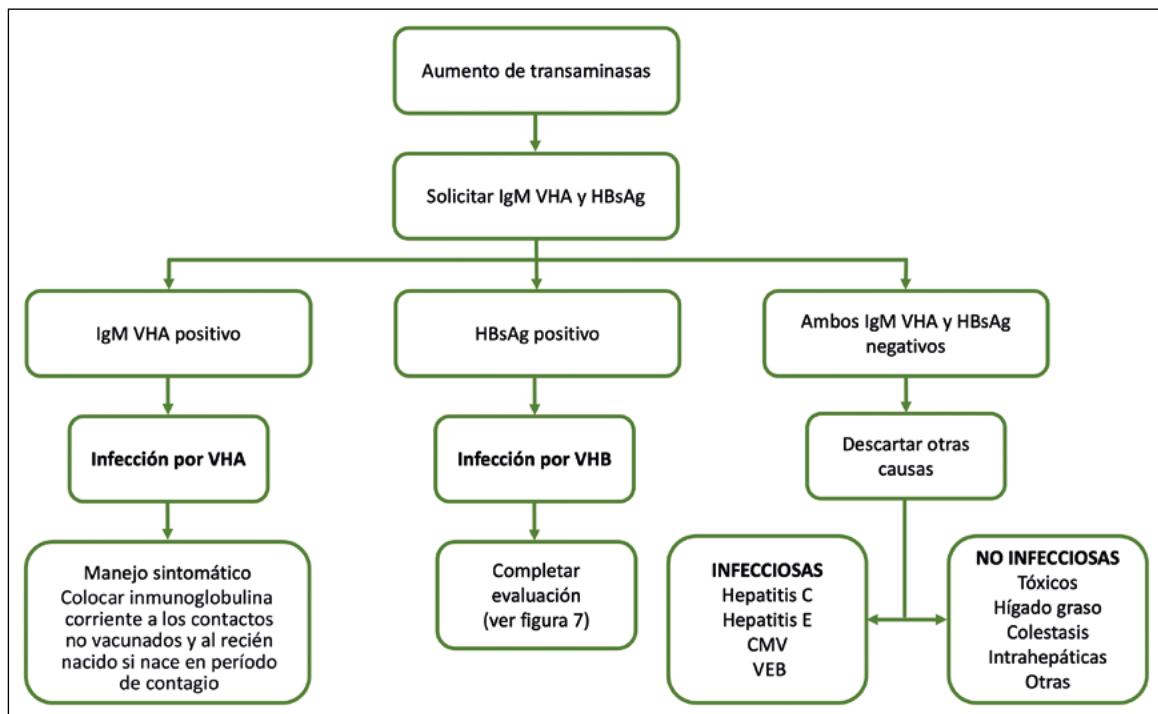


Figura 6. Estudio de hepatitis durante el embarazo. Abreviaturas: IgM, inmunoglobulina M; VHA, virus de la hepatitis A; HBsAg, antígeno de superficie del virus de hepatitis B; VHB, virus de la hepatitis B; CMV, citomegalovirus; VEB, virus del Epstein Barr.

madres con HBeAg positivo, 2% en aquellas con HBeAg negativo en ausencia de inmunoprofilaxis⁵⁸, y de 9-39% en hijos de madres HBeAg positivo con inmunoprofilaxis adecuada. Sin embargo, la TMI fue rara cuando las cargas virales maternas fueron de $< 10^5$ a 10^6 UI/mL⁵⁹⁻⁶¹. Según la Sociedad para la Medicina Materno-Fetal (SMFM por sus siglas en inglés), en su publicación donde se analizan las diferentes estrategias de prevención de TMI, establece que no hay evidencia de que el parto por cesárea disminuya el riesgo de infección en el recién nacido, por lo que la vía de parto se debe definir según la condición obstétrica de cada paciente. De la misma manera, la lactancia materna no ha demostrado ser una vía efectiva de transmisión en niños adecuadamente inmunizados y, por lo tanto, se debe incentivar igual que en cualquier recién nacido⁶².

Abordaje de la mujer embarazada

Desde el año 2004 y aún después de incorporar la vacunación universal en E.U.A., el grupo de trabajo sobre servicios de prevención (USPSTF por sus siglas en inglés) recomienda la pesquisa universal de VHB durante el embarazo⁶³. Se sugiere la solicitud de HBsAg en la primera consulta obstétrica. En caso de ser negativo, no es necesario volver a repetirlo en mujeres que viven en zonas de baja prevalencia, y sin factores de riesgo. En casos donde existe un aumento de enzimas hepáticas de origen desconocido, convivencia con una persona con infección por VHB crónica, diagnóstico reciente de una ITS, abuso de drogas ilícitas, o recepción de sangre o hemoderivados durante el embarazo, se sugiere repetir⁶⁴. Las pacientes con HBsAg positivo deben ser evaluadas con la prueba de anticuerpos contra el HBsAg (anti-HBs) y el anticore para VHB (anti-HBc), para distinguir falsos positivos de la enfermedad, infección o inmunidad por vacuna (Tabla 4)⁶⁵.

Confirmada la infección por VHB, se debe evaluar el funcionamiento hepático, ecografía hepática, CV por

reacción de polimerasa en cadena (RPC) cuantitativa (ADN VHB) y dosaje de HBeAg y Anti-HBe.

Tratamiento antiviral durante el embarazo

Las mujeres en edad fértil con diagnóstico de infección por VHB deberían ser evaluadas preferentemente antes de embarazarse⁶⁶. El inicio de tratamiento dependerá de su intención de concebir, así como de la gravedad de su enfermedad hepática. Durante el embarazo, la decisión sobre iniciar, continuar o detener la terapia para VHB debe incluir un análisis de los riesgos y beneficios, tanto para la madre como para el feto.

Un estudio prospectivo, doble ciego, realizado en China, evaluó la eficacia y seguridad de tenofovir en mujeres gestantes con infección crónica y alta CV (≥ 200.000 UI/mL y HBeAg positivo). Incluyó alrededor de 200 pacientes que fueron divididas en dos grupos. Todos los recién nacidos recibieron IGHB y vacuna en un esquema de cuatro dosis (0, 2, 4 y 6 meses), y sólo uno de los grupos recibió tenofovir desde las 30 semanas de gestación hasta cuatro semanas luego del parto. Los perfiles de seguridad en mujeres embarazadas y RN fueron similares en ambos grupos, con una tasa de TMI en el grupo de tenofovir de 0% vs 7% en el grupo control ($p = 0,01$)⁶⁷.

Otro estudio prospectivo que incluyó 232 mujeres gestantes con las mismas características que el anterior, dividió la población en dos grupos. La mitad recibió tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y la otra mitad tenofovir alafenamida fumarato (TAF) a partir de las 24-35 semanas de gestación y hasta el parto. Los lactantes recibieron la inmunoprofilaxis habitual y fueron seguidos hasta el sexto mes de vida. Los resultados mostraron perfiles de seguridad comparables entre el TDF y el TAF. Las condiciones físicas y neurológicas al nacer y durante todo el seguimiento fueron buenas y comparables entre ambos grupos. La tasa de TMI fue 0% en los 233 lactantes seguidos⁶⁸.

Tabla 4. Marcadores serológicos de VHB y su interpretación

Cuadro Clínico	HBsAg	HBeAg	ADN-VHB	Anti-HBe	Anti-HBs	Anti-HBc
Infección aguda reciente	+	-	+			IgM +
Infección aguda en resolución	+	-	+	+	-	IgG +
Infección curada	-		-		+	IgG +
Infección crónica *	+		+			IgG +
Fase replicativa	+	+	+			IgG +
Fase no replicativa	+	-	-	+	-	IgG +
Vacunado	-				+	-

*Durante 6 o más meses

Hay algunos reportes de efectos adversos con el uso de TDF sobre la densidad mineral ósea y la aparición de neutropenia en lactantes con exposición fetal al fármaco⁶⁹. El TAF es un profármaco de tenofovir similar al TDF, desarrollado recientemente, que tiene un perfil de seguridad renal y ósea mejorado en comparación con el de TDF, con eficacia y seguridad virológica similar.

El TAF ha sido aprobado y recomendado como terapia de primera línea para la infección por VHB por su perfil de seguridad y eficacia. Asociaciones médicas en Japón, Europa, América y China lo recomiendan en pacientes con hepatitis B crónica y alta CV⁷⁰⁻⁷².

Pacientes con CVs (ADN de VHB) > 10⁶ copias/mL o > 200.000 UI/mL durante la gestación tienen indicación de tratamiento antiviral. En caso de no disponer de la medición de ADN de VHB, se puede considerar la positividad del HBeAg, como indicador indirecto de replicación viral (Figura 7)⁷³.

Iniciado el tratamiento, se continuará durante todo el embarazo, pudiendo suspenderse luego del parto. Con la interrupción del tratamiento, las mujeres deben ser monitoreadas por la posibilidad de rebrote del VHB.

Las mujeres embarazadas que no reciban terapia antiviral, deben ser controladas con hepatograma cada tres

meses durante el embarazo y en el puerperio. La detección de ADN de VHB se debe repetir entre las semanas 26-28 de embarazo para revisar la indicación de tratamiento. Mujeres con ADN de VHB > 200.000 UI/mL en el tercer trimestre, incluso aquellas con transaminasas normales, deben comenzar profilaxis con tenofovir para disminuir el riesgo de TMI.

Manejo de los contactos

La transmisión horizontal es una vía importante de infección entre los convivientes y, previo a la vacunación universal, el riesgo era mayor. Un metaanálisis que incluyó el estudio de 3.911 contactos de personas con infección por VHB crónica, mostró una prevalencia de infección de 44% entre los convivientes⁷⁴.

Todos los convivientes de un paciente con HB crónica deben ser evaluados. Cuando se utiliza una sola prueba, se recomienda solicitar anti-HBc porque identifica a todas las personas con infección previa por VHB, incluidas las que presentan infección crónica. En caso de resultar positiva se debe solicitar HBsAg para evaluar el estado de portación crónico. Con anti-HBc negativo se indicará la vacunación en caso de no haberla recibido antes.

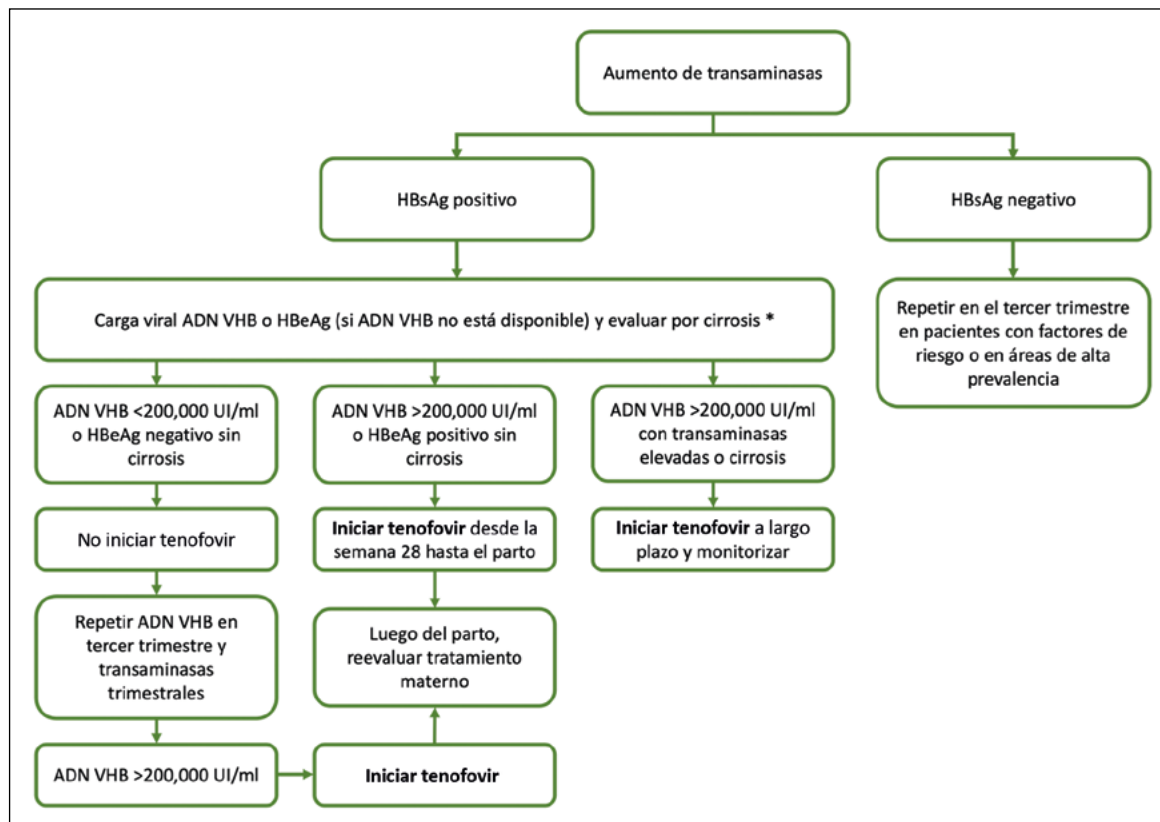


Figura 7. Propuesta de la Organización Mundial de la Salud para la prevención de transmisión madre-hijo. (ref. 55). *Utilizando criterios clínicos y pruebas no invasivas (puntuación APRI > 2 en adultos o Fibroscan. Abreviaturas: VHB: virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de hepatitis B; HBeAg: antígeno e del virus de hepatitis B; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Las personas expuestas que tengan documentación de **esquema completo de vacunación** contra el VHB y sin control serológico postvacunal, deben recibir una dosis extra de la vacuna contra el VHB. Entre uno y dos meses después de recibir la última dosis, se podrá evaluar la respuesta a la vacuna solicitando anti HBs. Títulos mayores de 10 mUI/mL se consideran protectores⁷⁵.

En el caso de estar en el proceso de vacunación o tener un **esquema vacunal incompleto**, deben recibir una dosis de IGHB y completar el esquema de vacunación. La vacuna contra VHB se puede administrar simultáneamente con IGHB en un sitio de inyección anatómico separado (diferentes extremidades). La dosis de IGHB es de 0,06 mL/kg intramuscular (IM); se aconseja administrarla antes de los siete días para la exposición percutánea y antes de los 14 días para las exposiciones sexuales (Tabla 5).

Cuando la mujer embarazada tiene contacto sexual con una persona con infección aguda o de reciente diagnóstico, debe ser estudiada serológicamente para descartar infección previa, evaluar si tiene indicación para recibir IGHB y vacunación, ya que existe riesgo de TMI. De la misma forma, se deberán descartar otras ITS.

Existe una estrecha relación entre infección aguda por VHB e ITS. Según un informe de los Centros de Control de Enfermedades y Prevención (CDC) en E.U.A., entre 10 y 40% de los adultos que consultan en clínicas de ITS tienen evidencia de infección actual o pasada por el VHB, y 39% de los adultos con infección aguda por VHB, tiene antecedentes de haber consultado previamente por ITS⁷⁶.

La vacuna contra VHB es segura y eficaz durante la gestación⁷⁷. Idealmente, la primera dosis debe administrarse inmediatamente después de la recolección de la muestra de sangre para diagnóstico. La imposibilidad de realizar los estudios serológicos no debe ser una barrera para el inicio de la vacunación. En el caso de que el paciente tenga infección por VHB, la vacuna no agravaría la evolución de la misma.

El embarazo representa una excelente oportunidad para ofrecer la vacunación a quienes no la hayan recibido previamente.

Abordaje del Recién Nacido

Cerca de 95% de los niños que adquieren la infección por TMI se contagian en el momento del parto. Los niños que se infecten podrían manifestar la infección después del mes de vida. Todos los RN cuyas madres tengan HBsAg positivo deben recibir la vacuna contra VHB e IGHB dentro de las primeras 12 horas de vida, en lugares anatómicamente diferentes (Tabla 5). Dicho esquema de inmunoprofilaxis completa debe utilizarse cuando a pesar de no tener el resultado del HBsAg, hay indicadores indirectos de actividad viral como la presencia de ADN de VHB, HBeAg o el antecedente de infección aguda durante el embarazo⁷⁸. Las demás dosis de vacunación, deberán recibirse de acuerdo con el calendario recomendado para cada país. La dosis final de la serie no debe administrarse antes de las 24 semanas de edad (164 días).

Para los prematuros con peso de nacimiento < 2.000 g, la primera dosis recibida no se incluye como parte de las dosis del esquema usual debido a la pobre respuesta inmune que presentan estos pacientes. Las tres dosis adicionales de vacuna se deben indicar a partir del mes de vida independientemente de la edad gestacional o del peso actual. En este caso, la dosis final de la serie tampoco debe administrarse antes de las 24 semanas de edad (164 días).

En los niños que al momento de nacer no cuenten con evaluación materna, se recomienda aplicar la vacuna contra VHB, y solicitar los estudios con HBsAg a la madre. Con HBsAg materno (+), administrar IGHB antes de la semana de vida (Figura 8).

Seguimiento serológico del lactante

La infección suele cursar de manera asintomática y debido a los fenómenos de tolerancia inmunológica; tan solo una pequeña proporción de los pacientes presenta una leve elevación de transaminasas. La forma aguda, poco frecuente, se caracteriza por ictericia, letargia, distensión abdominal, falla para progresar de peso y acolia. Cuando la infección por VHB evoluciona a la cronicidad, suele hacerlo de manera asintomática o con escasas manifestaciones clínicas.

Tabla 5. Inmunoprofilaxis en caso de exposición a VHB

Tipo de exposición	Inmunoglobulina específica (IGHB)	Vacuna contra VHB
Perinatal	0,5 ml Colocar antes de las 72 h de vida, máximo 7 días de edad	0 – 1 – 6 meses
Sexual	0,06 ml/kg En los primeros 14 días del contacto	0 – 1 – 6 meses
Convivientes	No	0 – 1 – 6 meses

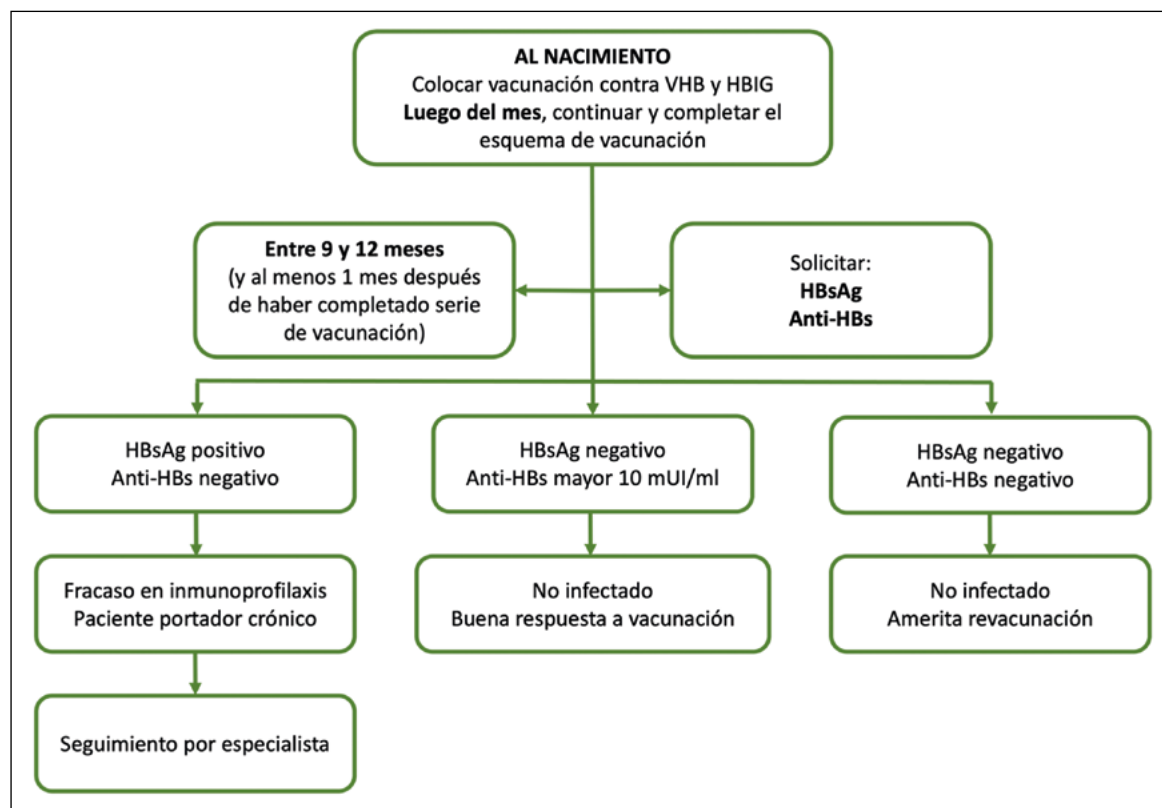


Figura 8. Abordaje del recién nacido con exposición perinatal al VHB. Abreviaturas: VHB: virus de la hepatitis B; IGHB: inmunoglobulina específica de hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de hepatitis B; anti HBs: anticuerpos para antígeno de superficie de hepatitis B.

Los niños que se mantienen asintomáticos deberán ser evaluados con pruebas serológicas a partir de los nueve meses de vida, y al menos un mes después de la última dosis de vacuna, y se solicitará anti-HBs y HBsAg.

La presencia de anti-HBs antes de los nueve meses de vida, puede deberse a la administración de IGHB al nacer. No se aconseja pedir anti-HBc antes de los 24 meses de vida, ya que puede permanecer positivo por largo tiempo reflejando transferencia intrauterina de anticuerpos maternos⁷⁷.

En los pacientes en quienes se sospeche infección por VHB antes de los nueve meses se deberá evaluar con anti-HBc IgM y pruebas de identificación directa del virus como HBsAg y ADN de VHB.

Los niños que luego de los nueve meses de vida presenten HBsAg negativo y concentraciones plasmáticas de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL, se los considerará protegidos y no serán necesarios nuevos controles.

Los lactantes con HBsAg negativo y títulos de anti-HBs < 10 mUI/mL deben recibir una dosis extra de vacuna y planificar nuevo control serológico uno a dos

meses después⁷⁹. En caso de permanecer con anti-HBs < 10 mUI/mL, se debe recomendar dos dosis adicionales de la vacuna, completando una segunda serie, y nuevo control serológico con anti-HBs, al menos cuatro semanas luego de la última dosis. En el caso de no alcanzar concentraciones plasmáticas protectoras de anticuerpos con dos series completas, los datos disponibles hasta el momento no sugieren que dosis adicionales puedan tener algún beneficio.

Si el HBsAg permanece positivo, se debe derivar al especialista para continuar un adecuado seguimiento.

Lactancia

Si bien el VHB se excreta por leche materna, los recién nacidos hijos de madres HBsAg positivas que reciben profilaxis al nacer, pueden ser amamantados sin restricciones⁸⁰. Aquellas puérperas que requieran continuar con tratamiento antiviral durante la lactancia, deberán ser evaluados de forma individual para definir los riesgos y beneficios.

