

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°78

Infecciones congénitas III: VIH

Dra. Valentina Alvarez G., Dr. Daniel Martin N., Dr Juan
Guillermo Rodriguez A., Dr. Paz Ahumada D.
Enero 2022

INTRODUCCION

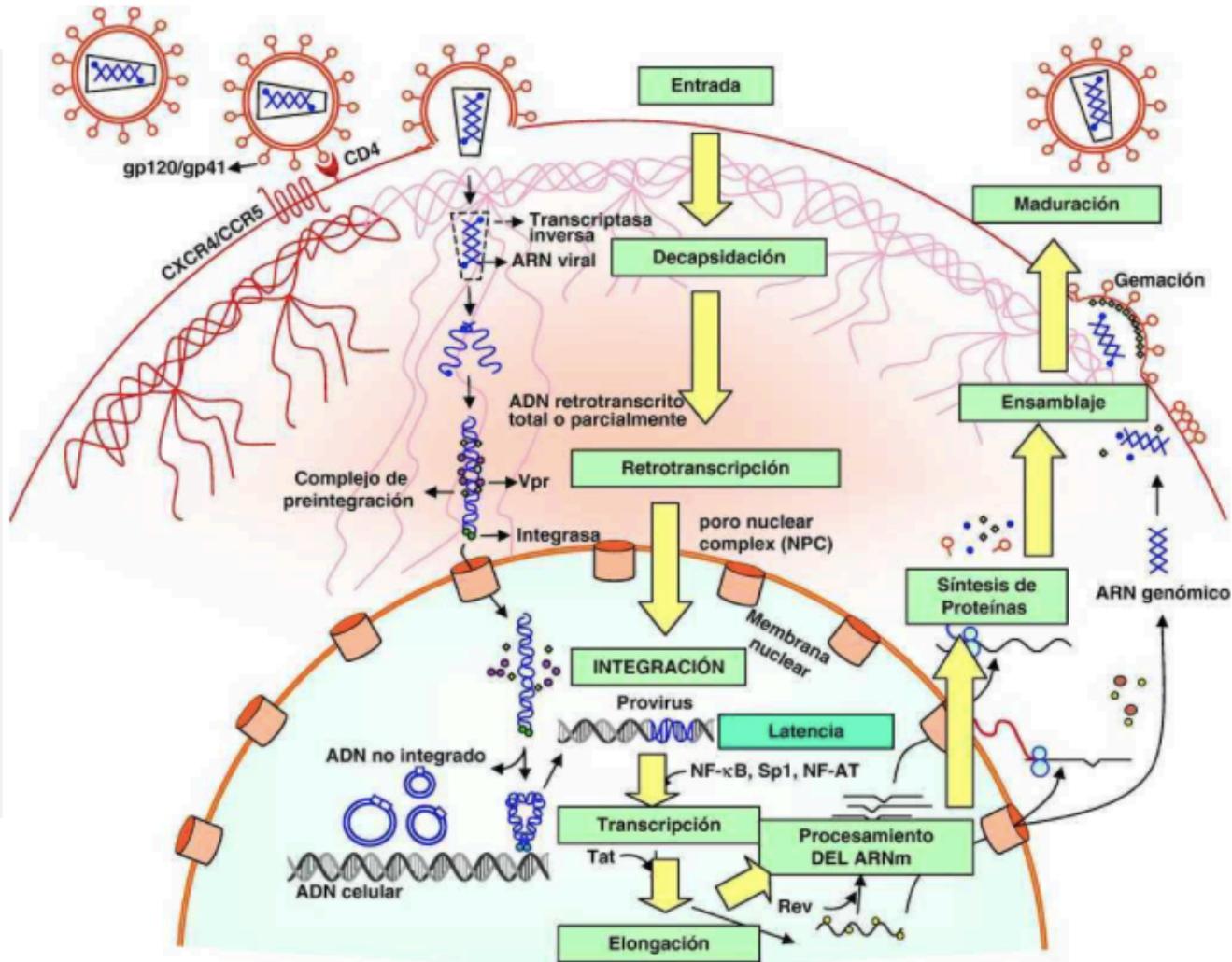


- Virus ARN
 - Familia: Retrovirus
 - Género: Lentivirus
- VIH 1 y VIH 2
- Infecta principalmente linfocitos CD4, también macrófagos
- Consecuencia → Inmunosupresión
 - Infección gérmenes oportunistas
 - Desarrollo de tumores
 - Afectación neurológica