Los antivirales análogos de nucleótidos (o nucleósidos) se excretan a través de la leche materna. Si bien la recomendación general es evitarlos durante la lactancia, las concentraciones detectadas de TDF fueron muy bajas, y es poco probable que tengan consecuencias en el recién nacido⁷². Los datos sobre seguridad en mujeres infectadas por el VIH, en las que no se contraindicó la lactancia, son un antecedente muy importante para respaldar su utilización⁸¹.

Conclusiones

La prevención de la transmisión perinatal del VHB requiere fundamentalmente del reconocimiento de las madres portadoras crónicas. Si bien, el riesgo de la TMI se ha reducido significativamente, falta aún mucho por hacer. La introducción del tamizaje en la mujer embarazada, la inmunoprofilaxis para los hijos de mujeres gestantes HBsAg positivas, el tratamiento antiviral para las mujeres embarazadas con alta CV y la vacunación universal en la infancia, han sido los principales responsables de los cambios. Aún debemos trabajar en la vacunación universal infantil para disminuir la incidencia en nuestra región, ya que representa la estrategia más efectiva para prevenir la infección y la circulación viral.

Enfermedad de Chagas

Jaime Altcheh, Guillermo Moscatelli y Samanta Moroni

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, afecta a cerca de 6-8 millones de personas en el mundo. En áreas endémicas como México, América Central o América del Sur, la mayoría de las infecciones son transmitidas por el vector *Triatoma infestans*. Sin embargo, la infección también puede ser adquirida de forma congénita, a través de transfusiones de sangre, trasplante de órganos, contaminación de líquidos o alimentos, o accidentes laborales⁸²⁻⁸⁴.

El plan de lucha contra el vector y las mejoras en los controles de los hemoderivados impulsado por las diferentes iniciativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) posibilitó disminuir la incidencia de nuevos casos vectoriales en áreas rurales y o aquellos producidos por transfusiones^{85,86}. Por otro lado, las migraciones crecientes desde zonas rurales hacia áreas urbanas comunes en América Latina cambiaron el patrón epidemiológico tradicional y diseminándose también a países de Europa y Asia^{87,88}. Actualmente, en regiones de Latinoamérica como Argentina, Bolivia, Chile, Honduras, Nicaragua, Paraguay y Uruguay, donde existe un control parcial del vector, otras vías de transmisión como la transplacentaria cobran importancia epidemiológica (Figura 9)⁸⁹.

Se estima que en la Región de las Américas existen cerca de dos millones de mujeres en edad reproductiva infectadas por *T. cruzi*, de las cuales 3 a 10% transmitirán la infección al feto por vía transplacentaria, con un promedio anual de 8.000 nacimientos de infantes con enfermedad de Chagas adquirida en forma vertical⁸⁹. En el último informe de la OPS del año 2022 los países que reportaron seroprevalencia para la enfermedad de Chagas en recién nacidos (RNs) expuestos en el año 2020 fueron: Bolivia (n: 76), Argentina (n: 37), Chile (n: 20) y Paraguay (n: 3)⁸⁹. La transmisión transplacentaria representa alrededor de 40% del total de los casos de enfermedad de Chagas, y se calcula una transmisión de enfermedad congénita de entre 2 y 8%⁹⁰. Existe seguramente, un subregistro de casos ya que la prevalencia en mujeres gestantes de otras regiones endémicas es mayor; tal es el caso de Bolivia, que con 9 a 15% de afectación en embarazo, debería arrojar mayor número de casos transplacentarios⁸⁹. En Argentina, la prevalencia de infección en la mujer embarazada oscila entre 1 y 13%.

Entre los países de América Latina y el Caribe con mayores tasas de incidencia por 1.000 nacidos vivos estimada para el año 2010 destacan Paraguay (3,4), Belice (3,3), Ecuador (3,2), Bolivia (2,3), Argentina (2,1), El Salvador (1,9), Honduras (1,3), Nicaragua (1,2), Colombia (1,1) y Venezuela (1,1) (Figura 10)⁹¹.

Desde el año 2010, la OPS ha incorporado a la iniciativa ETMI plus a la enfermedad de Chagas con el objetivo de eliminar la vía de transmisión transplacentaria, dado que constituye un gran problema de salud pública².

Es necesario implementar el tamizaje en mujeres embarazadas como parte de la atención prenatal universal, junto con la vigilancia, el diagnóstico y el tratamiento de todos los RNs cuyas madres están infectadas^{92,93}. Se ha comprobado que el tratamiento es efectivo y puede lograr una curación completa si se establece en los primeros meses de vida (Tabla 6)^{94,95}. La recomendación actual sugiere dar tratamiento con benznidazol y nifurtimox a las mujeres en edad fértil y a las madres con seropositividad para *T. cruzi* después del embarazo dado que el mismo evita la transmisión transplacentaria y evita la aparición de nuevos casos.

La enfermedad de Chagas ha sido incorporada al programa ETMI plus con las siguientes metas programáticas²:

Metas programáticas para eliminar la transmisión transplacentaria

- Aumentar a 90% o más el tamizaje de las niñas y mujeres.
- Aumentar a 90% o más el tamizaje de las mujeres embarazadas.
- Aumentar a 90% o más el tratamiento de las madres seropositivas.

País	Argentina			Bolivia			Chile			Paraguay		
Año	2018	2019	2020	2018	2019	2020	2018	2019	2020	2018	2019	2020
Número total estimado de mujeres embarazadas	750 000	754 000	752 000	247 000	247 000	247 000	231 000	229 000	227 000	143 000	143 000	143 000
Mujeres embarazadas a las que se les realizaron pruebas de detección de la enfermedad de Chagas n (%)	260 119 (34%)	244 493 (32%)	195 105 (26%)	144 321 (58%)	143 608 (58%)	109 238 (44%)	94 369 (41%)	87 795 (38%)	76 298 (34%)	12 046 (8%)	16 527 (12%)	14 732 (10%)
Mujeres embarazadas seropositivas para la enfermedad de Chagas n (%)	4 910 (2%)	4 316 (2%)	3 033 (2%)	20 265 (14%)	18 267 (13%)	13 144 (12%)	452 (0.4%)	247 (0.3%)	253 (0.3%)	273 (2%)	271 (2%)	296 (2%)
Recién nacidos expuestos evaluados respecto a la enfermedad de Chagas n (%)	1,524 (31%)	179 (4%)	59 (2%)	10,715 (53%)	12,636 (69%)	603 (5%)	227 (50%)	180 (73%)	313 (~100%)	36 (13%)	136 (50%)	87 (29%)
Recién nacidos expuestos seropositivos para la enfermedad de Chagas n (%)	58 (4%)	68 (38%)	37 (63%)	180 (2%)	181 (1%)	76 (13%)	17 (7%)	12 (7%)	20 (6%)	10 (28%)	4 (3%)	3 (3%)
Recién nacidos infectados que recibieron tratamiento para la enfermedad de Chagas n (%)	56 (97%)	75 (~100%)	39 (~100%)	153 (85%)	142 (78%)	47 (62%)	15 (88%)	12 (100%)	17 (85%)	-	-	3 (100%)

Figura 9. Informe de casos de enfermedad de Chagas por país en el período 2018-2020. Fuente: modificado de Iniciativa EMTCT PLUS 2011-2021. Esfuerzos para la eliminación de la enfermedad de Chagas congénita en países seleccionados de la Región de las Américas. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/hoja-informativa-iniciativa-emtct-plus-2011-2021-esfuerzos-para-eliminacion-enfermedad>

Metas para eliminar la infección en recién nacidos infectados

- Aumentar a 90% o más el tamizaje de los recién nacidos de madres seropositivas.
- Aumentar la cobertura del tratamiento de los recién nacidos infectados a $\geq 90\%$.
- Lograr la curación y resultados serológicos negativos después del tratamiento en $\geq 90\%$ de los niños con la infección.

Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Chagas congénita

La enfermedad de Chagas evoluciona en dos fases denominadas aguda y crónica, y cada una de ellas con características clínicas diagnósticas y terapéuticas distintas^{83,84,86,96}.

La fase aguda se inicia al momento de adquirir la infección y dura entre 30 y 90 días. Se caracteriza por presentar alta parasitemia detectable por métodos parasitológicos directos.

Los primeros casos de infección congénita en Argentina fueron descritos por Jörg y Romaña en 1953. Estas descripciones se basaban en pacientes con gran compromiso clínico, lo que hizo presumir en un primer momento que la enfermedad de Chagas congénita generaba importante morbilidad. A partir de trabajos prospectivos con el seguimiento de mujeres embarazadas

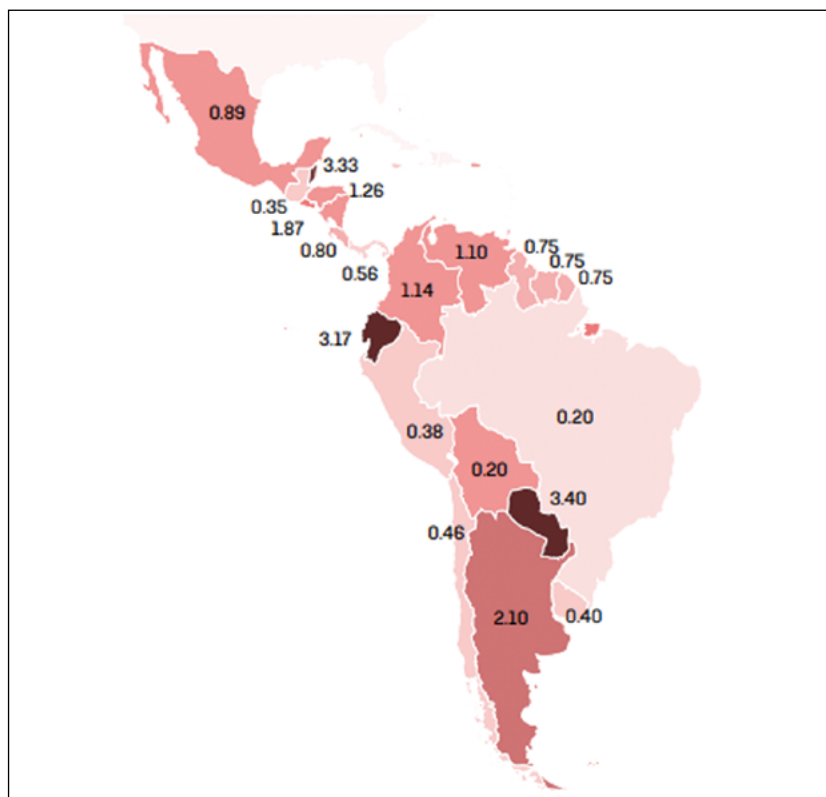


Figura 10. Incidencia estimada de enfermedad de Chagas de transmisión transplacentaria por cada 1.000 nacidos vivos en América Latina en el año 2010 (ref. 91).

Tabla 6. Intervenciones para la lograr la eliminación de la transmisión materno infantil de la enfermedad de Chagas recomendadas por la OPS y OMS⁸⁹

Momento	Intervención
Durante el embarazo	Tamizaje de la enfermedad de Chagas de rutina en todas las mujeres embarazadas. Atención y seguimiento de las mujeres embarazadas seropositivas.
Parto	Pruebas serológicas y parasitológicas para la detección de <i>T. cruzi</i> en los recién nacidos de madres infectadas.
Atención Materno Infantil	Tratamiento de <i>T. cruzi</i> en las madres seropositivas después del embarazo. Pruebas serológicas para <i>T. cruzi</i> en niños de madres infectadas (8 meses). Tratamiento de los niños positivos para enfermedad de Chagas antes del año de edad y seguimiento clínico y serológico hasta la cura.
Otras intervenciones	Diagnóstico y tratamiento de la infección por <i>T. cruzi</i> en las niñas y mujeres en edad reproductiva. Acelerar las acciones para interrumpir la transmisión domiciliar por los principales vectores. Tamizaje serológico en hermano(s) de un recién nacido con enfermedad de Chagas.

se evidenció que la mayoría de los neonatos infectados son asintomáticos.

Para que se produzca la infección transplacentaria debe existir parasitemia. El *T. cruzi* genera en el hospedero una infección persistente y puede hallarse en la sangre, tanto en la fase aguda como en la crónica. Se ha descrito casos de infección aguda en mujeres embarazadas en áreas rurales con presencia activa de vectores; sin embargo, la mayoría de las mujeres se encuentran en la fase crónica al momento del diagnóstico. Una mujer embarazada puede transmitir el parásito en cualquier estadio de la infección y puede también transmitir la infección en embarazos sucesivos.

La mayoría de los niños con infección transplacentaria son asintomáticos⁹⁴. Los RNs vivos con infección intrauterina presentan distinto grado de morbilidad. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde niños prematuros con importante sintomatología y elevada mortalidad, hasta los neonatos de término y asintomáticos. Una reciente revisión sistemática que analizó la carga de enfermedad transplacentaria muestra que la mayor parte de los RNs infectados son asintomáticos y, globalmente, solo 28% son sintomáticos (19-38,5%). Se observó una incidencia de prematuridad de 6% y una mortalidad de 2,2% (1,3-3,5%)⁹⁴. En una cohorte de pacientes atendidos en el Servicio de Parasitología del Hospital de Niños R. Gutiérrez (Argentina) en el periodo 1980 a 2019, la mayoría de los pacientes eran asintomáticos, y solo 18/289 (10,4%) eran sintomáticos (Tabla 7).

No es claro que existan diferencias en las formas clínicas de presentación relacionadas a diferentes cepas de parásitos o condicionamientos referidos al estado nutricional e inmunológico de la madre. Los niños sintomáticos pueden presentar manifestaciones como lo son el bajo peso, prematuridad, fiebre, hepatoesplenomegalia, hepatitis neonatal, o sepsis, entre otros. En casos aislados, se observan cuadros de insuficiencia cardíaca o menin-

Tabla 7. Hallazgos clínicos en 121 pacientes con enfermedad de Chagas transplacentaria asistidos en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina (ref. 94)

Hallazgo clínico	Número de pacientes (%)
Asintomáticos	103 (85,1)
Sintomáticos	18 (14,9)
Hepatomegalia	12 (9,9)
Miocarditis	5 (4,1)
Ictericia	3 (2,5)
Esplenomegalia	2 (1,7)
Edema generalizado	1 (0,8)
Petequias	1 (0,8)
Taquicardia	1 (0,8)
Distrés respiratorio	1 (0,8)
Neumonía	1 (0,8)
Hepatitis	1 (0,8)
Colelitiasis	1 (0,8)
Convulsiones	1 (0,8)

goencefalitis⁸⁴. Se han descrito calcificaciones cerebrales en niños con signos de daño intrauterino temprano con microcefalia. En coinfecciones transplacentarias de enfermedad de Chagas e infección por VIH se observaron graves manifestaciones clínicas con compromiso del sistema nervioso central⁸⁴.

Luego de la fase aguda, el sistema inmune controla la reproducción del parásito, manteniendo la parasitemia en niveles bajos (no detectable por métodos parasitológicos directos) e iniciándose la fase crónica de la enfermedad. En esta etapa el diagnóstico se realiza por medio de técnicas serológicas^{84,96}.

Para definir el compromiso clínico durante la fase crónica en edad pediátrica se requiere hacer una extensa interrogación clínica y estudios que incluyen electrocardiograma, radiografía de tórax y, de ser posible, ecocardiograma. Se debe interrogar sobre la presencia de síntomas digestivos, principalmente constipación crónica (poco frecuente en esta etapa en la edad pediátrica) y de presentarse, se sugiere realizar un estudio radiológico con medio de contraste.

La primera etapa de esta forma crónica suele llamarse indeterminada, aunque están en revisión, tanto su denominación como los aspectos médicos de la misma. En este periodo el electrocardiograma y la radiografía de tórax son normales. Aproximadamente 30% de los pacientes tras 10 a 20 años de haber adquirido la infección, presentan lesiones evidenciables del corazón y, en menor medida, en el aparato digestivo^{83,84,96}.

Diagnóstico de enfermedad de Chagas

Abordaje diagnóstico en mujeres en edad fértil

Para el control de la transmisión materno-fetal se debe realizar el estudio de enfermedad de Chagas a toda mujer embarazada, solicitado en su primer control prenatal o incluso en una visita preconcepcional^{83,84,96,97}. Toda mujer embarazada que llegue al parto sin este estudio, deberá realizárselo tan pronto como sea posible. Actualmente,

solo tres países –Argentina, Chile y Uruguay– tienen políticas nacionales de tamizaje por la infección por *T. cruzi* en las mujeres embarazadas. Brasil, Colombia, Honduras y Paraguay tienen políticas de tamizaje sistemático de las mujeres embarazadas de zonas con endemicidad alta o con otros factores de riesgo⁸⁹.

El diagnóstico de infección se establece a partir de dos estudios serológicos reactivos, utilizando por lo menos, una técnica de mayor sensibilidad como ELISA. En caso de discordancia entre pruebas, se deberá realizar una tercera prueba o enviar la muestra a un centro de referencia. El diagnóstico mediante dos reacciones serológicas tiene una sensibilidad cercana a 99%⁸³.

Estudios diagnósticos en recién nacidos de mujeres infectadas

Se debe realizar la búsqueda directa de *T. cruzi* por medio del micrométodo parasitológico, a todo niño hijo de madre con diagnóstico de enfermedad de Chagas, preferentemente antes del alta o lo más cercano al nacimiento. Las serologías podrían ser reactivas hasta los ocho meses de edad por transferencia de anticuerpos maternos, y no indicar infección congénita (Figura 11). Por lo tanto, el diagnóstico de enfermedad de Chagas congénita podrá realizarse mediante métodos directos antes de los ocho meses de vida o, posteriormente, por métodos serológicos⁸²⁻⁸⁴.

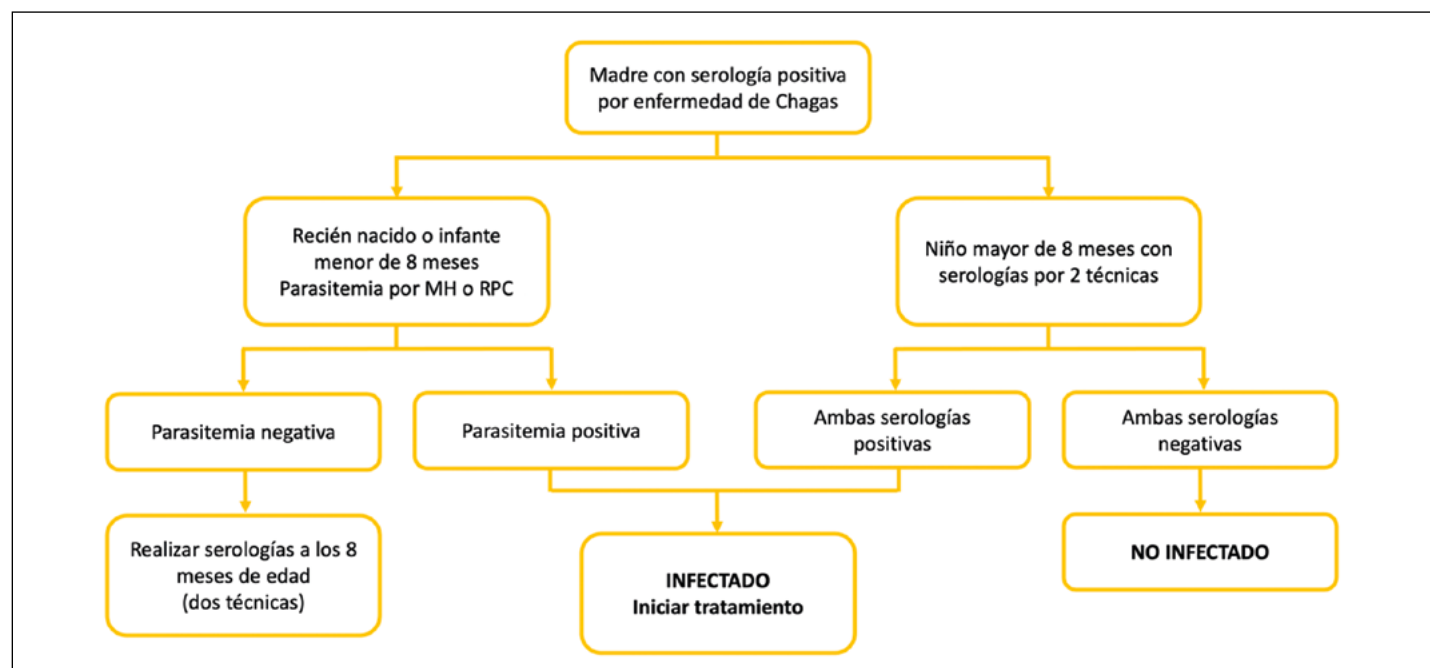


Figura 11. Algoritmo para el diagnóstico de enfermedad de Chagas con transmisión transplacentaria. Asociado a las medidas mencionadas, se debe garantizar que el domicilio y peridomicilio estén libres del vector. MH: microhemaglutinación. RPC: reacción de polimerasa en cadena.

Estudios diagnósticos de laboratorio

Es importante tener en cuenta que el diagnóstico de la enfermedad de Chagas debe realizarse por profesionales capacitados y que el resultado debe interpretarse en el contexto clínico del paciente.

Métodos parasitológicos directos. Se realizan por técnicas directas de concentración como micrométodo con capilares o micrométodo con microtubo⁹⁷. La visualización directa por método de gota fresca no se recomienda por su menor sensibilidad. El método parasitológico directo por concentración tiene varias ventajas, utiliza pequeños volúmenes de sangre (0,3 ml), necesita poco tiempo para su realización (30 minutos) y posee alta sensibilidad, por lo que se recomienda como la técnica de elección para el estudio de todo RN hijo de madre infectada. Un inconveniente de la técnica es que su eficiencia depende del operador, con sensibilidad que varía entre 80 y 93% en el periodo neonatal en centros especializados. Si el paciente no presenta parasitemia, se sugiere repetir al mes de vida.

Técnicas moleculares. En centros de mayor complejidad que cuenten con infraestructura adecuada, se pueden realizar técnicas moleculares que amplifican fragmentos de ADN del parásito, como la reacción de polimerasa en cadena (RPC), que se encuentran en fase de estandarización para su posterior aplicación clínica (aún no validada en muchos países)^{98,99}.

La RPC es un método sensible y específico para detectar parasitemia en los recién nacidos y lactantes, y también ha dado buenos resultados para la evaluación del fracaso terapéutico en la fase crónica de la enfermedad⁹⁸⁻¹⁰⁰. Nuestro grupo de trabajo sugiere que, en centros con escasa experiencia con estudios de RPC, en pacientes asintomáticos se obtengan al menos dos muestras positivas para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Chagas transplacentaria. Entre las RPC disponibles para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas se encuentran el estudio convencional, donde se amplifica el ADN satélite parasitario a partir de muestras de sangre, tejido y fluidos corporales. La RPC en tiempo real permite la cuantificación de la carga parasitaria en muestras clínicas, y se realiza mediante una técnica rápida y altamente sensible en pacientes con infección reciente, y útil para el seguimiento y detección de fallos terapéuticos o reinfecciones.

La técnica de amplificación isotérmica mediada por bucle de la polimerasa (LAMP por sus siglas en inglés) amplifica el ADN del parásito a temperaturas constantes. Es fácil de usar, requiere un equipo simple y tiene menores costos y mejores tiempos de análisis. Ha mostrado una sensibilidad y especificidad similar a

otras técnicas moleculares; sin embargo, se encuentra en fase experimental⁹⁹.

*Micrométodo con Tubos Capilares*⁹⁷. Utilizar un tubo de Eppendorf heparinizado o colocar una gota de heparina y 0,3 mL de sangre en un tubo sin heparina. Con esta muestra, cargar seis tubos capilares en el laboratorio, cada uno con 50 µl de sangre. Centrifugar en un rotor para microhematocrito a 3.000 rpm durante 40 segundos. Luego del centrifugado cortar el tubo a la altura de la interfase entre la capa de blancos y el aglomerado de eritrocitos. Colocar la interfase entre porta y cubreobjeto y observar al microscopio con 400 aumentos no menos de 20 minutos antes de considerar negativa la muestra.

Micrométodo con Microtubo. Utilizar tubo Eppendorf de 1,5 mL de capacidad, agregar una gota de heparina o EDTA más 0,5 ml de sangre venosa, mezclar por inversión y centrifugar durante un minuto a 3.000 rpm. Tomar una gota de la interfase, rica en leucocitos y observar entre porta y cubreobjeto al microscopio con 400 aumentos. Realizar como mínimo dos preparados y observar durante no menos de 15 minutos cada uno antes de considerarlo negativo.

Pesquisa de anticuerpos específicos. La búsqueda de anticuerpos específicos no es útil para el diagnóstico del lactante bajo 8 meses de edad por la presencia de anticuerpos maternos por pasaje transplacentario. Además, 20% de los infectados presenta serología negativa al momento del diagnóstico por la formación de complejos entre antígeno y anticuerpo dados por la alta parasitemia⁸⁴. Pasados los primeros ocho meses de vida, el diagnóstico de enfermedad de Chagas congénita se establece al obtener dos reacciones serológicas reactivas tomadas en momentos distintos^{84,98}. Las técnicas serológicas más comúnmente utilizadas son la prueba de ELISA, quimoluminiscencia, hemaglutinación, inmunofluorescencia, o aglutinación de partículas. Con el fin de aumentar la sensibilidad y especificidad, una de estas pruebas debe realizarse mediante la técnica de ELISA. La cuantificación del nivel de anticuerpos específicos está recomendada como marcador de respuesta terapéutica⁹⁵.

En los últimos años se han desarrollado técnicas serológicas mediante pruebas rápidas por inmunocromatografía para el tamizaje de infección. Un resultado positivo por estas técnicas debe ser siempre confirmado por serología convencional.

Tratamiento de la enfermedad de Chagas

Durante un largo período de tiempo, el tratamiento de la enfermedad de Chagas en pediatría se vio limitado por la falta de formulaciones aptas para esta población, lo que

llevó a la utilización de terapias no validadas adaptadas a partir de medicamentos para adultos. Esta práctica implicó la subdivisión de comprimidos no ranurados y la trituración de pastillas, sin conocer los riesgos de seguridad del medicamento o la homogeneidad en la dosificación. En los últimos años, se ha desarrollado una formulación pediátrica de benznidazol (BNZ) para pacientes bajo 20 kg de peso, que ha sido objeto de ensayos clínicos financiados por la Fundación para Medicamentos en Enfermedades Desatendidas.^(101, 102) Esta terapia ha sido incluida en la lista de Medicamentos Esenciales de la OMS desde 2013 y se convirtió en el primer fármaco aprobado por la FDA para su uso en niños de 2 a 12 años en 2017; y en 2018, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médica de Argentina (ANMAT) aprobó la formulación pediátrica para su uso en pacientes pediátricos. Posteriormente, otro ensayo clínico, coordinado por el Servicio de Parasitología y Chagas del Hospital de Niños R. Gutiérrez de Buenos Aires, en el que participaron 25 centros en Argentina, Bolivia y Colombia, permitió en el año 2020 la aprobación por la FDA de una presentación de nifurtimox (NF) en tabletas dispersables de 30 y 120 mg para niños de 0 a 18 años¹⁰³.

El tratamiento tiene como objetivos curar la infección,

prevenir lesiones viscerales y disminuir la posibilidad de transmisión de *T. cruzi*. Los fármacos utilizados son benznidazol a dosis de 5 a 10 mg/kg/día en dos tomas, durante 30-60 días (máximo 300 mg/día), con presentación en comprimidos de 12,5 - 50 y 100 mg y nifurtimox en dosis de 10-15 mg/kg/día en tres tomas bajo 40 kg de peso y 8-10 mg/kg/día en tres tomas en ≥ 40 kg, durante 30-60 días (máximo 720 mg/día), con presentación en comprimidos de 30 y 120 mg (Figura 12)^{2,82,83,90,95}.

La respuesta al tratamiento es cercana a 100% en la fase aguda de la infección independientemente de la vía de contagio^{82-84,95,98}.

Actualmente se debe iniciar tratamiento en todo paciente en edad pediátrica y mujeres en edad fértil infectados^{2,92,93,95}. Están contraindicadas en pacientes con enfermedad neurológica, hepática o renal grave en el embarazo. En niños de bajo peso las dosis pueden indicarse una vez al día^{83,95}.

Efectos adversos de las antiparasitarios

Benznidazol. La mayoría de sus efectos adversos son leves y por lo general no ameritan suspensión de la medicación. Durante las primeras dos semanas de tratamiento

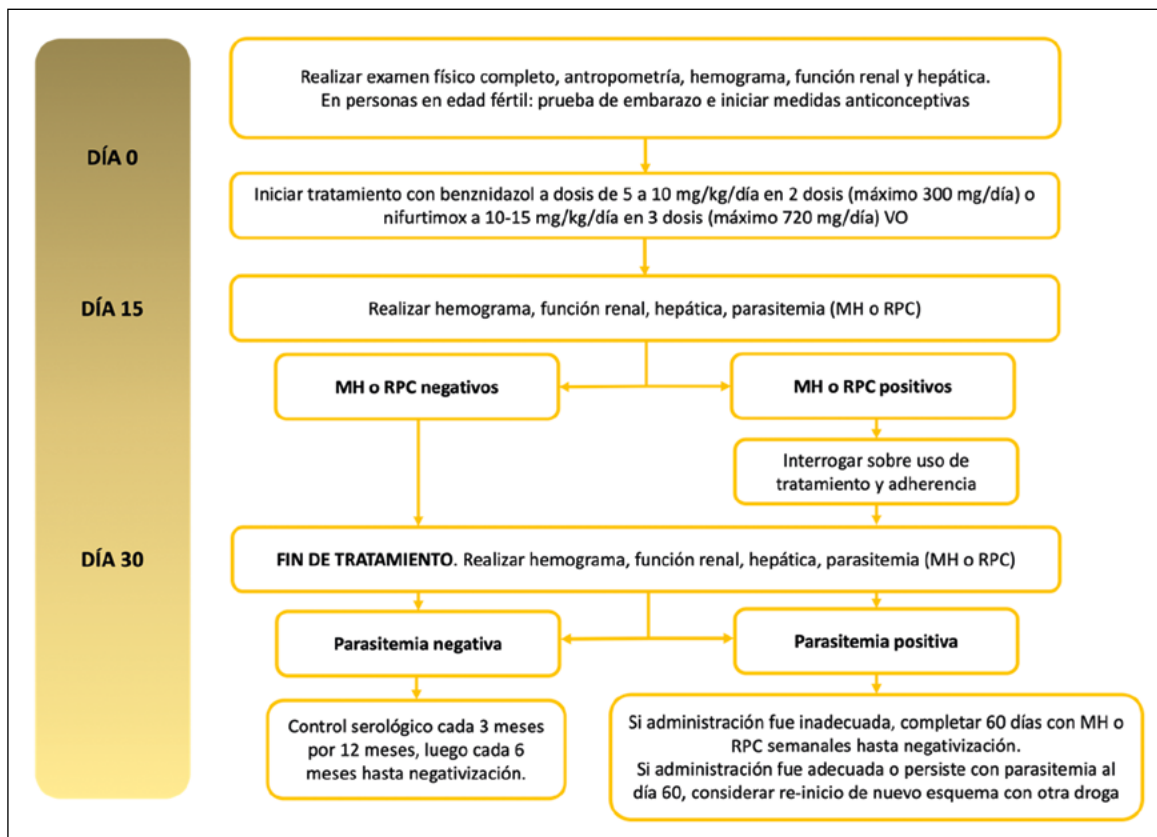


Figura 12. Algoritmo de manejo para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en pediatría y su seguimiento.

pueden aparecer trastornos gastrointestinales y erupciones cutáneas (prurito y exantema) que, por lo general son benignas, y responden habitualmente a tratamientos sintomáticos (antihistamínicos). Muy excepcionalmente en RNs, se pueden presentar reacciones adversas graves, como lo son el síndrome de Stevens Johnson o enfermedad de Lyell, que obligan a suspender definitivamente el tratamiento. Las parestesias o los síntomas de polineuritis periférica son efectos relacionados con la dosis que, de aparecer, también son causa de suspensión del tratamiento. Entre otros efectos adversos figuran la leucopenia y, en raros casos, la agranulocitosis¹⁰⁴.

Nifurtimox. Sus efectos adversos están relacionados con la dosis y son reversibles, como lo son la anorexia, náuseas, vómitos, gastralgia, pérdida de peso, mialgias, artralgias, insomnio, excitabilidad y convulsiones. Los pacientes deben ser estrictamente supervisados para evaluar tanto el cumplimiento del tratamiento como la detección precoz de la aparición de efectos adversos a la medicación (Figura 13)¹⁰⁵.

Control de tratamiento

A todos los pacientes se les debe realizar hemograma, hepatograma y creatininemia a los 7, 30 y 60 días de iniciado el tratamiento⁹⁸. Se debe dar a los pacientes las pautas de alarma antes del inicio del tratamiento sobre la presencia de lesiones en piel y/o fiebre, por la posibilidad de reacciones graves.

Si un niño con parasitemia inicia el tratamiento, recomendamos realizar control de parasitemia en forma semanal hasta su negativización, la cual se espera alrededor de la segunda y tercera semana luego de iniciada la terapia^{95,98}. En caso de persistir con parasitemia, se debe considerar la posibilidad de administración inadecuada de la medicación, rechazo al tratamiento, o la presencia de una cepa resistente al fármaco. Ante esta última eventualidad sugerimos el cambio de medicación. El tratamiento debe continuar por 60 días en aquellos pacientes sin parasitemia.

La serología cuantitativa permite valorar la caída en los títulos de anticuerpos específicos hasta su negativización junto a la negativización de las técnicas parasitológicas, lo que indica una adecuada respuesta al tratamiento.

Finalizado el tratamiento se debe realizar, un control serológico cuantitativo cada tres meses el primer año y luego cada seis meses^{95,98}. El criterio actual de curación es la negativización de la serología en los controles consecutivos posterior al tratamiento⁸³. En niños tratados sobre los tres años de edad se observa una lenta caída de los títulos de anticuerpos hasta su negativización. En los casos que se observe persistencia de títulos elevados, se debe plantear la posibilidad de realizar un estudio parasitológico por RPC y de ser positivo indicar un nuevo tratamiento⁹⁸.

Cuanto menor es el tiempo de evolución de la infección, más rápida es la observación de la negativización de la serología. Los niños tratados en los primeros meses de vida, negativizaron la serología en el plazo de 2 a 12 meses. En cambio, los niños cuya edad promedio fue de

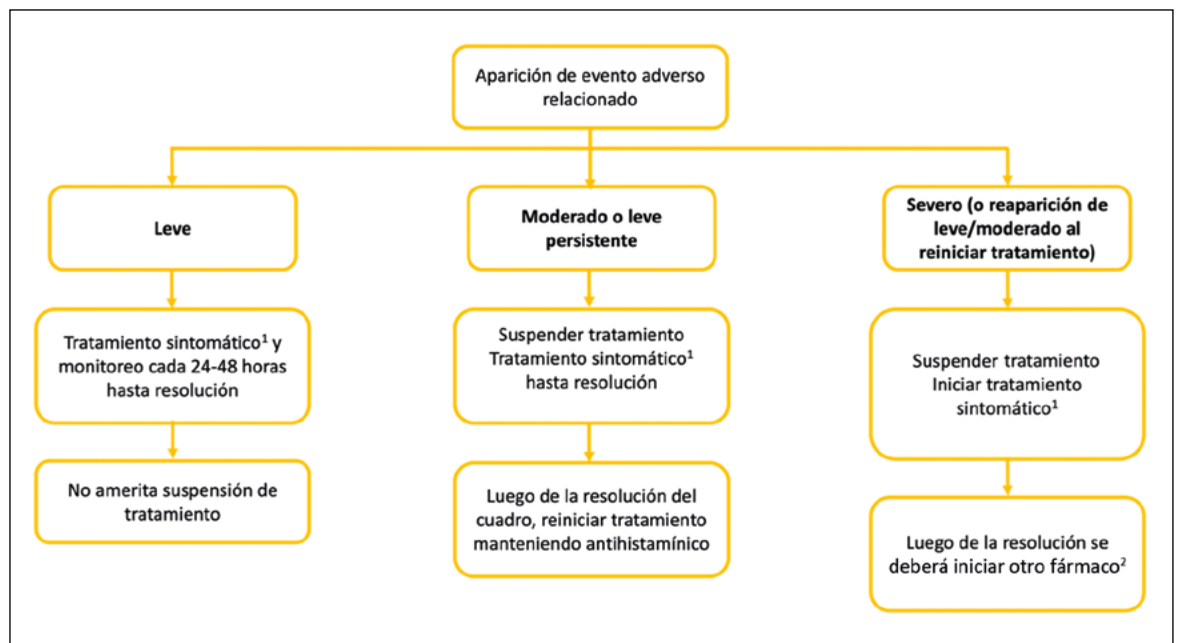


Figura 13. Manejo de los eventos adversos asociados al uso de tratamiento contra enfermedad de Chagas. ¹En el caso de brote cutáneo, el tratamiento sugerido es antihistamínicos. No se recomienda administrar corticosteroides sistémicos. En caso de cefalea, se puede utilizar cualquier antiinflamatorio no esteroideo. ²Nifurtimox o benznidazol, según corresponda.

6 años, la seronegativización fue después de los 3 años posteriores al tratamiento⁹⁸.

Todo paciente diagnosticado con enfermedad de Chagas debe tener una valoración cardiológica con electrocardiograma de 12 derivaciones y ecocardiograma. De ser normales, se sugiere realizar dichos controles en forma periódica, cada 2 o 3 años^{82,84,98,106}.

La enfermedad de Chagas congénita es una afección que se cura en casi la totalidad de los pacientes si se sospecha, diagnostica y trata en forma adecuada.

Prevención de la enfermedad de Chagas transplacentaria a través del tratamiento de las mujeres en edad fértil

El tratamiento de la enfermedad de Chagas con benznidazol o nifurtimox ha demostrado su eficacia en la población pediátrica, tanto durante la fase aguda como crónica. Actualmente no se recomienda el tratamiento durante el embarazo debido a la falta de datos sobre la seguridad fetal de los fármacos disponibles. Teniendo en cuenta que existen pruebas de la eficacia del tratamiento en niños y adultos, el tratamiento de las niñas y mujeres infectadas en edad fértil es una medida eficaz para prevenir la transmisión congénita en futuros embarazos. La prescripción de tratamiento a mujeres infectadas en edad fértil no solo tiene el potencial de reducir la morbilidad y mortalidad causadas por la enfermedad, sino que también es una estrategia eficaz para prevenir la transmisión congénita de *T. cruzi*^{2,92,93}.

Sífilis congénita

Liliana Vázquez

La sífilis es una infección producida por la bacteria *Treponema pallidum*, la que se transmite fundamentalmente por contacto sexual y de forma congénita y perinatal. A pesar de que su diagnóstico es sencillo y el tratamiento accesible, en la actualidad representa un grave problema de salud pública, poniendo en evidencia diferentes barreras institucionales, estructurales, así como también una estigmatización social que acompaña a la enfermedad y que dificultan la consulta y el acceso a los servicios de salud.

Latinoamérica y el Caribe son zonas de alta prevalencia (Figura 14)^{107,108}. En septiembre del año 2010, la Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) aprobó la “Estrategia y Plan de Acción para la Eliminación de la Transmisión Materno infantil (TMI) del VIH y de la Sífilis Congénita”, en la que se establecen como metas reducir la TMI de VIH a 2% o menos, y la incidencia de sífilis congénita (SC) a 0,5 casos (incluidos los mortinatos) o menos, por cada 1,000 nacidos vivos, para el año 2015. Este compromiso se renovó y se amplió en el 2016, cuando los estados miembros aprobaron el “Plan de Acción para la Prevención y el Control de la Infección por VIH y las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) 2016-2021” o ETMI-Plus, incorporando a la hepatitis B y la enfermedad de Chagas a la estrategia de eliminación¹⁰⁹.

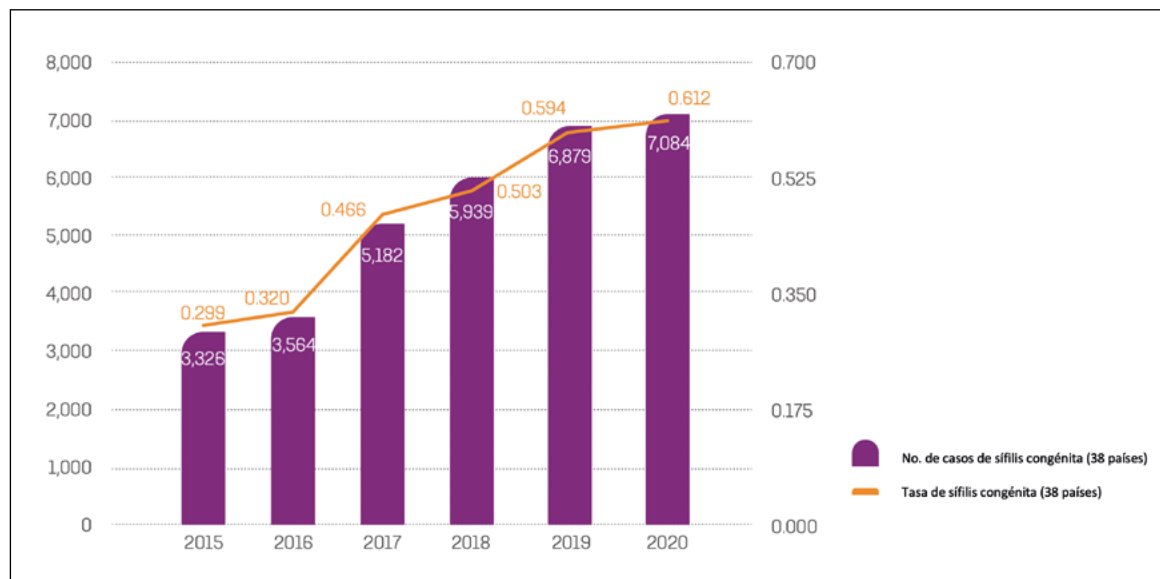


Figura 14. Incidencia de sífilis congénita en la región de las Américas (sin Brasil) entre 2015-2020. (ref. 110).

La eliminación de la TMI de estas enfermedades es una prioridad en la Región de las Américas. Se estiman tasas actuales aproximadas de TMI para VIH de 10% y de sífilis congénita de 2 casos cada 1.000 nacidos vivos, con diferencias importantes entre los distintos países (0-6,5 casos por cada 1.000 nacidos vivos en el año 2015). Se han logrado importantes avances en función del objetivo de la eliminación, y ocho países de la región han alcanzado la certificación de la eliminación dual de VIH y SC. Sin embargo, es necesario incrementar los esfuerzos para lograr una mayor accesibilidad a la evaluación en mujeres embarazadas y sus parejas, optimizar los controles médicos durante el embarazo en número y calidad, brindar educación en prevención de ITS, realizar tratamientos adecuados a la mujer embarazada y su/sus parejas, y mejorar los sistemas de notificación epidemiológica para lograr el control sostenido de estas infecciones¹⁰⁹.

Impacto perinatal

La sífilis gestacional y congénita constituyen un importante problema de salud pública mundial, que se mantiene a través de los años. En la mujer, la lesión primaria (chancro sifilítico) suele localizarse en la vagina y puede pasar desapercibida y retrasar el diagnóstico y tratamiento adecuado, favoreciendo su transmisión.

Así también, las manifestaciones clínicas de los períodos secundario y terciario pueden no ser evidentes o confundirse con otras patologías, por lo que es importante mantener un alto nivel de sospecha. La mayoría de los diagnósticos durante el embarazo se hacen a través de la pesquisa serológica en mujeres asintomáticas.

La probabilidad de transmisión vertical está directamente relacionada con el estadio de la sífilis en la que se encuentre la mujer embarazada; sin tratamiento, esta oscila entre 40 y 90% (Tabla 8). A medida que aumenta el tiempo desde la infección primaria o secundaria y disminuye la treponemia, la posibilidad de transmisión disminuye, llegando a sólo 2% luego de los cuatro años^{111,112}.

Treponema pallidum no se transmite a través de la lactancia materna por lo que esta no está contraindicada. No obstante, sí existe la posibilidad de que la transmisión ocurra si la madre presenta lesiones cutáneas de sífilis primaria o secundaria en la mama, por lo que el examen físico de la puerpera con sífilis confirmada debe incluir una inspección detallada.

La infección fetal puede tener como consecuencia la producción de abortos, mortinatos, hidropesía fetal, parto prematuro, o diferentes grados de afectación sistémica en el recién nacido (RN) con presencia de compromiso cutáneo-mucoso, respiratorio, óseo, renal, hepático y/o esplénico, entre otros; pero puede también presentarse de manera asintomática al momento del nacimiento^{113,114}.

Abordaje durante el embarazo

Las pruebas no treponémicas (PNT) para sífilis son parte de la evaluación recomendada de cada mujer durante la gestación, la que debe incluir también a su pareja sexual.

En países de alta prevalencia, como sucede en Latinoamérica y el Caribe, se recomienda solicitar la PNT en el primer control prenatal, repetirlo al menos una vez por trimestre y en el puerperio inmediato previo al alta. La pareja sexual debe ser también evaluada junto a la mujer gestante para sífilis y para el resto de las ITS.

La solicitud de estos estudios representa una oportunidad para dialogar con la paciente y su pareja, investigando y asesorando sobre los riesgos de las ITS a lo largo de la gestación y el puerperio.

Los distintos tipos de pruebas treponémicas (PT) y PNT se resumen en la Tabla 9. Las PNT pueden arrojar resultados falsamente positivos por embarazo, enfermedades autoinmunes, adicción a drogas, infecciones agudas o inmunizaciones entre otros, por lo que toda PNT positiva, debe ser confirmada con una PT (Figura 15)^{113,115,116}.