SIDA

VIH: Ciclo biológico



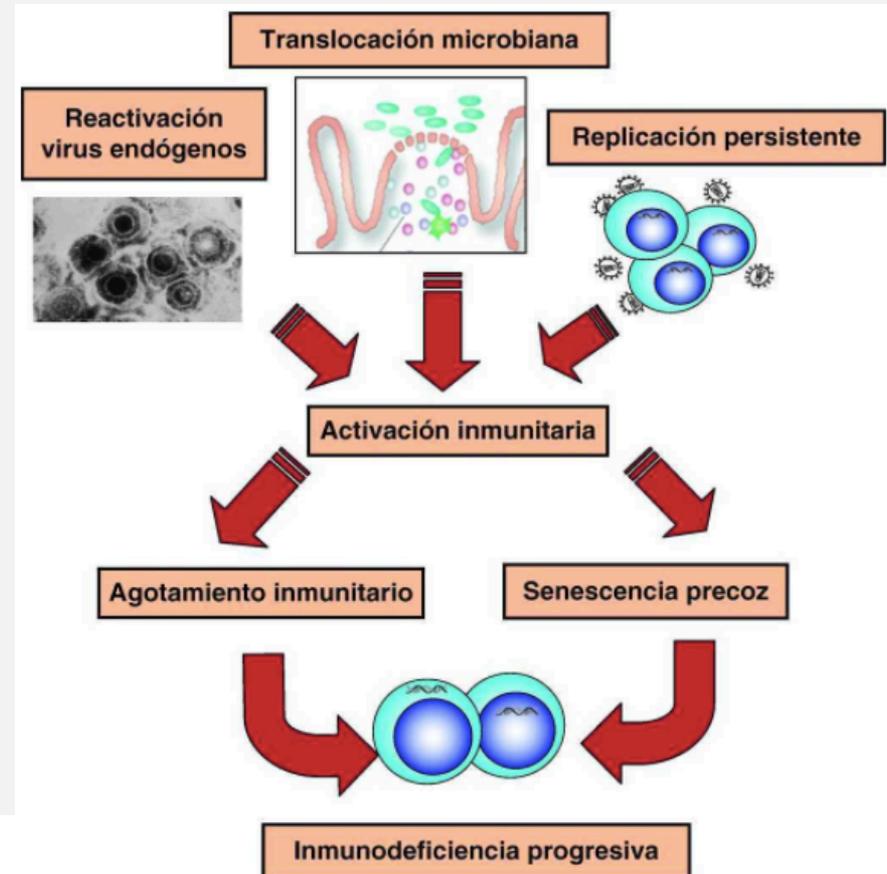
Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:216–26

Alcamí, J., & Coiras, M. (2011). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [Immunopathogenesis of HIV infection]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 29(3), 216–226.