En los últimos 10 años se han incorporado PT con métodos de detección rápida (PTR), con alta sensibilidad (85-98%) y alta especificidad (93-98%). Sencillas en ejecución y de fácil lectura, pudiendo ser realizadas en el punto de atención de la mujer embarazada. En áreas sin posibilidades de realizar las PT tradicionales, contar con esta metodología favorece la rápida identificación y tratamiento de la mujer gestante y su pareja. La incorporación de PTR, planteó la necesidad de algoritmos diagnósticos alternativos al convencional, y se propuso el algoritmo de tamizaje reverso o inverso (Figura 16). En este tipo de abordaje, la evaluación se inicia con una PTR, que es más sensible en la detección de sífilis recientemente adquirida y evita falsos negativos por el fenómeno prozona¹¹⁶⁻¹¹⁹.

Tratamiento de la mujer embarazada y su pareja

Penicilina es el antimicrobiano de elección en todas las etapas de la infección. El uso de clorhidrato de lidocaína como diluyente para penicilina G benzatínica (PB) no cambia la concentración de penicilina en los líquidos corporales y reduce significativamente el dolor por lo que está recomendada su utilización. El único tratamiento considerado adecuado para la prevención de SC es la

Tabla 8. Riesgo de transmisión vertical de sífilis según el estadio de la enfermedad materna

Sífilis primaria o secundaria	Enfermedad latente temprana	Enfermedad latente tardía
60 – 90%	40%	Menos 10%

Tabla 9. Pruebas serológicas para el diagnóstico de sífilis

	Pruebas serológicas disponibles	Utilidad
PNT	PRP (prueba de reagina plasmática) VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), USR (VDRL modificada)	Pesquisa y seguimiento. Con tratamiento adecuado, disminuyen los títulos y suelen negativizarse tras un año, aunque hay pacientes en los que permanecen positivas con títulos bajos a lo largo de la vida (cicatriz serológica).
PT	TP-PA (aglutinación de partículas para <i>T. pallidum</i>), HA-TP (hemaglutinación para anticuerpos de TP), MHA-TP (microhemaglutinación para anticuerpos de TP), FTA-abs (prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes absorbidos), LIA (inmunoensayo en línea). EIA (inmunoensayos enzimáticos). CIA (inmunoensayos quimioluminiscentes) automatizados o semi-automatizados, como pruebas rápidas de diagnóstico.	Confirmación diagnóstica. No sirven para seguimiento. Permanecen positivas de por vida.

PNT: pruebas No treponémicas, PT: pruebas treponémicas.

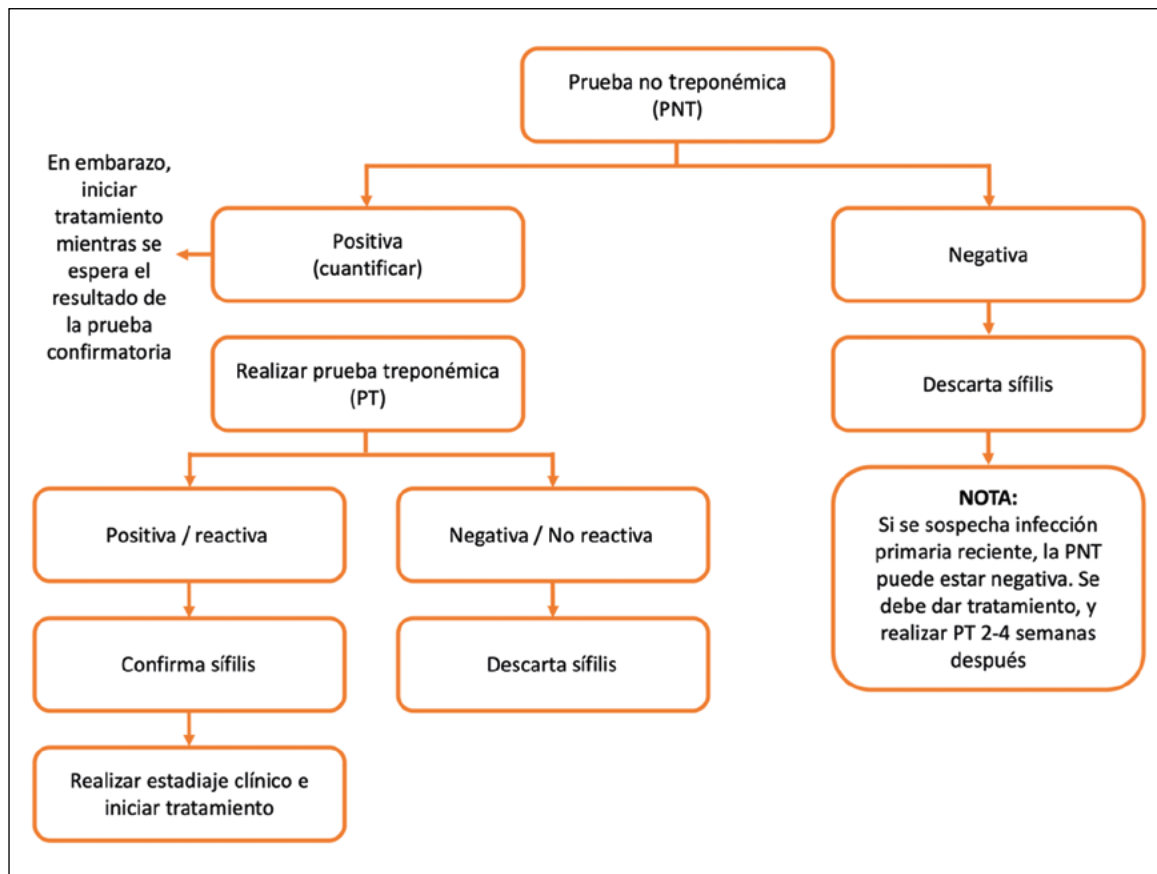


Figura 15. Evaluación serológica convencional para el diagnóstico de sífilis

penicilina. En casos de alergia a penicilina en la mujer embarazada, la recomendación es realizar desensibilización (Tabla 10). (Ver párrafos explicativos al respecto al final de este capítulo). Las pruebas cutáneas o el desafío de la dosis de penicilina oral graduada pueden ser útiles para identificar a las mujeres en riesgo de reacciones alérgicas agudas¹¹⁶.

El tratamiento de la mujer embarazada es el mismo que para el resto de la población adulta, y el número de dosis de PB dependerá del estadio de sífilis en el que se encuentre:

- *Sífilis primaria, secundaria o latente temprana* (o de menos de un año de evolución): PB 2.400.000 UI intramuscular (IM) como dosis única.
- *Sífilis latente tardía, indeterminada o terciaria*: (o de más de un año de evolución o con fecha de infección incierta): PB 2.400.000 UI IM semanal por tres semanas (tres dosis en total). Si se interrumpe el tratamiento por más de una semana se deberá reiniciar el tratamiento^{113,118-120}.

Cuando la sífilis temprana se diagnostica durante el tercer trimestre de embarazo, el tratamiento debe incluir

una evaluación ecográfica del feto para la detección de signos de SC (hepatomegalia, ascitis, *hidrops fetal*, placenta engrosada), lo que indica un mayor riesgo de fracaso del tratamiento fetal. En estos casos una segunda dosis de PB una semana posterior a la primera dosis podría ser beneficiosa para el feto^{116,121}.

En caso de no disponer de la PT confirmatoria de sífilis o cuando su resultado tarda tiempo en obtenerse, se recomienda indicar la primera dosis de PB mientras se espera el resultado. Si el resultado final no estuviera aún disponible y se sospecha de sífilis latente tardía, indeterminada o terciaria se debe continuar con el esquema de tratamiento antimicrobiano semanal¹¹⁸. Es importante que el tratamiento recibido por la mujer embarazada y su pareja estén debidamente documentados para evitar tratamientos innecesarios en el RN.

Dentro de las 24 horas posteriores al tratamiento antimicrobiano, las pacientes pueden presentar escalofríos, fiebre, mialgias, hipotensión arterial, y/o una intensificación de las erupciones cutáneas conocidas como reacción de Jarisch-Herxheimer. Esta reacción ha sido relacionada con la liberación de pirógenos termoestables, por la destrucción masiva de treponemas. Es autolimitada

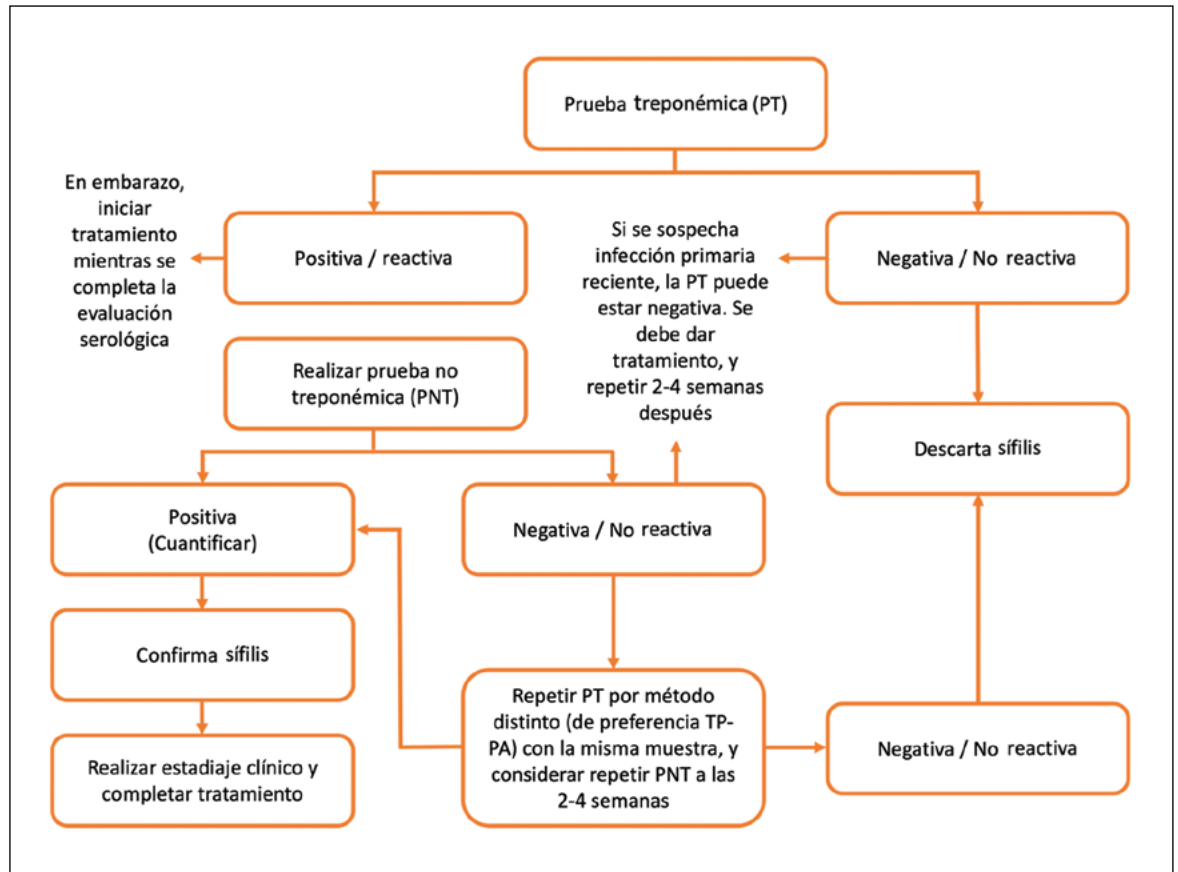


Figura 16. Evaluación serológica reversa para el diagnóstico de sífilis

Tabla 10. Protocolo de desensibilización oral a penicilina

Penicilina V dosis	Cantidad Unidades Internacionales de penicilina	mL	Unidades Internacionales de penicilina	Dosis acumulada (UI)
1	1.000	0,1	100	100
2	1.000	0,2	200	300
3	1.000	0,4	400	700
4	1.000	0,8	800	1,500
5	1.000	1,6	1.600	3,100
6	1.000	3,2	3.200	6,300
7	1.000	6,4	6.400	12,700
8	10.000	1,2	12.000	24,700
9	10.000	2,4	24.000	48,700
10	10.000	4,8	48.000	96,700
11	10.000	1,0	80.000	176,700
12	80.000	2,0	160.000	336,700
13	80.000	4,0	320.000	656,000
14	80.000	8,0	640.000	1,296,700

La columna de cantidad Unidades detalla la cantidad de penicilina a diluir en 30ml de agua para administración oral.

y puede tratarse con antipiréticos. Las personas gestantes con sífilis que son tratadas en la segunda mitad del embarazo deben ser informadas de que pueden sufrir un parto prematuro o sufrimiento fetal (aunque sea poco frecuente)^{116,120,121}.

Tetraciclina y doxiciclina deben evitarse en el segundo y tercer trimestre del embarazo¹²². Eritromicina y azitromicina no deben usarse porque ni curan de manera confiable la infección materna ni tratan a un feto infectado¹²³. Los datos son insuficientes para recomendar ceftriaxona u otras cefalosporinas para el tratamiento de la infección materna y la prevención de la SC¹²⁴.

Seguimiento

Tan importante como el tratamiento es el seguimiento de la mujer gestante y su pareja con controles de PNT.

La mayoría de las mujeres no logran una disminución de cuatro veces en los títulos de PNT antes del parto, y esto no debe interpretarse como fracaso del tratamiento. Sin embargo, un aumento de cuatro veces en el título después del tratamiento (por ejemplo 1:8 a 1:32) que se mantiene durante más de dos semanas, obliga a descartar reinfección o fracaso del tratamiento. Los títulos de las PNT pueden aumentar inmediatamente después del tratamiento.

Cuando la sífilis se diagnostica y trata antes de las 24 semanas de EG, se aconseja repetir los títulos de las PNT luego de ocho semanas y al momento del parto.

Después de las 24 semanas de EG, se repetirán solamente al momento del parto¹¹⁶.

En caso de sospechar reinfección o fracaso en tratamiento, se deben repetir las PNT independientemente del momento que recibió el tratamiento antimicrobiano¹¹⁶.

Se considera que una mujer gestante ha sido tratada de forma adecuada para la prevención de SC si recibió penicilina, recibió tres dosis de PB semanales (máximo de tiempo entre dosis de nueve días) o una única dosis si la sífilis tenía menos de un año de evolución, comenzó el tratamiento al menos 30 días antes al momento del parto, y tuvo controles séricos con PNT donde los títulos se mantuvieron estables o en descenso.

Se debe considerar también la evaluación con PNT y tratamiento de la pareja sexual. Con PNT negativas se aconseja indicar una dosis de PB, ya que no es posible descartar una sífilis reciente¹¹⁶. En caso de que estuviera indicado el comienzo del tratamiento, recomendamos, de ser posible, aplicar la primera dosis de PB en la consulta.

Cuando las parejas no hubieran recibido tratamiento con PB, aún con PNT negativas, en el momento del nacimiento deben repetir la PNT y documentar que no fue un falso negativo. Una pareja no tratada significa un riesgo potencial de reinfección materna e infección fetal.

Cuando la pareja de una mujer embarazada asiste a la consulta, es la oportunidad de asesorar a ambos, sobre la prevención de las ITS, hablar sobre el impacto de estas infecciones en el feto y el RN, y solicitar a la pareja pesquisa para ITS, fundamentalmente VIH, sífilis y hepatitis B. Si

además, el paciente presenta uretritis, descartar infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Es importante recordar que:

- Toda PNT reactiva debe ser confirmada por una PT, independientemente del título, para confirmar la infección.
- Realizar el tratamiento con tres dosis de PB semanal, a menos que demuestre que la infección tiene menos de un año de evolución.
- Considerar alérgicas a penicilina, solo a quienes hayan tenido un fenómeno alérgico mayor (edema de glotis, broncoespasmo intenso); en ellas se intentará la desensibilización (Tabla 10).
- Controlar y certificar que la pareja de cada paciente con una ITS haya recibido tratamiento completo. La falta de tratamiento de la pareja es la principal causa de reinfección durante el embarazo.
- Planificar el seguimiento de las pacientes embarazadas con sífilis mediante PNT, para la pesquisa precoz de reinfecciones.
- Investigar otras ITS, tanto en la mujer embarazada como en su/sus parejas.

Abordaje del recién nacido

No existe una prueba con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de SC. Las herramientas con las que contamos son las PNT y PT que cuantifican anticuerpos tipo IgG. Estos anticuerpos atraviesan la placenta, y complican la interpretación de las pruebas serológicas reactivas en los neonatos.

Tabla 11. Características clínicas de la sífilis congénita

Sífilis congénita temprana

- Hepatoesplenomegalia
- Anemia
- Petequias
- Periostitis

Sífilis congénita tardía

- Osteoperiostitis
- Derrame articular, usualmente en rodillas (Articulaciones de Clutton)
- Complicaciones neurológicas y cardiovasculares

Estigmas de la sífilis congénita

- Deformidades tibiales en forma de sable.
- Deformidad de la nariz "en silla de montar", protuberancia frontal del cráneo.
- Cicatrices lineales alrededor de la boca, dientes incisivos pequeños con muescas
- Opacidades corneales

Todo hijo de madre con pruebas para sífilis positivas debe ser evaluado. En el caso de que la sífilis materna no haya sido confirmada con PT, primero se deberá completar la evaluación materna antes de realizar cualquier estudio al neonato a menos que tenga manifestaciones clínicas que hagan sospechar SC. Tanto las lesiones de la sífilis temprana como la tardía se curan con tratamiento adecuado, pero pueden dar como resultado los clásicos estigmas de la sífilis congénita (Tabla 11).

Más de la mitad de los niños con SC están asintomáticos al momento de nacer. La presencia de signos o síntomas dependerá del momento de la adquisición de la infección intrauterina y del tratamiento que haya recibido la madre y su pareja a lo largo de la gestación, y determinará el manejo a seguir (Figura 17). Los lactantes no tratados pueden presentar manifestaciones clínicas tardías luego de los dos primeros años de vida, lo que se conoce como sífilis congénita tardía. Estas pueden comprender alteraciones óseas y articulares, neurológicas, dentarias y oftalmológicas^{113-115,125}.

La sífilis congénita puede catalogarse como *confirmada, probable o poco probable*, según las características clínicas, los resultados de PNT y los antecedentes de tratamiento en la madre (Tabla 12)¹¹⁶.

Tratamiento de la sífilis congénita

El tratamiento puede realizarse con penicilina G sódica IV o PB IM (Figura 17). Ampicilina no se considera tratamiento adecuado para sífilis, por lo que no debe considerarse como terapia en aquellos pacientes que además están recibiendo tratamiento por sepsis precoz. Las dosis y duración de tratamiento con penicilina según la clasificación de la enfermedad dada al recién nacido se pueden encontrar en la Tabla 12.

Los niños con SC deberán completar su evaluación con hemograma completo, recuento de plaquetas, radiografía de huesos largos, hepatograma, sedimento de orina, neuroimágenes, examen oftalmológico y pruebas auditivas.

Seguimiento

Se realizará el seguimiento clínico y serológico con PNT hasta su negativización. Los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento antimicrobiano se controlarán cada dos a tres meses. Aquellos que no recibieron tratamiento antimicrobiano por considerarse infección poco probable, deberán repetir la PNT en forma mensual. A menudo las PNT muestran su primer descenso luego de los tres meses y suele ser no reactiva a los seis meses de vida¹¹³. En caso de persistir con PNT positiva, es probable que el niño esté infectado y deberá recibir tratamiento. En caso de presentar aumento o estabilidad de los títulos en las PNT a los seis meses de vida, deberá ser revalorado

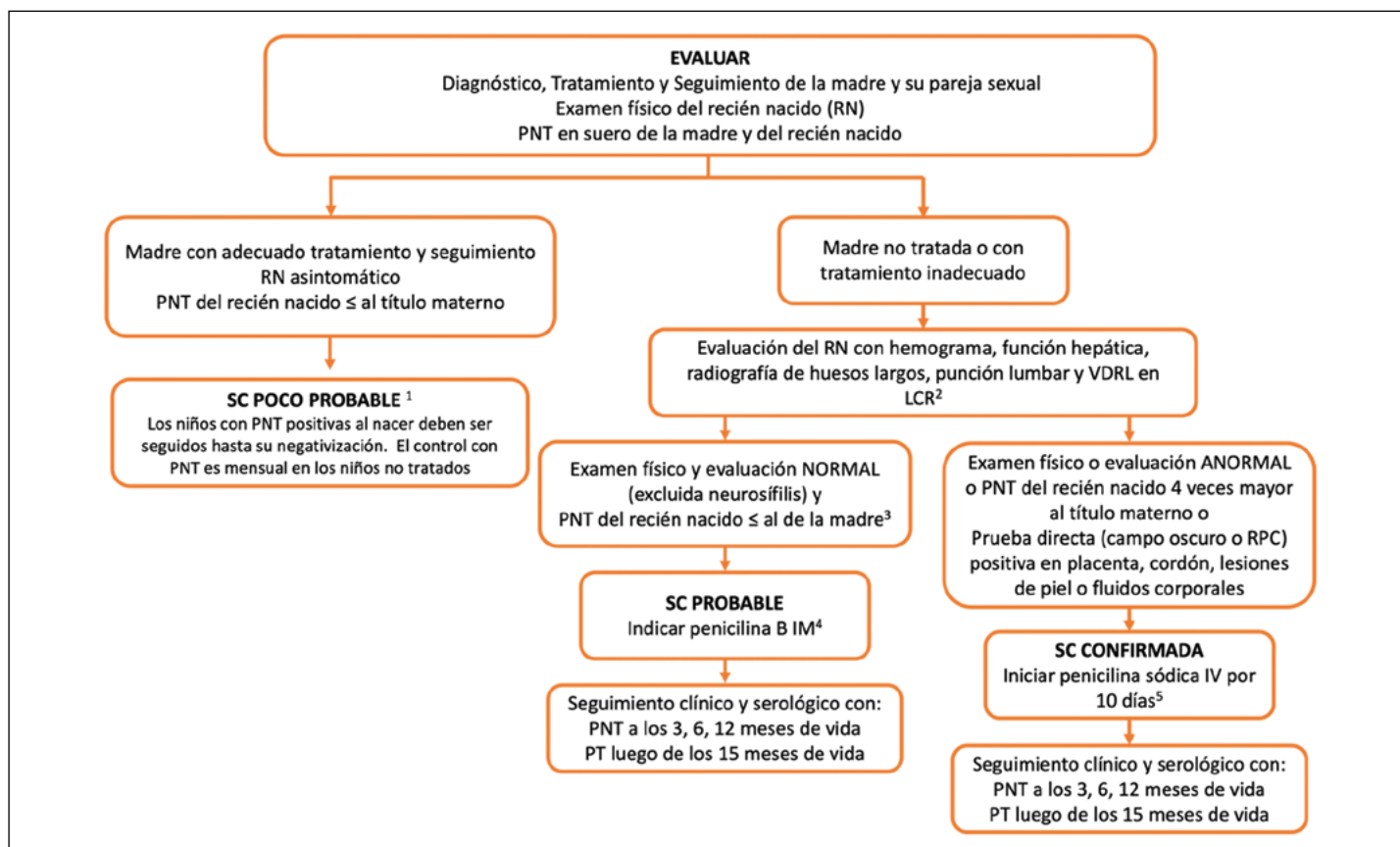


Figura 17. Abordaje del recién nacido hijo de madre con diagnóstico de sífilis confirmada. ¹Algunos autores proponen una dosis única de penicilina benzatina IM cuando la pareja no ha sido tratada o no se pueda asegurar el seguimiento ambulatorio del niño¹⁴. ²No es necesario realizar PL a los pacientes que reciban tratamiento con penicilina G sódica completo por vía IV^{6,13}. ³Si la PNT del RN es negativa, se puede dar tratamiento con una dosis de penicilina benzatina IM sin necesidad de realizar la PL. No se puede descartar la posibilidad de sífilis recientemente adquirida^{6,7}. ⁴Los pacientes que requieran ser evaluados con PL y que por alguna razón no se pudo realizar o es traumática, deberán recibir tratamiento con penicilina sódica IV por 10 días⁵. RPC: reacción de polimerasa en cadena.

con punción lumbar, pudiendo requerir retratamiento con penicilina G sódica IV durante 10 días por la posibilidad de fracaso o reinfección.

Las PT pueden tardar hasta 15 meses en desaparecer por lo que no son parte de la evaluación inicial de pacientes con sospecha de SC^{113,118}.

La realización de punción lumbar en los pacientes con SC y neurosífilis, que recibieron tratamiento adecuado y tuvieron buena respuesta clínica y serológica durante el seguimiento, no está indicada actualmente¹¹³.

Prevención de sífilis congénita

La prevención de la enfermedad congénita requiere de la identificación y el tratamiento oportuno de todas las mujeres embarazadas infectadas, lo que puede lograrse con una atención prenatal universal. Esta atención debe

incluir a sus parejas sexuales, las cuales deben ser identificadas para ofrecer tratamiento y prevenir reinfecciones maternas durante la gestación¹¹³. La implementación de las pruebas de diagnóstico rápido y la aplicación del algoritmo reverso, ha favorecido y ampliado la posibilidad de diagnóstico temprano y la disminución de oportunidades perdidas de tratamiento¹¹⁶.

La Región de Las Américas, así como el resto de la comunidad mundial, se ha comprometido a eliminar la TMI de VIH y la sífilis como una prioridad en salud pública. Alcanzarlo y mantenerlo implica un fuerte compromiso político y de salud pública con los sistemas sanitarios que garanticen el acceso continuo a una atención de calidad para las mujeres y sus recién nacidos, presten servicios que respeten y protejan los derechos humanos y garanticen la igualdad de género y la participación de la comunidad, además de sistemas de vigilancia epidemio-

Tabla 12. Clasificación de los casos de sífilis congénita y recomendación de tratamiento

Clasificación	Definición	Tratamiento	Seguimiento
Confirmada	RN con examen físico anormal compatible con SC, y antecedentes de sífilis materna. Títulos de PNT en suero cuatro veces superior al título materno, en el momento del parto (Ej. RN 1/8 - madre 1/2) LCR con citoquímico patológico (aumento de células y proteínas) con o sin VDRL positiva en LCR. Pruebas diagnósticas directas positivas (campo oscuro o RPC de placenta, cordón umbilical, lesiones o fluidos corporales, o tinción de plata positiva de la placenta o el cordón)	Penicilina G sódica IV 100.000 – 150.000 UI/kg/día, administrada 50.000 UI/kg/dosis cada 12 horas los primeros 7 días de vida y luego cada 8 horas, por un total de 10 días	PNT a los 3, 6 y 12 meses de vida y luego de los 12 meses, y luego de los 15 meses PT
Probable	RN con examen físico normal y laboratorio normal (excluida neurosífilis) y PNT cuantitativa sérica con título igual o menor al título materno en el momento del parto, y uno de los siguientes puntos: - La madre no recibió tratamiento, o fue inadecuado o no tiene documentación de haberlo recibido. - La madre fue tratada con otro antimicrobiano que no es penicilina. - La madre fue tratada con penicilina, pero lo inició < 30 días antes del parto.	Se podrá utilizar penicilina benzatínica 50.000 UI/kg/única dosis IM	PNT a los 3,6,12 meses de vida y luego de los 15 meses
Poco probable	RN con examen físico normal y PNT cuantitativa sérica con título igual o menor al título materno en el momento del parto, y ambos de los siguientes puntos: - La madre fue tratada durante el embarazo, el tratamiento fue apropiado para la etapa de la infección y se inició ≥ 30 días antes del parto. - La madre no tiene evidencia de reinfección o recaída.	Con parejas no tratadas o en aquellos casos donde por su condición social, cultural o educativa no se pueda asegurar el seguimiento durante el primer año de vida, indicar penicilina benzatínica 50.000 UI/kg/única dosis IM	PNT a los 3,6,12 meses de vida. En pacientes no tratados se recomienda realizar el primer control al mes de vida.
Improbable	RN con examen físico normal y PNT cuantitativa sérica con título igual o menor al título materno en el momento del parto, y ambos de los siguientes puntos: - La madre recibió tratamiento adecuado antes del embarazo. - Los títulos de las PNT materna se mantuvieron bajos y estables, antes, durante el embarazo y en el parto.	No amerita tratamiento. En aquellos casos con PNT positivas al nacer donde por su condición social no se pueda asegurar el seguimiento, indicar penicilina benzatínica 50.000 UI/kg/única dosis, IM	Los niños con PNT positivas al nacer deben ser seguidos hasta su negativización.

lógica fortalecidos que permitan el monitoreo continuo de la enfermedad¹²⁶.

Protocolo de desensibilización oral a penicilina

En caso de alergia a penicilina, se debe realizar el protocolo de desensibilización. Es un procedimiento sencillo y relativamente seguro, que debe llevarse a cabo con la paciente internada y por personal de salud capacitado. El procedimiento generalmente puede completarse en aproximadamente 3:45 horas, luego de lo cual puede administrarse la primera dosis de PB. Una vez completado el esquema de tratamiento (de 1 hasta 3 dosis), si se requiere penicilina en el futuro se debe repetir el procedimiento (Tabla 10).

Antes de iniciar la desensibilización, debe establecerse una vía intravenosa y control de signos vitales, y disponer de corticosteroides y adrenalina para su administración en caso de ser necesario. Se administran dosis orales crecientes de penicilina cada 15 minutos, esperando luego al menos 30 minutos de observación entre la última dosis de la desensibilización y la primera dosis de PB correspondiente al tratamiento.

En la presentación de penicilina V potásica 60.000 UI/mL para administración por vía oral en suspensión, se deberá extraer 0,5 mL de dicha solución y diluirla en 30 mL de agua para preparar la primera dilución a utilizar. De esta forma obtendremos una dilución que contiene 1.000 UI por mL. Se obtendrá 0.1 mL y se comenzará según indica la Tabla 10^{127,128}.

Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Patricia Trinidad

Introducción

Desde la documentación de los primeros casos de infección VIH en mujeres y niños, la historia de la infección y su prevención ha atravesado diferentes etapas con grandes avances. Se ha estimado que la implementación de las estrategias de prevención de la TMI evitó la infección por el VIH en alrededor de 1,4 millones de niños entre los años 2010 y 2018¹²⁹ y es uno de los grandes éxitos de salud pública de las últimas dos décadas.

Según datos de ONUSIDA, en el mundo hay 38,4 millones de personas que viven con VIH, de ellos 19,7 millones son mujeres y 1,7 millones son niños. La cobertura de tratamiento antirretroviral (TARV) global en mujeres es de 80%, y de 76% en la Región de las Américas (Figura 18).

En América Latina y el Caribe 3.500 nuevas infecciones ocurrieron en la población infantil en el año 2019, la mayoría de ellas por TMI. En la región caribeña se ha observado un aumento sostenido de la cobertura de pruebas de detección de VIH y TARV en mujeres embarazadas (Figura 19), lo que ha llevado a una reducción de la tasa de TMI desde 20% en 2010 a 14% en 2018. Sin embargo, este aumento no refleja las diferencias de cobertura entre países de la región que oscilan entre 21% en Colombia y > 95%, en Argentina, Bolivia, Chile, Ecuador y Uruguay. Datos disponibles muestran que Argentina y Uruguay registran tasas de TMI cercanas al 5%, lo que aumenta en otros países de la región como Chile (7%) y Nicaragua (10%). Avances importantes se han logrado en el Caribe, donde siete países han sido validados por haber eliminado la TMI¹³¹.

Como consecuencia de estos avances, se estima que en 2018 se evitaron aproximadamente 4.100 nuevas infecciones infantiles en América Latina y el Caribe. Sin embargo, el continuo aumento de mujeres con infección por VIH en edad fértil, la falta de cuidado prenatal, el bajo acceso a atención médica, especialmente en grupos de mujeres con adicción a drogas ilícitas; una adherencia inadecuada al TARV y la ausencia de universalidad en la pesquisa prenatal para VIH, son obstáculos que atentan contra la eliminación de la TMI¹³².

Existen cuatro principales elementos que han demostrado colaborar con la prevención de la TMI, como lo son pruebas maternas universales y asesoramiento prenatal, el uso de TARV durante el embarazo, trabajo de parto y el parto, seguido de la administración de tratamiento posnatal al recién nacido. Otras medidas también importantes son el parto por cesárea electiva antes de la rotura

de la membrana amniótica (después de las 38 semanas de gestación) en los casos en que la carga viral (CV) del VIH sea ≥ 1.000 copias de ARN/mL de plasma o se desconozca, y evitar la lactancia materna. Se ha documentado que estas medidas preventivas pueden reducir el riesgo de TMI a $< 1\%$ ¹³³⁻¹³⁵.

Momentos estratégicos para la prevención de la transmisión vertical

Enfocados en el objetivo de disminuir y eliminar la transmisión vertical, debemos trabajar en cada uno de los posibles momentos estratégicos de intervención, que representan oportunidades en todos los niveles de salud.

Mujeres en edad fértil: Preconcepción

El trabajo debe comenzar previo al embarazo en poblaciones de adolescentes y mujeres en edad fértil a través de consejerías, prevención de ITS/VIH, anticoncepción, consultorios de salud sexual integral, asesoramiento en profilaxis previa a la exposición (PreP) y profilaxis post exposición (PEP), con necesidad de hacer foco en poblaciones clave (violencia de género, personas que practican sexo transaccional, usuarios de drogas)¹³⁶⁻¹³⁸.

El embarazo representa una oportunidad en el sistema de salud para que las mujeres accedan al diagnóstico y tratamiento de su infección, como a la prevención de la TMI. Así lo documentó el estudio perinatal para desarrollo de iniciativa internacional (NISDI por sus siglas en inglés), donde más de mil mujeres identificadas y tratadas, mostraron porcentajes de TMI de VIH de 0,66%.

Debemos establecer intervenciones concretas dirigidas a captar precozmente a las mujeres embarazadas y sus parejas sexuales. Poner a disposición las pruebas de cribaje para VIH a todas las mujeres que lo soliciten o que tengan consultas por cualquier motivo en todos los niveles de atención de salud, es una oportunidad de detectar pacientes positivas, e implementar medidas efectivas de prevención de la TMI y de otras ITS.

Profilaxis previa a la exposición (PrEP)

Esta consiste en el uso de medicamentos ARV para prevenir la adquisición del VIH y consecuentemente, la transmisión vertical durante los periodos preconcepción, embarazo, posparto y/o durante la lactancia, mediante la toma de la combinación de tenofovir/emtricitabina (TDF/FTC) oral diaria¹³⁹.

El aumento en el riesgo de contraer VIH durante el embarazo posiblemente se deba a una combinación de factores biológicos, que incluyen aumento de inmunidad adaptativa innata, inflamación del tracto genital, alteraciones en el microbioma vaginal, disminución de la integridad del epitelio vaginal y microtraumatismos en el tracto genital durante el parto.

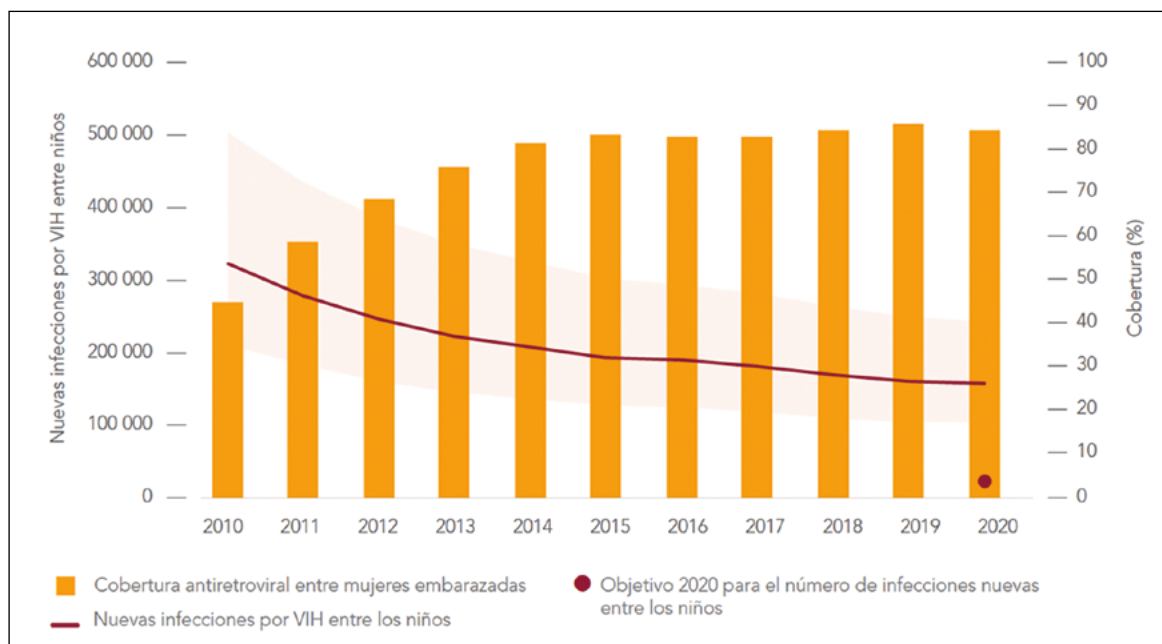


Figura 18. Nuevas infecciones VIH en niños, y cobertura de TARV en mujeres embarazadas, a nivel mundial, con meta 2010-2020¹³⁰.

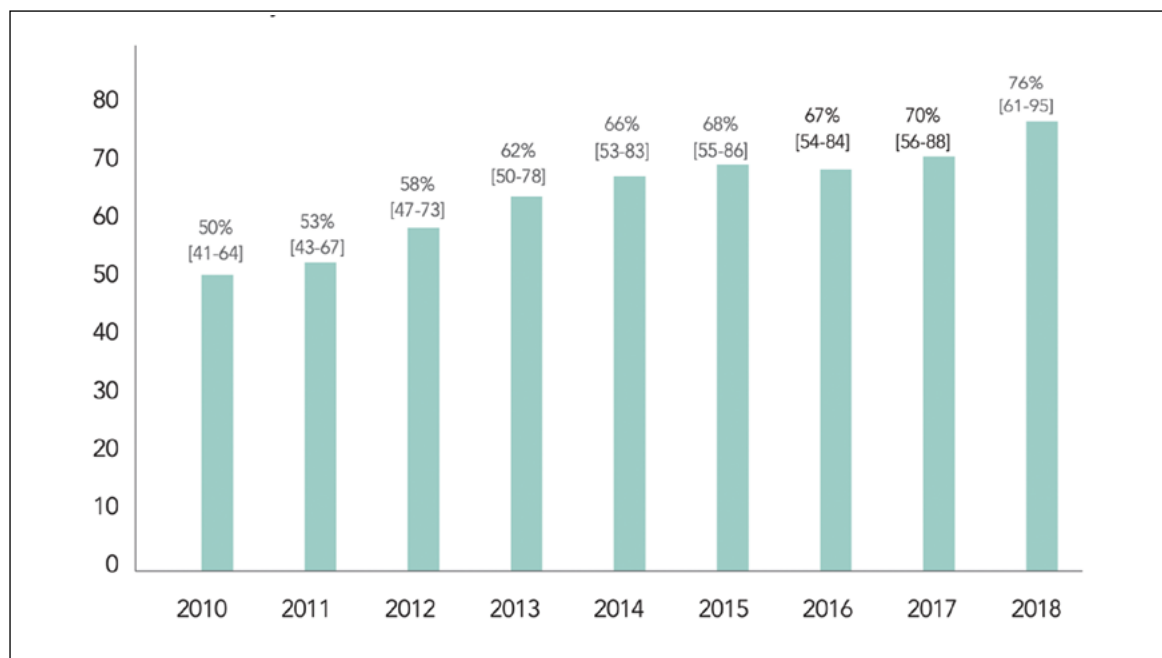


Figura 19. Cobertura de tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas en América Latina 2010-2018.

El riesgo de infección por el VIH durante el período periconcepcional, la gestación y en los primeros meses del postparto es de dos a seis veces superior, y en caso de infección, la probabilidad de infectar a sus hijos es dos a tres veces mayor que en las mujeres con infección crónica sin TARV^{132,133}. Las infecciones que ocurren durante el embarazo, parto y período de lactancia, son la principal causa por la que la mayoría de países no han conseguido

eliminar la infección por VIH de transmisión vertical.

En el caso de parejas serodiscordantes, siempre está indicado el tratamiento en el miembro de la pareja infectado. Las relaciones sexuales sin preservativo, periconcepcionales y durante el embarazo, cuando la persona infectada recibe TARV y mantiene una CV indetectable, son seguras.

ONUSIDA recomienda que los países con elevada

incidencia y prevalencia de infección por VIH ofrezcan PrEP a mujeres embarazadas y puérperas con riesgo sustancial de infección, junto a las demás estrategias de prevención^{137,140,141}.

La farmacocinética en mujeres embarazadas que reciben PrEP puede ser variable, y se sugieren dosis más bajas de tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Las concentraciones plasmáticas de la mayoría de fármacos disminuyen entre el segundo y tercer trimestre de embarazo por aumento del volumen de distribución y de la depuración renal. Teniendo en cuenta los cambios farmacocinéticos y el hecho de que se necesitan al menos 20 días para lograr concentraciones adecuadas de los medicamentos en los tejidos cervico-vaginales, es fundamental el seguimiento y refuerzo de la adherencia durante el embarazo¹⁴².

En relación con la seguridad de la PrEP con TDF/FTC durante el embarazo y lactancia, la información disponible indica que aspectos perinatales como prematuridad o crecimiento fetal, no fueron diferentes a otras mujeres gestantes no expuestas a la medicación. La exposición a TDF a través de lactancia materna es mínima y no se ha observado un impacto negativo en los niños^{134,143,144}. Actualmente, no está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) ni European Medicines Agency (EMA) la PrEP en mujeres gestantes o que amamantan a sus hijos: emtricitabina/fumarato de alafenamida de tenofovir (TAF/FTC), dapivirina o cabotegravir^{133,145,146}.

Se recomienda ofrecer PrEP^{134,143} a personas no infectadas pero con riesgo sustancial de contraer la enfermedad, o que tengan deseos de concebir o están embarazadas, en el posparto o amamantando, personas con factores

de riesgo para contraer el VIH como sexo no protegido con una pareja cuya CV es detectable o desconocida. Se recomienda también en personas con ITS reciente o uso de drogas inyectables, que practican sexo transaccional, o con comportamientos o experiencias que pueden estar asociados con el VIH (violencia de pareja, cursos repetidos de PEP, o a quienes manifiesten sentimientos de riesgo de contraer el VIH).

Mujeres que se embaracen recibiendo TDF/FTC como PrEP pueden continuar con la PrEP durante el embarazo. Se debe aconsejar sobre la importancia de la adherencia diaria a la PrEP y asesorar en relación a la necesidad de continuar con medidas de protección de barrera adicional durante los primeros 20 días después de iniciado el tratamiento, y durante los 28 días posteriores a la última potencial exposición vaginal.

Los pacientes bajo PrEP deben ser evaluados con pruebas de detección del VIH e ITS al inicio del tratamiento y cada tres meses, además de tener una educación acerca de los signos y síntomas del síndrome retroviral agudo.

En lugares con altos niveles de embarazos no planificados entre las mujeres seropositivas, particularmente entre aquellas que no reciben TARV, se deben mejorar los servicios de planificación familiar, y discutir con todas las mujeres en edad fértil sobre el deseo de maternidad. Proveer el acceso a los dispositivos para salud sexual a través de efectores de salud, utilizando consultorios de salud sexual y reproductiva e implementación de educación sexual integral, información sobre métodos contraceptivos disponibles para evitar embarazos no deseados y asesorar en relación a interacciones de los ARV con anticonceptivos (Tabla 13)^{139,147-150}.

Tabla 13. Interacciones de los ARV con anticonceptivos

	AZT	3TC/ FTC	ABC	TDF/ TAF	EFV	NVP	RPV	ETR	ATV/ r	ATV/ c	LPV/ r	DRV/ r	DRV/ c	MVC	RAL	DTG	EVG/ c	BIC
Desogestrel (COC)	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Drospeirona (COC)	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Etinilestradiol	↔	↔	↔	↔	↔↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↓	↔
Etonorgestrel (imp)	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Gestodeno (COC)	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Levonogestrel (COC)	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Medroxiprogesterona (dispositivo IM)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levonogestrel (emergencia)	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔
Noretisterona	↔	↔	↔	↔	↓	↓		↓	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
Norgestimato (COC)	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↔	↓	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↔

Abreviaturas: COC: contraceptivo combinado; imp: implantable; IM: intramuscular. ↔: sin modificación en niveles séricos; ↓: disminución de los niveles séricos del ARV; ↑: aumento en niveles séricos del ARV.

VIH y embarazo

Los signos y síntomas de la infección durante el embarazo serán variables en relación al tiempo de evolución de la infección y la enfermedad, así como el grado de inmunocompromiso. La mayoría de las mujeres con diagnóstico de infección por VIH son asintomáticas, por lo que resulta imprescindible la pesquisa serológica de rutina. Aun así, se ha relacionado la infección por VIH con riesgo aumentado de aborto, parto prematuro y bajo peso al nacer¹⁵¹.

Durante el embarazo se ofrecerá la prueba de ELISA para la detección de anticuerpos contra el VIH en la primera consulta y cada trimestre de embarazo, y también a la pareja sexual. En caso de documentarse una pareja serodiscordante, con una madre VIH negativa, es recomendado realizar tamizaje mensual y prueba rápida previo a la cesárea o parto. En las mujeres que llegan al parto sin control previo se debe realizar prueba rápida para VIH y tomar las conductas respectivas.

El momento previo a la entrega del resultado de un análisis de VIH es siempre una oportunidad de asesoramiento en estrategias de prevención de la infección por VIH y otras ITS, tanto para la mujer embarazada, como para su pareja sexual y sus hijos. Es importante repasar los motivos por los que se solicitan los estudios, explicar el rol de la pareja en el cuidado del embarazo, conductas sexuales responsables, y las consecuencias de las ITS adquiridas durante la gestación.

Los informes de los estudios confirmatorios no deben superar los siete días luego de la recolección de la muestra. Resulta fundamental articular con todos los sectores involucrados, principalmente con el laboratorio, para que esto pueda cumplirse.

Diagnóstico serológico de la infección por VIH

El diagnóstico se realiza por métodos basados en la detección de anticuerpos contra VIH-1 y VIH-2 en suero o plasma humano. Las técnicas para el tamizaje comprenden el ELISA de cuarta generación (que incluye la detección del antígeno p24), aglutinación de partículas y pruebas rápidas. Los resultados reactivos o dudosos obtenidos por las pruebas de tamizaje, deben ser confirmados por el Western blot (WB), el inmunoensayo en línea (LIA) y/o pruebas moleculares como la CV.

El resultado de las pruebas de cribado puede ser:

- *No reactivo*. En caso de sospechar de que la paciente se encuentra en un posible período de ventana (infección reciente), se debe extraer una segunda muestra tres a cuatro semanas después, preferiblemente utilizando un test de tercera o cuarta generación, o realizar una CV en casos de muy alta sospecha. En personas con serología para VIH negativa, se debe promover la vinculación

con equipos de prevención combinada, o realizar la evaluación potencial del riesgo de exposición para ofrecer estrategias preventivas.

- *Reactivo*. Lo que se debe corroborar con pruebas confirmatorias.

En la interpretación de las pruebas, es importante considerar situaciones en las que pueda presentarse una situación de seroconversión atípica, especialmente en personas que reciben profilaxis pre y post exposición o en coinfecciones. En casos específicos como el embarazo, la sospecha de primoinfección de VIH y enfermedad clínica vinculada a VIH (distinta a criptococosis diseminada o tuberculosis del SNC), o donde la demora del resultado puede ser mayor a una semana, se sugiere conversar y consensuar con la persona sobre el resultado preliminar, riesgos y beneficios del inicio del TARV mientras se espera el resultado definitivo.

Evaluación y monitoreo de la mujer embarazada con infección por VIH

Inicialmente se recomienda realizar recuento de CD4, CV, pruebas de resistencia, indagar por historia de TARV previa, tiempo de gestación, necesidad de tratamientos adicionales o de quimioprofilaxis, descartar otras ITS y completar esquemas de vacunación incompletos según calendario.

Una vez que se inicia el TARV, es importante efectuar seguimiento de la CV cada dos a cuatro semanas de iniciado o modificado el TARV. Una vez que se obtenga una CV indetectable, se puede repetir cada tres meses hasta el final del embarazo (preferiblemente con una última CV entre las 34 y 36 semanas de EG para definir la vía de parto).

Se sugiere el conteo de CD4 cada tres o seis meses en pacientes que se mantienen estables, con CV indetectable y buena adherencia a TARV en los últimos dos años. En aquellos pacientes donde no se logra una supresión viral a pesar del TARV y adherencia adecuados, se recomienda repetir el test de resistencia.

Es también importante contar con una ecografía obstétrica en el primer trimestre de embarazo, para tener una edad gestacional confiable que ayudará a programar posteriormente una cesárea electiva. El monitoreo de los efectos adversos de algunos medicamentos es igual importante durante el embarazo y el uso de TARV.

En aquellas pacientes en las que por su condición clínica requieran estudios por amniocentesis, se aconseja esperar a tener CV indetectable.

TARV durante el embarazo

El inicio precoz del TARV durante el embarazo y mantener una buena adherencia son fundamentales para lograr

una rápida supresión virológica y disminuir el riesgo de transmisión vertical. El control de la replicación viral durante el embarazo y parto, es el factor más importante para evitar la TMI^{152,153}. Existen factores que pueden incidir en el aumento de la TMI como lo son el tabaco, alcohol, sexo no protegido e ITS, además del recuento de linfocitos CD4, resistencia al TARV e infecciones oportunistas.

Los niveles de CV plasmática se correlacionan en forma directa con el riesgo de transmisión, y el mayor porcentaje ocurre en el parto o periparto. Las mujeres gestantes con CV entre 50 y 400 copias/mL cercanos al parto, tienen una mayor tasa de TMI que las que tienen CV indetectables (OR, 4.0; 95% IC, 1,9-8,2). La duración del TARV previo al parto es fundamental. Se ha demostrado que las mujeres que inician TARV preconcepcional presentan una tasa de TMI de 0,2%, las que inician en el primer trimestre 0,4%, en el segundo trimestre 0,9% y en el tercer trimestre 2,2%¹⁵⁴.

El TARV es la medida más efectiva para lograr la supresión viral, y está recomendado su uso en toda mujer gestante con infección por VIH, independientemente del recuento de CD4 o del valor de la CV^{136,155}.

Para la elección del TARV se deberán tener en cuenta factores relacionados al embarazo, las recomendaciones existentes en adultos, potenciales riesgos de toxicidad y teratogenicidad, o cambios farmacocinéticos que pueden observarse en el embarazo. Algunos factores individuales de la madre como lo son el TARV previo o patrones de resistencia, así como comorbilidades, adherencia y conveniencia deben también ser considerados.

Dolutegravir y embarazo

En mayo del 2018 el Estudio Tsepamo identificó una asociación entre el uso de dolutegravir (DTG) en el embarazo y defectos del tubo neural. Análisis posteriores con mayor número de pacientes, desestimaron esta asociación¹⁵⁶. El estudio DolPHIN 1 analizó las concentraciones de DTG, incluidos en leche materna y su impacto en la supresión viral, iniciando el TARV en el tercer trimestre de embarazo¹⁵⁷. La supresión viral alcanzada por el DTG, aún iniciado en tercer trimestre, fue dos veces mayor al compararse con efavirenz (EFV). No hubo diferencias significativas con respecto a la tasa de mortinatos, muerte neonatal, parto pretérmino o bajo peso al nacer¹⁵⁸.

El estudio IMPAACT 2010, donde se trataron mujeres que iniciaron TARV durante el embarazo, observó que la supresión virológica al momento del parto (CV < 200 copias/mL) fue significativamente mayor con el régimen conteniendo DTG vs. EFV (97,5 vs 91,0%, p= 0,005). Los efectos adversos durante el embarazo fueron menos frecuentes con DTG + FTC/TAF vs DTG + FTC/TDF y EFV/FTC/TDF (p < 0,05). Las muertes neonatales fueron significativamente menos frecuentes con esquema

de DTG + FTC/TAF vs. EFV/FTC/TDF (p = 0,019) y la ganancia de peso en la mujer embarazada fue mayor con DTG + FTC/TAF vs DTG + FTC/TDF (p = 0,011) y EFV/FTC/TDF (p < 0,001)¹⁵⁹.

El estudio DOLOMITE NEAT ID analizó datos de 138 embarazos por trimestre en mujeres que recibían tratamientos basados en DTG, y no se reportaron defectos del tubo neural, ni TMI¹⁶⁰. Trabajos preliminares demostraron ganancia de peso en mujeres gestantes, pero no fue mayor que la ganancia semanal recomendada por el Instituto de Medicina (IOM por sus siglas en inglés) para mujeres embarazadas^{161,162}.

Regímenes de TARV en el embarazo

Las combinaciones de ARV son preferidas durante el embarazo. Los datos de ensayos clínicos en adultos han demostrado eficacia y durabilidad con una toxicidad aceptable, de fácil adherencia y con datos farmacocinéticos en el embarazo que permitan guiar la dosificación¹⁶³. En las Tablas 14 y 15 se resumen los distintos escenarios posibles e indicaciones en mujeres embarazadas VIH positivos, según el consenso de la Sociedad Argentina de Infectología para el año 2021¹⁴⁸. Este consenso, en sintonía con OMS, DHHS y MSN Argentina, sugiere como esquema preferido la combinación de DTG con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (TDF/FTC, TDF/3TC, TAF/FTC). Este esquema tiene la ventaja de no demorar el inicio del tratamiento a la espera de la prueba de sensibilidad para HLA B5701 requerido para abacavir (ABV), y es de elección en mujeres con HBsAg positivo.

En cada consulta es importante investigar las posibles interacciones medicamentosas. Es necesario preguntar en forma directa sobre otros medicamentos que pudiera recibir la paciente, incluidos fármacos de venta libre o hierbas medicinales. La implementación de sistemas informáticos de registros de las prescripciones puede facilitar esta tarea, advirtiendo al médico tratante cuando se identifica una interacción medicamentosa con ARV¹⁶⁴.

Existen algunos ARV no recomendados durante el embarazo, como los son las formulaciones con cobicistat, que están desaconsejadas en el segundo y tercer trimestre y en las primeras semanas del puerperio, debido a la baja concentración del fármaco, y que además lleva a una baja concentración de DRV y elvitegravir (EVG) (estudio PANNA)¹⁶⁵. Con respecto a las formulaciones de cabotegravir/rilpivirina LA, luego de la interrupción de CAB LA al documentarse el embarazo, la disminución de las concentraciones en el embarazo estuvo dentro del rango esperado para mujeres no embarazadas y alcanzó una concentración prevista al momento del parto en dos terceras partes de las mujeres; no obstante, faltan datos para que pueda ser indicado en mujeres embarazadas¹⁴⁶.

Aunque no existen datos sobre el uso de regímenes ARV orales de dos fármacos durante el embarazo, se

Tabla 14. Escenarios posibles en mujeres embarazadas con infección por VIH

Escenario	Conducta por seguir
Mujer con infección por VIH en TARV que se embaraza	Continuar TARV si es bien tolerado y tiene adecuada respuesta (EXCEPTO aquellos que contienen Cobicistat) En pacientes con dos medicamentos para TARV, valorar beneficio de pasar a tres medicamentos En casos de viremia detectable, obtener prueba de resistencia Reforzar importancia de la adherencia a TARV
Mujeres embarazadas recibiendo TARV con CV detectable en el tercer trimestre	Obtener muestra para prueba de sensibilidad, incluyendo resistencia a inhibidores de integrasa. Valorar la adición de RAL o DTG como estrategia de intensificación al TARV en curso mientras se espera resultado de resistencia. Reforzar la importancia de la adherencia a TARV
Mujeres embarazadas sin TARV y menos de 32 semanas de gestación	Obtener prueba de resistencia. Iniciar TARV tan pronto como sea posible. En pacientes que tuvieron TARV y no lo están recibiendo, tener en cuenta la historia de tratamiento previo para el nuevo tratamiento
Mujeres embarazadas sin TARV y más de 32 semanas de gestación	Obtener prueba de resistencia. Iniciar TARV tan pronto como sea posible.
Mujeres embarazadas en trabajo de parto que no han recibido tratamiento con test rápido positivo al momento del parto	Iniciar AZT intravenoso

Tabla 15. TARV de inicio

	INTI	Tercer antiviral	Comentarios
Regímenes preferidos	TDF/FTC TDF/3TC TAF/FTC	DTG	TDF/FTC o TDF/3TC es la asociación de elección para el tratamiento de las mujeres embarazadas con HBsAg positivo
Regímenes alternativos	ABC/3TC	RAL DRV/r	ABC/2TC requieren la prueba de sensibilidad para HLA-B*5701 DRV se debe indicar a dosis de 600 mg/RTV 100 ml cada 12 horas. En pacientes que se embarazan recibiendo tratamiento con DRV 800 mg/RTV 100 mg y mantienen supresión virológica, no ameritan modificación de la dosis TAF ha mostrado similares perfiles de seguridad que TDF/FTC, pero podría asociarse a mayores incrementos de peso.

Abreviaturas: INTI: inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa; INNT: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa; IP: inhibidores de las proteasas; FTC: emtricitabina; ABV: abacavir; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; NVP: nevirapina; EFV: efavirenz; DRV/r: darunavir/ritonavir; ATV/r: atazanavir/r; DTG: dolutegravir; RAL: raltegravir.

sugiere que las personas gestantes que han mantenido la supresión viral con biterapia (por ejemplo: DTG y 3TC o DTG y RPV), puedan continuar con ese esquema y que se les brinde un control más frecuente de cada uno a dos meses durante el embarazo¹³⁴. Dicho control frecuente está también recomendado para aquellas personas que han logrado supresión virológica con medicamentos con datos insuficientes para su uso durante el embarazo (como bictegravir) y resultan embarazadas.

Terapia antirretroviral intraparto

Desde 1994, cuando se publicó el primer estudio que demostró que el uso AZT en mujeres embarazadas y RN (ACTG 076)¹⁶⁶ disminuían la TMI, se ha progresado mucho en el conocimiento de nuevos antirretrovirales

e intervenciones que han logrado mejorar los resultados iniciales.

Al día de hoy, la indicación de AZT intravenosa (IV) intraparto queda limitada a mujeres con CV detectable en el tercer trimestre. Esta modificación surge de un estudio que evaluó la tasa de TMI en una población de 11.538 partos donde en 95,2% se utilizó AZT IV. Las mujeres con una CV ≥ 1.000 copias/ml que no recibieron AZT tuvieron una TMI más alta comparada con el grupo de AZT (7,5 vs. 2,9%; $p=0,01$). Sin embargo, no hubo diferencia cuando el neonato recibió TARV posnatal intensificado. En el grupo de mujeres con CV <400 copias/mL, no hubo diferencia en la tasa de TMI entre ambos grupos (0 vs. 0,6%; $p=0,17$)¹⁶⁷.

La infusión del AZT debe comenzar al inicio del trabajo de parto o en caso de cesárea programada, dos

horas antes. La dosis recomendada es de 2 mg/kg (dosis de carga) en la primera hora, y luego 1 mg/kg hasta la ligadura de cordón.

Vía de resolución del parto

La decisión de la vía de finalización del embarazo requiere una evaluación individualizada por parte del equipo de salud, con asesoramiento y participación en la decisión de la mujer embarazada, además de disponer de una determinación de CV obtenida entre las semanas 34 y 36 de edad gestacional.

Los beneficios del parto por cesárea programada se han demostrado en pacientes con CV > 1.000 copias/mL, o en mujeres en las que no se conoce su CV en el tercer trimestre o en quienes se sospeche falta de adherencia al TARV¹³⁶. Pacientes con CV < 1.000 copias/mL cercano al momento del parto, la vía de parto queda limitada a la condición obstétrica de fondo. En caso de tener CV entre 50 y 1.000 copias/mL, se evaluará cada caso particular (Tabla 16)^{136,137,148}.

Se debe evitar la rotura artificial de membranas, la monitorización fetal por electrodos colocados sobre el cuero cabelludo del feto, el nacimiento con fórceps, vacuum o una episiotomía, a menos que exista un claro beneficio obstétrico.

Recién nacido hijo de madre con infección por VIH

En la atención del parto y la recepción del RN debe extremarse el uso de las técnicas de barrera habituales (guantes, cubrebocas o barbijo, bata o camisolín y lentes protectores) jerarquizando los procedimientos a realizarse, como lo son el baño meticuloso del RN para eliminar restos de sangre y secreciones maternas, evitar maniobras de aspiración y en caso de ser necesarias, no lacerar los tejidos, administrar en el posparto inmediato la vacuna contra VHB y en casos donde la madre es HBsAg positiva, evaluar la necesidad de inmunoglobulina específica. Es importante también el asesoramiento respecto a evitar la lactancia materna, e indicar fórmulas lácteas adecuadas para la edad. Finalmente, es importante iniciar con la profilaxis ARV dentro de las primeras seis horas de vida.

El riesgo de TMI va a depender de factores maternos como lo son el momento del diagnóstico en la madre, la CV al final del embarazo (34-36 semanas) y la adherencia que tuvo al TARV. El análisis de estos datos es clave para la toma de decisión como la vía de parto y la profilaxis del RN (Tabla 17)^{148,168}.

La dosificación del TARV en el recién nacido va a

Tabla 16. Recomendaciones para la vía de finalización del embarazo en mujeres embarazadas con infección por VIH

Carga viral (copias/mL)	AZT intraparto	Cesárea programada	Recomendaciones
< 50	No	No	Pacientes con CV a la semana 34//36, con adecuada adherencia a tratamiento que no hayan suspendido TARV. Parto vaginal si las condiciones obstétricas lo permiten.
> 50 a < 1.000	Sí	-	La finalización del embarazo va a depender del tiempo de exposición a TARV, el descenso de CV, adherencia al tratamiento y la decisión materna.
> 1.000	Sí	Sí	Se indica la cesárea a las 38 semanas y el uso de AZT intraparto.

Tabla 17. Recomendaciones de profilaxis ARV en recién nacido hijo de madre con infección por VIH

Categorías de riesgo	Escenario	Recomendaciones
Bajo	Madre con adecuada adherencia al TARV durante el embarazo, con CV menor a 50 copias/mL cercano al parto	Zidovudina por 4 semanas
Mediano	Madre que recibió TARV, pero no alcanzaron la CV menor a 50 copias/mL cercano al parto	Zidovudina por 6 semanas + nevirapina 3 dosis a los 0, 2, y 6 días de vida + lamivudina por 2 semanas
Alto	Madre sin TARV efectivo durante el embarazo. Madre con diagnóstico periparto de infección por VIH. Madre con infección aguda documentada en el embarazo o la lactancia.	Zidovudina por 6 semanas + lamivudina + raltegravir por 2-6 semanas O Zidovudina + lamivudina por 6 semanas + nevirapina por 4 semanas

depender de su edad gestacional, edad cronológica y peso al nacer. Los recién nacidos pretérmino que se encuentran en escenarios de alto riesgo de TMI, la administración de ARV se verá limitada por la edad gestacional, lo cual puede variar en relación a nueva evidencia disponible (Tabla 18).

Mujeres embarazadas con prueba rápida positiva al momento del parto

En aquellos casos en que la madre no ha tenido un control prenatal adecuado y se documenta una prueba positiva al momento del parto, se debe indicar AZT al RN hasta tener el resultado del test confirmatorio materno. En estos casos, se sugiere suspender la lactancia transitoriamente

Tabla 18. Tratamiento del recién nacido con alto riesgo de TMI del VIH

Edad gestacional	Profilaxis / TARV			
	< 32 sem	≥ 32 - < 34 sem	≥ 34 - < 37 sem	≥ 37 sem
Fármacos	AZT	AZT + 3TC	AZT+3TC+NVP	AZT+ 3TC+RAL

hasta descartar el diagnóstico materno. La profilaxis/tratamiento ARV del RN debe comenzar lo antes posible, idealmente dentro las seis horas del nacimiento. La dosis y el tiempo de tratamiento varían según la edad gestacional y peso (Tabla 19).

Tabla 19. Dosificación de TARV en el recién nacido según edad gestacional y peso

Medicamento	Edad gestacional / peso al nacer	Dosis	Duración
Zidovudina (AZT)	< 30 semanas	0-28d: 1.5 mg/kg/dosis cada 12h IV +28d: 2.3 mg/kg/dosis cada 12h IV	4-6 semanas
	30-35 semanas	0-28d: 2 mg/kg/dosis cada 12h VO +28d: 3 mg/kg/dosis cada 12h VO	
		0-14d: 1.5 mg/kg/dosis cada 12h IV +14d: 2.3 mg/kg/dosis cada 12h IV	
	+ 35 semanas	0-14d: 2 mg/kg/dosis cada 12h VO +14d: 3 mg/kg/dosis cada 12h VO 3 mg/kg/dosis cada 12h IV 4 mg/kg/dosis cada 12h VO	
Lamivudina (3TC)	+ 32 semanas	0-28d: 2 mg/kg/dosis cada 12h VO +28d: 4 mg/kg/dosis cada 12h VO	2-6 semanas
Nevirapina (NVP)	34-37 semanas	0-7d: 4 mg/kg/dosis cada 12h VO 7-28d: 6 mg/kg/dosis cada 12h VO +28d: 200 mg/m2/dosis cada 12h VO	4 semanas
	< 2 kg	8 mg (dosis total)	1 ^{ra} dosis: primeras 48h de vida
	> 2 kg	12 mg (dosis total)	2 ^{da} dosis: a las 48h de la 1 ^{ra} dosis 3 ^{ra} dosis: a las 96h de la 2 ^{da} dosis
Raltegravir (RAL)	2-3 kg	0-7d: 0.4 ml/dosis cada 24h VO 7-28d: 0.8 ml/dosis cada 12h VO	4-6 semanas
	3-4 kg	0-7d: 0.5 ml/dosis cada 24h VO 7-28d: 1 ml/dosis cada 12h VO +28d: 2.5 ml/dosis cada 12h VO	4-6 semanas
	4-5 kg	0-7d: 0.7 ml/dosis cada 24h VO 7-28d: 1.5 ml/dosis cada 12h VO +28d: 3 ml/dosis cada 12h VO	4-6 semanas
	6-8 kg	4 ml/dosis cada 12h VO	4-6 semanas

La presentación del jarabe de zidovudina, lamivudina y nevirapina es de 10 mg por ml. Si la madre recibió raltegravir en las 24 horas previas al parto, dar la dosis en el recién nacido hasta las 24-48 horas de vida. Para la preparación de raltegravir diluir 1 sobre (100 mg) en 10ml de agua destilada. Abreviaciones: d: días; h: horas; IV: intravenoso; VO: vía oral

Diagnóstico en el Recién Nacido

El diagnóstico de la infección en el RN se evalúa con métodos virológicos directos hasta los 18 meses de vida. Puede realizarse buscando ADN proviral (RPC-ADN cualitativa) o ARN plasmático (RPC-ARN cuantitativa), también llamada CV, de acuerdo a la disponibilidad en cada lugar. La sensibilidad de ambos métodos es equivalente a partir de las cuatro semanas de vida. Luego de los 18 meses de vida se pueden realizar estudios serológicos (ELISA de 4ª generación). La desaparición de los anticuerpos maternos en el RN expuesto no amamantado, pone fin al seguimiento descartando definitivamente la infección. Un estudio virológico positivo, debe ser confirmado con un segundo estudio antes de iniciar el TARV.

Seguimiento del lactante expuesto al VIH

Los neonatos expuestos intra-útero a TARV deben ser monitoreados con hemograma completo antes del alta y bilirrubinemia debiendo ser seguidos durante las primeras semanas de vida. En niños recibiendo profilaxis con AZT, se debe realizar hemograma a las dos y cuatro semanas de iniciado el tratamiento. Con un resultado de Hb < 8 mg/dL, neutrófilos totales < 750 mm³ y/o plaquetas < 50.000 mm³, se debe suspender el AZT.

La NVP puede provocar una elevación asintomática de las transaminasas. La hepatitis clínica es poco frecuente y no se ha reportado en niños que recibieron profilaxis con tres dosis de NVP durante la primera semana.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, en lactantes bajo de 18 meses de vida, se debe utilizar el ADN del VIH o ARN RPC para el diagnóstico. VIH ADN RPC es preferible para los niños que reciben profilaxis antirretroviral combinada. Los ensayos de anticuerpos contra el VIH se pueden utilizar a partir de los 18 meses de edad.

Los resultados de dichas pruebas pueden verse afectados por el TARV materno o por los ARV administrados al lactante como profilaxis o terapia presunta contra el VIH. El uso de pruebas de anticuerpos o antígeno/anticuerpos no está recomendado.

En lactantes y niños nacidos de madres con virus del subtipo B u O, se recomienda utilizar pruebas que detecten dichos virus en particular (por ejemplo, un NAT de ARN del VIH o una prueba de ADN/ARN total de doble objetivo).

Se recomienda realizar las pruebas diagnósticas para todos los lactantes con exposición perinatal al VIH a los 14-21 días de vida, uno a dos meses, y cuatro a seis meses. Para los recién nacidos con alto riesgo de infección perinatal, se recomienda agregar una prueba diagnóstica adicional al nacer, y asegurar que alguna de la serie sea realizada dos a seis semanas luego de suspender el TARV.

Para los lactantes con exposición perinatal al VIH

que son amamantados, se recomienda repetir las pruebas diagnósticas cada tres meses durante el tiempo que dure la lactancia materna, y realizar pruebas de diagnóstico virológico al nacer, a los 14-21 días, uno a dos meses y cuatro a seis meses de edad. Se debe realizar una prueba virológica adicional entre uno a dos meses y cuatro a seis meses si el intervalo entre las pruebas es mayor de tres meses. Después del cese de la lactancia materna, se deben realizar pruebas diagnósticas virológicas a las cuatro a seis semanas, tres y seis meses después del cese. Las pruebas virológicas positivas deben ser confirmadas mediante una segunda prueba virológica lo más rápidamente posible.

La exclusión definitiva de la infección por VIH en lactantes no amamantados se basa en:

dos o más pruebas virológicas negativas, con una prueba negativa obtenida después del mes de vida (dos a seis semanas después de la interrupción de la profilaxis ARV) y otra luego de los cuatro meses o dos pruebas negativas de anticuerpos contra el VIH de muestras separadas que se obtuvieron más allá de los seis meses de vida.

La evaluación diagnóstica en niños con posible exposición al VIH después del nacimiento (diagnóstico materno de VIH durante la lactancia, alimentación pre masticada, abuso sexual, productos sanguíneos contaminados, exposición percutánea) o sospecha clínica de infección, va a depender de la edad. Para los lactantes bajo 18 meses de edad, se recomiendan pruebas con ADN/ARN NAT del VIH, y en mayores, se pueden utilizar las pruebas de antígeno/anticuerpo. La confirmación diagnóstica se debe realizar con pruebas NAT del VIH.

Finalizada la profilaxis con ARV, se debe comenzar la profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) a razón de 5 -10 mg/kg/dosis de trimetoprim tres veces por semana. Se podrá suspender cuando se excluya la infección por VIH a través de los estudios virológicos negativos en el primer semestre de vida.

La madre infectada con VIH puede tener coinfección con otros patógenos y afecciones que pueden transmitirse de madre a hijo (como lo son citomegalovirus, herpes simplex, hepatitis B, hepatitis C, sífilis, toxoplasmosis o tuberculosis, entre otros), y se deben considerar en la evaluación de cada niño.

Lactancia

El TARV disminuye, pero no evita la transmisión del VIH a través de la leche materna. El VIH libre en la leche materna puede controlarse con TARV, pero el virus asociado a las células puede proporcionar un reservorio latente capaz de causar transmisión a través de la lactancia materna, incluso entre las mujeres con TARV y CV no detectables¹⁶⁹. Datos de países de bajos/

medianos recursos en mujeres en TARV muestran una transmisión vía lactancia materna de 1,08% (95%CI 0.32-1.85) a los seis meses, y 2,93% (95% CI 0.68-5.18) a los 12 meses¹⁷⁰.

Cuando están disponibles opciones asequibles, factibles, aceptables, sostenibles y seguras a la leche materna, se recomienda que las madres infectadas no lacten. Sin embargo, para un número significativo de pacientes infectadas en los países en desarrollo, evitar por completo la lactancia materna no es posible ni seguro. A estas madres se les aconseja practicar la lactancia materna exclusiva (dar al niño solamente leche materna y ningún alimento adicional, agua, ni otros líquidos). La administración de TARV a la madre o al niño durante la lactancia constituye una posible intervención para reducir el riesgo de transmisión del VIH al lactante¹⁷¹. Hasta hoy no hay consenso acerca de promover la lactancia materna en mujeres VIH positivas y se lo debe considerar en escenarios particulares.

Evitar por completo la lactancia materna es eficaz para prevenir la transmisión materno infantil del VIH, pero esta intervención puede traer una morbilidad significativa asociada. Si se decide iniciar la lactancia, se debe realizar dos intervenciones para prevenir la transmisión: lactancia materna exclusiva durante los primeros meses de vida y TARV en el lactante^{172,173}.

Un estudio publicado analizó el beneficio de la extensión de profilaxis con nevirapina de seis semanas a seis meses. Los resultados demostraron una disminución de la TMI en el grupo que recibió nevirapina por seis meses (1,1 vs 2,4%) cuando fue comparado con placebo, lo que equivale a una reducción de 54% en la transmisión ($p = 0,049$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en mortalidad¹⁷⁴.

En el estudio PROMISE, la CV no se asoció con la TMI durante la lactancia en el brazo de NVP. Sin embargo, en el grupo de mujeres que recibieron TARV, el aumento de la CV durante la lactancia se asoció con un riesgo aumentado. Estos datos enfatizan el importante papel de la supresión viral en las mujeres que amamantan, especialmente si el lactante no está recibiendo profilaxis. La profilaxis con NVP en el lactante debe ser considerada en situaciones donde se recibe lactancia de madres que no logran la supresión viral. En general, estos hallazgos del estudio PROMISE subrayan la importancia del asesoramiento sobre el riesgo de transmisión del VIH y la importancia de la adherencia materna al TARV para lograr y/o mantener una CV materna indetectable en la prevención de la transmisión del VIH durante la lactancia¹⁷⁵.

El estudio HPTN 046, analizó el beneficio de la extensión de profilaxis con nevirapina de seis semanas a seis meses o placebo; la transmisión a los 18 meses fue de 0,5% en madres con TARV en embarazo, de 1,9 a

3,5% en madres sin TARV y más de 350 CD4 y 8,9% en madres con menos de 350 CD4 sin TARV¹⁷⁴.

En muchos países, existen alternativas seguras y gratuitas para alimentar en forma artificial a los recién nacidos. En caso que una madre manifieste su deseo de amamantar debe brindarse soporte, asesoramiento y acompañamiento. Informar sobre aspectos que podrían contribuir con la transmisión: CV detectable, infección y/o inflamación mamaria, infección y/o inflamación de la boca o tubo digestivo del niño, y la lactancia mixta (fundamentalmente la incorporación de sólidos en lactantes de < 6 meses)^{176,177}.

Esquema de inmunizaciones en recién nacidos expuestos

Los niños infectados por el VIH, tienen mayor riesgo de presentar enfermedades infecciosas, muchas de ellas prevenibles, aún bajo TARV, por lo que se recomienda cumplir con el calendario de vacunación. Todas las vacunas inactivadas del calendario de vacunación para los niños, son seguras y están indicadas en todos los niños infectados por el VIH.

Los niños con porcentajes de CD4 < 15% o los adultos con < 200 céls./mm³ tienen una producción menor de anticuerpos post vacunación y de menor duración. Para mejorar la respuesta a las vacunas, se recomienda vacunar en etapas tempranas de la infección por VIH o luego de tres a seis meses de iniciado el TARV, cuando su capacidad de respuesta inmune ya es aceptable.

La vacuna BCG es una vacuna viva atenuada, y está contraindicada en pacientes con inmunosupresión. En este caso al tratarse de una vacuna compuesta por una bacteria viva, existe un riesgo potencial de diseminación. Se aconseja no aplicar al nacimiento a niños expuestos al VIH cuyas madres no cumplieron en forma completa el protocolo de prevención de la TMI o no lograron la supresión viral, o madre diagnosticada en el parto. La vacuna podrá diferirse hasta que se disponga de dos estudios virológicos negativos. En caso de alto riesgo de tuberculosis en el ámbito familiar se debe considerar el riesgo beneficio de la aplicación.

La OMS establece recomendaciones para regiones con alta prevalencia de tuberculosis y aconseja administrar la vacuna en neonatos expuestos al VIH con recuento de CD4 > 35% o 1.500 céls./mm³ (se sugiere utilizar el recuento absoluto de CD4 > 1.500 céls./mm³ ya que el RN puede tener leucopenia)¹⁷⁸.

En países donde la vacuna BCG es parte del esquema nacional de vacunación, se aconseja que los RN asintomáticos cuyas madres estuvieron bajo TARV durante el embarazo, y tuvieron CV indetectable, reciban la vacuna antes del alta.

Los niños con infección por VIH e inmunodeficiencia

grave no deben recibir vacunas a virus vivos, como la triple viral y la vacuna contra la varicela. Estas vacunas pueden administrarse si el porcentaje de linfocitos CD4 es $\geq 15\%$ en los niños de < 5 años, al menos durante seis meses. Si no se dispone del porcentaje, la vacunación puede basarse en el número de linfocitos CD4 en < 12 meses > 750 céls./mm³, > 500 céls./mm³ entre 1 y 5 años; y $\geq 15\%$ o ≥ 200 céls./mm³ en > 5 años.

Se recomienda revisar y optimizar el calendario de vacunación de todos los convivientes, incluyendo refuerzo anual de vacuna antigripal y vacunación contra SARS-CoV-2.

Conclusiones

Se han realizado grandes avances en la prevención de la TMI del VIH, desde el diagnóstico y seguimiento hasta la inclusión de tratamientos más simples y tolerables. A

pesar de esto, es necesario aunar esfuerzos para llegar a la mayor parte de las mujeres gestantes VIH positivas y que estas tengan la posibilidad de acceder a estrategias de prevención. Es necesario el desarrollo de formulaciones pediátricas más seguras y fáciles de administrar. La OMS recomendó una lista de prioridades en ARV pediátricos para los próximos tres a cinco años, que incluyen combinaciones de ARV fáciles de administrar.

Si bien la infección por VIH continúa siendo una epidemia concentrada en grupos vulnerables, datos recientes publicados son alentadores. En Argentina, ciudad autónoma de Buenos Aires, la tasa de transmisión vertical descendió de 8,3% en 2003 a 0,9% en 2020¹⁷⁹. En E.U.A., la tasa de transmisión perinatal del VIH disminuyó del 1,6% al 0,9% entre los años 2010 y 2019¹⁸⁰.

Queda por delante un largo camino por recorrer, donde el soporte, asesoramiento y acompañamiento resultan fundamentales si queremos poner fin a la epidemia de SIDA en la infancia y acabar con la desigualdad en la niñez.

Referencias bibliográficas

- 1.- Read JS, Duarte G, Hance LF, Pinto J, Gouvea MI, Cohen RA, et al. The NICHD International Site Development Initiative perinatal cohorts (2002-09). *Int J Epidemiol.* 2012;41(3):642-9. doi: 10.1093/ije/dyr024.
- 2.- OPS/OMS. ETMI plus. Marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/etmi-plus-marco-para-eliminacion-transmision-maternoinfantil-vih-sifilis-hepatitis>: Organizacion Panamericana de la Salud; 2017.
- 3.- Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, Ferrieri P, Zaleznik DF, Baker CJ. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(4): 498-503. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00977-7.
- 4.- Palacios-Saucedo GC, Hernandez-Hernandez TI, Rivera-Morales LG, Briones-Lara E, Caballero-Trejo A, Vazquez-Guillen JM, et al. Group B streptococcal perinatal infection: A Global, Latin American and Mexican Overview. *Gac Med Mex.* 2017; 153(3): 361-70. PMID: 28763075.
- 5.- Campo CH, Martinez MF, Otero JC, Rincon G. Vagino-rectal colonization prevalence by *Streptococcus agalactiae* and its susceptibility profile in pregnant women attending a third-level hospital. *Biomedica.* 2019; 39(4): 689-98. doi: 10.7705/biomedica.4514.
- 6.- Okumura M. Okumura, Maemi Casanas. Sepsis neonatal precoce em crianças nascidas em serviços de referência de alto e baixo risco de Ribeirão Preto-SP. <https://doi.org/10.11606/D.17.2021.tde-07022022-174934>.
- 7.- American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics.* 2019; 144(2). doi: 10.1542/peds.2019-1881.
- 8.- Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(12): 1057-64. doi: 10.1097/INF.0b013e318180b3b9.
- 9.- Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Clearly P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(11): 937-41. doi: 10.1097/INF.0b013e318223bad2.
- 10.- Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases NCFI, Respiratory Diseases CDC, Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010; 59(RR-10): 1-36 PMID: 21088663
- 11.- Nanduri SA, Petit S, Smelser C, Apostol M, Alden NB, Harrison LH, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance. *JAMA Pediatr.* 2019; 173(3): 224-33. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4826.
- 12.- American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. In: Kimberlin DWB, M. T.; Jackson, M. A.; Long, S. S.. 31st ed. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca IL. American Academy of Pediatrics; 2018, pages: 762-8.
- 13.- Albornoz Crespo G, Alda G, Vazquez L, Vain NE, Pedraza A. *Streptococcus agalactiae* late onset infection associated with human milk: three cases report]. *Arch Argent Pediatr.* 2022; 120(6): e264-e7. doi: 10.5546/aap.2022.e264.
- 14.- Russell NJ, Seale AC, O'Sullivan C, Le Doare K, Heath PT, Lawn JE, et al. Risk of early-onset neonatal group B streptococcal disease with maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(Suppl 2): S152-S159. doi: 10.1093/cid/cix655.
- 15.- Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics.* 1999; 103(6): e77. doi: 10.1542/peds.103.6.e77.
- 16.- Dhudasia MB, Flannery DD, Pfeifer MR, Puopolo KM. Updated guidance: prevention and management of perinatal group B streptococcus infection. *Neoreviews.* 2021; 22(3): e177-e88. doi: 10.1542/neo.22-3-e177.
- 17.- Prevention of group B streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(2): e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668.
- 18.- Persson K, Bjerre B, Elfstrom L, Polberger S, Forsgren A. Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization. *Scand J Infect Dis.* 1986; 18(6):

- 525-31 doi: 10.3109/00365548609021657.
- 19.- Couturier BA, Weight T, Elmer H, Schlaberg R. Antepartum screening for group B streptococcus by three FDA-cleared molecular tests and effect of shortened enrichment culture on molecular detection rates. *J Clin Microbiol.* 2014; 52(9): 3429-32. doi: 10.1128/JCM.01081-14.
 - 20.- Daniels J, Gray J, Pattison H, Roberts T, Edwards E, Milner P, et al. Rapid testing for group B streptococcus during labour: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2009; 13(42): 1-154, iii-iv. doi: 10.3310/hta13420.
 - 21.- Baecher L, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B streptococcus colonization at delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 101(2): 125-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2007.10.012.
 - 22.- Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2 Pt 1): 259-64. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817f5cb9.
 - 23.- Cheng PJ, Chueh HY, Liu CM, Hsu JJ, Hsieh TT, Soong YK. Risk factors for recurrence of group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(3): 704-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e318163cd6b.
 - 24.- Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission. *J Infect Dis.* 1983; 148(5): 810-6. doi: 10.1093/infdis/148.5.810.
 - 25.- Barber EL, Zhao G, Buhimschi IA, Illuzzi JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2 Pt 1): 265-70. doi: 10.1097/AOG.0b013e31817d0246.
 - 26.- Illuzzi JL, Bracken MB. Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2006; 108(5): 1254-65. doi: 10.1097/01.AOG.0000241539.86451.11.
 - 27.- Hooven TA, Randis TM, Polin RA. What's the harm? Risks and benefits of evolving rule-out sepsis practices. *J Perinatol.* 2018; 38(6): 614-22. doi: 10.1038/s41372-018-0081-3.
 - 28.- Hashavya S, Benenson S, Ergaz-Shaltiel Z, Bar-Oz B, Averbuch D, Eventov-Friedman S. The use of blood counts and blood cultures to screen neonates born to partially treated group B streptococcus-carrier mothers for early-onset sepsis: is it justified? *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(10): 840-3. doi: 10.1097/INF.0b013e3182223586.
 - 29.- Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK, Jr., Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(8): 799-802. doi: 10.1097/INF.0b013e318256905c.
 - 30.- Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J.* 2003; 22(5): 430-4. doi: 10.1097/01.inf.0000068206.11303.dd.
 - 31.- Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, Turk BJ, Kuzniewicz MW, Walsh EM, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns \geq 34 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2014; 133(1): 30-6. doi: 10.1542/peds.2013-1689.
 - 32.- American Academy of Pediatrics. Group B Streptococcus. In Kimberlin DW, M. T., Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021. Report of the Committee on Infectious Diseases, Itasca Il. American Academy of Pediatrics; 2021. Pages: 707-14.*
 - 33.- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010; 126(3): 443-56. doi: 10.1542/peds.2009-2959.
 - 34.- Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics.* 2011; 128(5): e1155-63. doi: 10.1542/peds.2010-3464.
 - 35.- Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A Quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(4): 365-71. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.4678.
 - 36.- Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, Patianna V, Bacchi Reggiani ML, Ferrari F, et al. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates \geq 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(10): 1123-7. doi: 10.3109/14767058.2014.946499.
 - 37.- Joshi NS, Gupta A, Allan JM, Cohen RS, Aby JL, Kim JL, et al. Management of chorioamnionitis-exposed infants in the newborn nursery using a clinical examination-based approach. *Hosp Pediatr.* 2019; 9(4): 227-33. doi: 10.1542/hpeds.2018-0201.
 - 38.- Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, Committee on Fetus and Newborn, Committee On Infectious D. Management of neonates born at \leq 34 6/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics.* 2018; 142(6). doi: 10.1542/peds.2018-2896.
 - 39.- Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, Cotten CM, Stoll BJ, Sanchez PJ, et al. Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis. *Pediatrics.* 2017; 140(5). doi: 10.1542/peds.2017-0925.
 - 40.- Buurman ET, Timofeyeva Y, Gu J, Kim JH, Kodali S, Liu Y, et al. A novel hexavalent capsular polysaccharide conjugate vaccine (gbs6) for the prevention of neonatal group B streptococcal infections by maternal immunization. *J Infect Dis.* 2019; 220(1): 105-15. doi: 10.1093/infdis/jiz062.
 - 41.- Overturf GD, Horowitz M, Wilkins J, Leedom J, Steinberg E. Bactericidal studies of penicillin-gentamicin combinations against group B streptococci. *J Antibiot (Tokyo).* 1977; 30(6): 513-8. doi: 10.7164/antibiotics.30.513.
 - 42.- Kobayashi M, Schrag SJ, Alderson MR, Madhi SA, Baker CJ, Sobanjo-Ter Meulen A, et al. WHO consultation on group B streptococcus vaccine development: Report from a meeting held on 27-28 April 2016. *Vaccine.* 2019; 37(50): 7307-14. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.12.029.
 - 43.- Zhang Y, Liang S, Zhang S, Zhang S, Yu Y, Yao H, et al. Development and evaluation of a multi-epitope subunit vaccine against group B streptococcus infection. *Emerg Microbes Infect.* 2022; 11(1): 2371-82. doi: 10.1080/22221751.2022.2122585.
 - 44.- Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2020; 33(2). doi: 10.1128/CMR.00046-19.
 45. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565452017>
 - 46.- Castro-Arroyave DM, Martinez-Gallego JA, Montoya-Guzman M, Silva G, Rojas Arbelaez CA. Hepatitis B in indigenous people in Latin America: a literature review. *Rev Panam Salud Publica.* 2022; 46: e22. doi: 10.26633/RPSP.2022.22.
 47. World Health Organization. World Health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565264>
 - 48.- Zoulim F, Durantel D. Antiviral therapies and prospects for a cure of chronic hepatitis B. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(4). doi: 10.1101/cshperspect.a021501.
 - 49.- Rybicka M, Bielawski KP. Recent advances in understanding, diagnosing, and treating hepatitis B virus infection. *Microorganisms.* 2020; 8(9). doi: 10.3390/microorganisms8091416.
 - 50.- Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis

- B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep.* 2005; 54(RR-16): 1-31. PMID: 16371945.
- 51.- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021: towards ending viral hepatitis Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>.
- 52.- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N Engl J Med.* 2004; 350(11): 1118-29. doi: 10.1056/NEJMra031087.
- 53.- World Health Organization. Hepatitis B Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- 54.- Sirilert S, Tongsong T. Hepatitis B virus infection in pregnancy: immunological response, natural course and pregnancy outcomes. *J Clin Med.* 2021; 10(13). doi: 10.3390/jcm10132926.
- 55.- Organizacion Panamerica de la Salud. Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34117>.
- 56.- Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol.* 2002; 67(1): 20-6. doi: 10.1002/jmv.2187.
- 57.- Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl).* 2002; 115(10):1510-2. PMID: 12490098.
- 58.- Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, Taylor PE, Vyas GN, Nair PV, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA.* 1985; 253(12): 1740-5. PMID: 3974052.
- 59.- Chen HL, Lin LH, Hu FC, Lee JT, Lin WT, Yang YJ, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology.* 2012; 142(4): 773-81 e2. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.035.
- 60.- Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* 2012; 19(2): e18-25. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x.
- 61.- Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr.* 2007; 166(8): 813-8. doi: 10.1007/s00431-006-0327-5.
- 62.- Society for Maternal-Fetal M, Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1): 6-14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100.
- 63.- Force USPST. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009; 150(12): 869-73, W154. doi: 10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00011.
- 64.- No authors listed. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: recommendation statement. *Am Fam Physician.* 2020; 101(2): 112-4. PMID: 31939639.
- 65.- Abara WE, Qaseem A, Schillie S, McMahon BJ, Harris AM, High Value Care Task Force of the American College of P, et al. Hepatitis B vaccination, screening, and linkage to care: best practice advice from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2017; 167(11): 794-804. doi: 10.7326/M17-1106.
- 66.- Bzowej NH. Optimal management of the hepatitis B patient who desires pregnancy or is pregnant. *Curr Hepat Rep.* 2012; 11(2): 82-9. doi: 10.1007/s11901-012-0130-x.
- 67.- Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med.* 2016; 374(24): 2324-34. doi: 10.1056/NEJMoa1508660.
- 68.- Zeng QL, Yu ZJ, Ji F, Li GM, Zhang GF, Xu JH, et al. Tenofovir alafenamide to prevent perinatal hepatitis B transmission: a multicenter, prospective, observational study. *Clin Infect Dis.* 2021; 73(9): e3324-e32. doi: 10.1093/cid/ciaa1939.
- 69.- Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, et al. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(6): 996-1003. doi: 10.1093/cid/civ437.
- 70.- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017; 67(2): 370-98. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- 71.- Chinese Society of Infectious Diseases CMA, Chinese Society of Hepatology CMA. The guidelines of prevention and treatment for chronic hepatitis B (2019 version). *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2019; 27(12): 938-61. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.12.007.
- 72.- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016; 63(1): 261-83. doi: 10.1002/hep.28156.
- 73.- World Health Organization. 2020 Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-000270-8>.
- 74.- Sabeena S, Ravishankar N. Horizontal modes of transmission of hepatitis B virus (HBV): a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health.* 2022; 51(10): 2181-93. doi: 10.18502/ijph.v51i10.10977.
- 75.- Centers for Disease Control and Prevention; 2006. Appendix A. Immunization management issues Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5516a2.htm>.
- 76.- Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Sexual transmission and viral hepatitis. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/populations/stds.htm>.
- 77.- Gupta I, Ratho RK. Immunogenicity and safety of two schedules of hepatitis B vaccination during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003; 29(2): 84-6. doi: 10.1046/j.1341-8076.2002.00076.x.
- 78.- Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 2018; 67(1): 1-31. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1.
- 79.- Centers for Disease Control and Prevention. Postvaccination serologic testing results for infants aged ≤ 24 months exposed to hepatitis B virus at birth: United States, 2008-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61: 768-71. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6138a4.htm>
- 80.- American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In Kimberlin DW, M. T., Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021. Report of the Committee on Infectious Diseases*, Itasca Il. American Academy of Pediatrics; 2021. page 381-398
- 81.- Waitt C, Olagunju A, Nakalema S, Kyohaire I, Owen A, Lamorde M, et al. Plasma and breast milk pharmacokinetics of emtricitabine, tenofovir and lamivudine using dried blood and breast milk spots in nursing African mother-infant pairs. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(4): 1013-9. doi: 10.1093/jac/dkx507.
- 82.- Read JS, Schleiss MR. Congenital and perinatal infections. Oxford: Oxford University Press; 2018. ISBN: 9780190604813.
- 83.- Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas) Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guias-para-la-atencion-al>

- paciente-infectado-con-trypanosoma-cruzi-enfermedad-de-chagas: Ministerio de Salud Argentina; 2018
- 84.- Moscatelli G, Moroni S. Enfermedad de Chagas en Pediatría. *Rev Hosp Niños (B Aires)*. 2022; 64(286): 135-44. http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2022/12/Numero-286_3_Enfermedad-de-Chagas-en-Pediatria.pdf
 - 85.- Organización Mundial de la Salud. Chagas Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es>:
 - 86.- Altcheh JM, Freilij H, SpringerLink. Chagas Disease : a clinical approach. 1st 2019. ed. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2019. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-00054-7>
 - 87.- Moscatelli G, Garcia Bournissen F, Freilij H, Berenstein A, Tarlovsky A, Moroni S, et al. Impact of migration on the occurrence of new cases of Chagas disease in Buenos Aires city, Argentina. *J Infect Dev Ctries*. 2013; 7(8): 635-7. doi: 10.3855/jidc.2930.
 - 88.- Moscatelli G, Berenstein A, Tarlovsky A, Siniawski S, Biancardi M, Ballering G, et al. Urban Chagas disease in children and women in primary care centres in Buenos Aires, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015; 110(5): 644-8. doi: 10.1590/0074-02760150107.
 - 89.- Organización Panamericana de la Salud; 2010. Hoja Informativa: Iniciativa EMCTCT PLUS 2011-2021. Esfuerzos para la eliminación de la enfermedad de Chagas congénita en países seleccionados de la Región de las Américas Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/hoja-informativa-iniciativa-emptct-plus-2011-2021-esfuerzos-para-eliminacion-enfermedad>.
 - 90.- Altcheh J, Biancardi M, Lapena A, Ballering G, Freilij H. Congenital Chagas disease: experience in the Hospital de Niños, Ricardo Gutierrez, Buenos Aires, Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005; 38 Suppl 2: 41-5. PMID: 16482812.
 - 91.- Organización Panamericana de la Salud; 2018. Nuevas generaciones sin la infección por el VIH, la sífilis, la hepatitis B y la enfermedad de Chagas en las Américas 2018. ETMI Plus Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50993>.
 - 92.- Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Ballering G, Bisio M, Freilij H, et al. Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015; 110(4): 507-9. doi: 10.1590/0074-02760140347.
 - 93.- Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, Codebo MO, Denner S, Heredia C, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(11): e3312. doi: 10.1371/journal.pntd.0003312.
 - 94.- Falk N, Berenstein AJ, Moscatelli G, Moroni S, Gonzalez N, Ballering G, et al. Effectiveness of nifurtimox in the treatment of Chagas disease: a long-term retrospective cohort study in children and adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66(5): e0202121. doi: 10.1128/aac.02021-21.
 - 95.- Lascano MF, Altcheh A, J. Tratamiento de la enfermedad de Chagas en pediatría. *Rev Hosp Niños (B Aires)*. 2022; 64(286): 160-78. http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2022/12/Numero-286_5_Tratamiento-de-la-Enfermedad-de-Chagas.pdf
 - 96.- Freilij H, Altcheh J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis*. 1995; 21(3): 551-5. doi: 10.1093/clinids/21.3.551.
 - 97.- Feilij H, Muller L, Gonzalez Cappa SM. Direct micro method for diagnosis of acute and congenital Chagas' disease. *J Clin Microbiol*. 1983; 18(2): 327-30. doi: 10.1128/jcm.18.2.327-330.1983.
 - 98.- Moscatelli G, Moroni S, Garcia Bournissen F, Gonzalez N, Ballering G, Schijman A, et al. Longitudinal follow up of serological response in children treated for Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019; 13(8): e0007668. doi: 10.1371/journal.pntd.0007668.
 - 99.- Bisio MMC, Rivero R, Gonzalez N, Ballering G, D'Amico I, Kessler C, et al. Diagnostic accuracy of two molecular tools for diagnosis of congenital Chagas disease. *Mol Diagn Ther*. 2021; 25(6): 791-801. doi: 10.1007/s40291-021-00553-3.
 - 100.- Schijman AG, Altcheh J, Burgos JM, Biancardi M, Bisio M, Levin MJ, et al. Aetiological treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and monitored by the polymerase chain reaction. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52(3): 441-9. doi: 10.1093/jac/dkg338.
 - 101.- Altcheh JM, G.; Mastrantonio, G. Drugs for half the world: pediatric clinical pharmacology population pharmacokinetics study of benznidazole in children with Chagas disease. 16th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology; Copenhagen, Denmark 2010. p. 162-692.
 - 102.- Altcheh J, Moscatelli G, Mastrantonio G, Moroni S, Giglio N, Marson ME, et al. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(5): e2907. doi: 10.1371/journal.pntd.0002907.
 - 103.- Altcheh J, Castro L, Dib JC, Grossmann U, Huang E, Moscatelli G, et al. Prospective, historically controlled study to evaluate the efficacy and safety of a new paediatric formulation of nifurtimox in children aged 0 to 17 years with Chagas disease one year after treatment (CHICO). *PLoS Negl Trop Dis*. 2021; 15(1): e0008912. doi: 10.1371/journal.pntd.0008912.
 - 104.- Altcheh J, Moscatelli G, Moroni S, Garcia-Bournissen F, Freilij H. Adverse events after the use of benznidazole in infants and children with Chagas disease. *Pediatrics*. 2011; 127(1): e212-8. doi: 10.1542/peds.2010-1172.
 - 105.- Berenstein AJ, Falk N, Moscatelli G, Moroni S, Gonzalez N, Garcia-Bournissen F, et al. Adverse events associated with nifurtimox treatment for Chagas disease in children and adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65(2). doi: 10.1128/AAC.01135-20.
 - 106.- Gonzalez NL, Moscatelli G, Moroni S, Ballering G, Jurado L, Falk N, et al. Long-term cardiologic outcomes in children after early treatment for Chagas disease, an observational study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022; 16(12): e0010968. doi: 10.1371/journal.pntd.0010968.
 - 107.- Organización Panamericana de la Salud; 2009. Iniciativa regional para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y el Caribe: documento conceptual Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49406>:
 - 108.- Organización Panamericana de la Salud; 2022. Epidemiological review of syphilis in the Americas, December 2021 Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56085>:
 - 109.- ONUSIDA; 2020. Avanzando hacia las metas 2020: Progreso en América Latina y el Caribe Disponible en: <http://onusidalac.org/1/images/advancing-towards-2020esp-032020.pdf>:
 - 110.- UNAIDS; 2023. Indicators and questions for monitoring progress on the 2021 Political Declaration on HIV and AIDS - Global AIDS Monitoring 2023 Disponible en: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/global-aids-monitoring-guidelines>:
 - 111.- AIDS Study Group, National Aids P, SEIMC STISgot, Spanish Group for the Investigation of Sexual Transmission Diseases of the Spanish Academy of Dermatology, Venerology, Spanish Society for Pediatric I. Consensus document on the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases in adults, children and adolescents. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018; 36(9): 576-85. doi: 10.1016/j.eimc.2017.06.004.
 - 112.- Ortiz-Lopez N, Diez M, Diaz O, Simon F, Diaz A. Epidemiological surveillance of congenital syphilis in Spain, 2000-2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(9): 988-90. doi: 10.1097/INF.0b013e31825d3152.
 - 113.- Cantey JB, Shane A. Perinatal and neonatal infections, an issue of clinics in perinatology. 1st edition ed: Elsevier; 2021.

- Hardback ISBN: 9780323757058. eBook ISBN: 9780323757065.
- 114.- American Academy of Pediatrics. Syphilis. In Kimberlin DWB, E. D.; Brady, M. T.; Lynfield, R.; Sawyer, M. H. eds. Red Book: 2021-2024. Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL. American Academy of Pediatrics; 2021, pages: 729-43.
 - 115.- Arando Lasagabaster M, Otero Guerra L. Syphilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019; 37(6): 398-404. doi: 10.1016/j.eimc.2018.12.009.
 - 116.- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021; 70(4): 1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
 - 117.- Ortiz DA, Shukla MR, Loeffelholz MJ. The traditional or reverse algorithm for diagnosis of syphilis: pros and cons. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(Suppl 1): S43-S51. doi: 10.1093/cid/ciaa307.
 - 118.- Organización Mundial de la Salud; 2019. Guía de la OMS sobre detección y tratamiento de la sífilis en embarazadas Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51791>.
 - 119.- Organización Mundial de la Salud; 2016. WHO guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis) Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf>.
 - 120.- Cohen SE, Klausner JD, Engelman J, Philip S. Syphilis in the modern era: an update for physicians. *Infect Dis Clin North Am*. 2013; 27(4): 705-22. doi: 10.1016/j.idc.2013.08.005.
 - 121.- Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, et al. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016; 27(6): 421-46. doi: 10.1177/0956462415624059.
 - 122.- Briggs GG, Freeman RK, Tower CV, et al. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Twelfth edition. ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins (LWW). ISBN: 978-1-97-516237-5.
 - 123.- Walker GJ. Antibiotics for syphilis diagnosed during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; 2001(3): CD001143. doi: 10.1002/14651858.CD001143.
 - 124.- Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao K. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex Transm Dis*. 2005; 32(8): 495-8. doi: 10.1097/01.olq.0000170443.70739.cd.
 - 125.- Carley S. ABC of sexually transmitted infections. *Emerg Med J*. 2006; 23(12): 959. doi: 10.1136/emj.2006.038463.
 - 126.- Organización Panamericana de la Salud; 2022. Orientaciones mundiales sobre los criterios y procesos para la validación de la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH, la sífilis y el virus de la hepatitis B Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56219>.
 - 127.- Dalle J, Ramos MC, Jimenez MF, Escobar FG, Antonello VS. Oral desensitization to penicillin for the treatment of pregnant women with syphilis: a successful program. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2018; 40(1): 43-6. doi: 10.1055/s-0037-1606274.
 - 128.- Wendel GD, Jr., Stark BJ, Jamison RB, Molina RD, Sullivan TJ. Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy. *N Engl J Med*. 1985; 312(19): 1229-32. doi: 10.1056/NEJM198505093121905.
 - 129.- UNAIDS. Miles to go, closing gaps, breaking barriers, righting injustice, Global AIDS update 2018. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/miles-to-go_en.pdf.
 - 130.- ONUSIDA; 2021. Estimaciones epidemiológicas de ONUSIDA, 2021 Disponible en: <https://aidsinfo.unaids.org/>; ONUSIDA; 2021.
 - 131.- ONUSIDA; 2021. Hoja Informativa 2021: Estadísticas mundiales sobre el VIH Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf.
 - 132.- ONUSIDA; 2019. Estimaciones de Spectrum para 2019 y ONUSIDA/OMS. Respuestas de los países al mecanismo de Monitoreo Mundial del Sida Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&slug=situacion-de-la-epidemia-de-la-infeccion-por-el-vih-y-respuesta-america-latina-y-el-caribe-2019&Itemid=270&lang=es.
 - 133.- Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7): CD003510. doi: 10.1002/14651858.CD003510.pub3.
 - 134.- Department of Health and Human Services USA; 2018. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in transmission in the United States Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/PerinatalGL003553.pdf>.
 - 135.- Hurst SA, Appelgren KE, Kourtis AP. Prevention of mother-to-child transmission of HIV type 1: the role of neonatal and infant prophylaxis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13(2): 169-81. doi: 10.1586/14787210.2015.999667.
 - 136.- Recommendations for the use of antiretroviral drugs during pregnancy and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/recommendations-arv-drugs-pregnancy-overview>; HIV.gov; 2023.
 - 137.- Documento de Consenso de GESIDA/ Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/05/GuiaGeSIDA_Plan_Nacional_Sobre_ElSida_RespectoAl_Tratamiento_Antirretroviral_En_Adultos_Infectados_PorElVirusDeLaInmunodeficiencia_Humana_Actualizacion_Enero2022.pdf; GESIDA; 2022.
 - 138.- World Health Organization. 2021. Safeguarding the future: giving priority to the needs of adolescent and young mothers living with HIV Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039896>.
 - 139.- Iyun V, Brittain K, Phillips TK, le Roux S, McIntyre JA, Zerbe A, et al. Prevalence and determinants of unplanned pregnancy in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Cape Town, South Africa: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018; 8(4): e019979. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019979.
 - 140.- Organización Mundial de la Salud; 2017. Preventing HIV during pregnancy and breastfeeding in the context of PrEP Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2017.09>.
 - 141.- Joseph Davey DL, Pintye J, Baeten JM, Aldrovandi G, Baggaley R, Bekker LG, et al. Emerging evidence from a systematic review of safety of pre-exposure prophylaxis for pregnant and postpartum women: where are we now and where are we heading? *J Int AIDS Soc*. 2020; 23(1): e25426. doi: 10.1002/jia2.25426.
 - 142.- Pyra M, Anderson PL, Hendrix CW, Heffron R, Mugwanya K, Haberer JE, et al. Tenofovir and tenofovir-diphosphate concentrations during pregnancy among HIV-uninfected women using oral preexposure prophylaxis. *AIDS*. 2018; 32(13): 1891-8. doi: 10.1097/QAD.0000000000001922.
 - 143.- Centers for Disease Control and Prevention. 2021. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States - 2021 Update Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>.
 - 144.- Mofenson LM, Baggaley RC, Mameletzis I. Tenofovir disoproxil fumarate safety for women and their infants during pregnancy and breastfeeding. *AIDS*. 2017; 31(2): 213-32. doi: 10.1097/QAD.0000000000001313.
 - 145.- Baeten JM, Palanee-Phillips T, Mgodini NM, Mayo AJ, Szyldo DW, Ramjee G, et al. Safety, uptake, and use of a dapivirine vaginal ring for HIV-1 prevention in African women (HOPE): an open-label, extension study. *Lancet HIV*.

- 2021; 8(2): e87-e95. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30304-0.
- 146.- Patel P, Ford SL, Baker M, Meyer C, Garside L, D'Amico R, et al. Pregnancy outcomes and pharmacokinetics in pregnant women living with HIV exposed to long-acting cabotegravir and rilpivirine in clinical trials. *HIV Med.* 2023; 24(5): 568-79. doi: 10.1111/hiv.13439.
- 147.- Cordova E, Porteiro N, Loiza E, Mingrone H. Prevalence of potential drug-drug interactions involving antiretroviral drugs in Buenos Aires, Argentina. *Rev Chilena Infectol.* 2016; 33(Suppl 1): 54-9. doi: 10.4067/S0716-10182016000700006.
- 148.- Sociedad Argentina de Infectología; 2019. VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2018 - 2019 Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/771-vii-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral-2018-2019>.
- 149.- Universidad de Liverpool; 2023. HIV drug interaction Disponible en: <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- 150.- Hospital Universitat de Barcelona, 2023. Interacciones VIH Disponible en: <http://www.interaccionesvih.com>.
- 151.- Wedi CO, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2016; 3(1): e33-48. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00207-6.
- 152.- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002; 29(5): 484-94. doi: 10.1097/00126334-200204150-00009.
- 153.- Tariq S, Townsend CL, Cortina-Borja M, Duong T, Elford J, Thorne C, et al. Use of zidovudine-sparing HAART in pregnant HIV-infected women in Europe: 2000-2009. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011; 57(4): 326-33. doi: 10.1097/QAI.0b013e31821d34d0.
- 154.- Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(11): 1715-25. doi: 10.1093/cid/civ578.
- 155.- Sibiude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Hocin A, Dollfus C, Faye A, et al. Update of perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission in France: zero transmission for 5482 mothers on continuous antiretroviral therapy from conception and with undetectable viral load at delivery. *Clin Infect Dis.* 2023; 76(3): e590-e8. doi: 10.1093/cid/ciac703.
- 156.- Zash R, Holmes L, Diseko M, Jacobson DL, Brummel S, Mayondi G, et al. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. *N Engl J Med.* 2019; 381(9): 827-40. doi: 10.1056/NEJMoa1905230.
- 157.- Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, Singh Y, Kintu K, Simmons B, et al. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: a randomised trial (DolPHIN-1 study). *PLoS Med.* 2019; 16(9): e1002895. doi: 10.1371/journal.pmed.1002895.
- 158.- Kintu K, Malaba TR, Nakibuka J, Papamichael C, Colbers A, Byrne K, et al. Dolutegravir versus efavirenz in women starting HIV therapy in late pregnancy (DolPHIN-2): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet HIV.* 2020; 7(5): e332-e9. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30050-3.
- 159.- Lockman S, Brummel SS, Ziemba L, Stranix-Chibanda L, McCarthy K, Coletti A, et al. Efficacy and safety of dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate or tenofovir disoproxil fumarate, and efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate HIV antiretroviral therapy regimens started in pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10281): 1276-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00314-7.
- 160.- Kowalska JDA S, Assoumou L, Pozniak A, Rybak T, De Wit S, Milinkovic A, et al. A multicentre observational study to determine the safety and effectiveness of dolutegravir (DTG) use during pregnancy: Data from DOLOMITE-NEAT ID Network study. 24th Intl AIDS Conference; Montreal 2022.
- 161.- Gilmore LA, Redman LM. Weight gain in pregnancy and application of the 2009 IOM guidelines: toward a uniform approach. *Obesity (Silver Spring).* 2015; 23(3): 507-11. doi: 10.1002/oby.20951.
- 162.- Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med.* 2019; 381(9): 803-15. doi: 10.1056/NEJMoa1902824.
- 163.- Sociedad Argentina de Infectología. Actualización 2021 del VII Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/publicaciones/item/1512-actualizacion-2021-del-vii-consenso-argentino-de-terapia-antirretroviral>.
- 164.- Seden K, Back D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64(1): 5-8. doi: 10.1093/jac/dkp152.
- 165.- Bukkems V, Necsoi C, Tenorio CH, Garcia C, Rockstroh J, Schwarze-Zander C, et al. Clinically significant lower elvitegravir exposure during the third trimester of pregnant patients living with human immunodeficiency virus: data from the pharmacokinetics of ANtiretroviral agents in HIV-infected pregnant women (PANNA) Network. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(10): e714-e7. doi: 10.1093/cid/ciaa488.
- 166.- 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. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 331(18): 1173-80. doi: 10.1056/NEJM199411033311801.
- 167.- Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child HIV-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis.* 2013; 57(6): 903-14. doi: 10.1093/cid/cit374.
- 168.- Aulicino PC, Zapiola I, Kademian S, Valle MM, Fernandez Giuliano S, Toro R, et al. Pre-treatment drug resistance and HIV-1 subtypes in infants from Argentina with and without exposure to antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(3): 722-30. doi: 10.1093/jac/dky486.
- 169.- Waitt C, Low N, Van de Perre P, Lyons F, Loutfy M, Aebi-Popp K. Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings. *Lancet HIV.* 2018; 5(9): e531-e6. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30098-5.
- 170.- Bispo S, Chikhungu L, Rollins N, Siegfried N, Newell ML. Postnatal HIV transmission in breastfed infants of HIV-infected women on ART: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2017; 20(1): 21251. doi: 10.7448/IAS.20.1.21251.
- 171.- White AB, Mirjahangir JF, Horvath H, Anglemeyer A, Read JS. Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10): CD011323. doi: 10.1002/14651858.CD011323.
- 172.- Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford G, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 2009(1): CD006734. doi: 10.1002/14651858.CD006734.pub2.
- 173.- Homsy J, Moore D, Barasa A, Were W, Likicho C, Waiswa B, et al. Breastfeeding, mother-to-child HIV transmission, and mortality among infants born to HIV-Infected women on highly active antiretroviral therapy in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 53(1): 28-35. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181bdf65a.

- 174.- Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moodley D, Manji K, et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 379(9812): 221-8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61653-X.
- 175.- Flynn PM, Taha TE, Cababasay M, Butler K, Fowler MG, Mofenson LM, et al. Association of maternal viral load and CD4 count with perinatal HIV-1 transmission risk during breastfeeding in the PROMISE postpartum component. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021; 88(2): 206-13. doi: 10.1097/QAI.0000000000002744.
- 176.- Tuthill EL, Tomori C, Van Natta M, Coleman JS. "In the United States, we say, 'No breastfeeding,' but that is no longer realistic": provider perspectives towards infant feeding among women living with HIV in the United States. *J Int AIDS Soc*. 2019; 22(1): e25224. doi: 10.1002/jia2.25224.
- 177.- Organización Mundial de la Salud / UNICEF; 2016. Guideline updates on HIV and infant feeding Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246260/9789241549707-eng.pdf>.
- 178.- World Health O. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine*. 2018; 36(24): 3408-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.009.
- 179.- Coordinación Salud sexual, VIH e ITS. Situación epidemiológica del VIH en la ciudad de Buenos Aires Disponible en: <https://buenosaires.gob.ar/sites/default/files/2023-03/Situación%20Epidemiológica%20del%20VIH%20en%20la%20Ciudad%20de%20Buenos%20Aires%20-%20Julio%20de%202022.pdf>. ONUSIDA; 2022.
- 180.- Lampe MA, Nesheim SR, Oladapo KL, Ewing AC, Wiener J, Kourtis AP. Achieving elimination of perinatal HIV in the United States. *Pediatrics*. 2023; 151(5).doi: 10.1542/peds.2022-059604.