VIH: reactivación y replicación viral

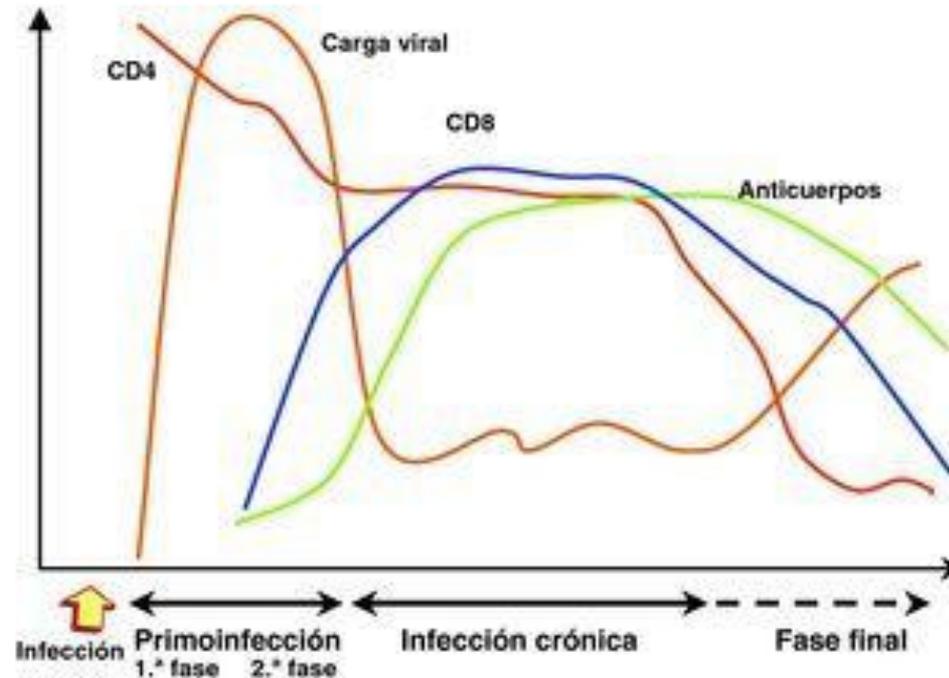
NF-κB:

- factor que se induce en procesos de activación de los linfocitos CD4
- principal factor celular que interviene en el paso de latencia a reactivación viral



Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:216–26

VIH: Historia natural



Alcamí, J., & Coiras, M. (2011). Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [Immunopathogenesis of HIV infection]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 29(3), 216–226.

VIH: Clínica y estadios



Table 3. WHO clinical staging of HIV/AIDS for adults and adolescents with confirmed HIV infection¹

Clinical stage 1
Asymptomatic Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical stage 2
Moderate unexplained weight loss (<10% of presumed or measured body weight) ¹ Recurrent respiratory tract infections sinusitis, tonsillitis, otitis media and pharyngitis) Herpes zoster Angular cheilitis Recurrent oral ulceration Papular pruritic eruptions Seborrhoeic dermatitis Fungal nail infections

VIH: Clínica y estadios



Adults and adolescents

Clinical stage 3

Unexplained¹ severe weight loss (>10% of presumed or measured body weight)
Unexplained chronic diarrhoea for longer than one month
Unexplained persistent fever (above 37.6°C intermittent or constant, for longer than one month)
Persistent oral candidiasis
Oral hairy leukoplakia
Pulmonary tuberculosis (current)
Severe bacterial infections (such as pneumonia, empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis or bacteraemia)
Acute necrotizing ulcerative stomatitis, gingivitis or periodontitis
Unexplained anaemia (<8 g/dl), neutropaenia (<0.5 × 10⁹ per litre) or chronic thrombocytopenia (<50 × 10⁹ per litre)

Clinical stage 4²

HIV wasting syndrome
Pneumocystis pneumonia
Recurrent severe bacterial pneumonia
Chronic herpes simplex infection (orolabial, genital or anorectal of more than one month's duration or visceral at any site)
Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs)
Extrapulmonary tuberculosis
Kaposi's sarcoma
Cytomegalovirus infection (retinitis or infection of other organs)
Central nervous system toxoplasmosis
HIV encephalopathy
Extrapulmonary cryptococcosis including meningitis
Disseminated non-tuberculous mycobacterial infection
Progressive multifocal leukoencephalopathy
Chronic cryptosporidiosis (with diarrhoea)
Chronic isosporiasis
Disseminated mycosis (coccidiomycosis or histoplasmosis)
Recurrent non-typhoidal Salmonella bacteraemia
Lymphoma (cerebral or B-cell non-Hodgkin) or other solid HIV-associated tumours
Invasive cervical carcinoma
Atypical disseminated leishmaniasis
Symptomatic HIV-associated nephropathy or symptomatic HIV-associated cardiomyopathy



OMS. Disponible en URL:
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>

VIH: Clínica y estadios



Table 2. WHO immunological classification for established HIV infection

HIV-associated immunodeficiency	Age-related CD4 values			
	<11 months (%CD4+)	12–35 months (%CD4+)	36–59 months (%CD4+)	>5 years (absolute number per mm ³ or %CD4+)
None or not significant	>35	>30	>25	> 500
Mild	30–35	25–30	20–25	350–499
Advanced	25–29	20–24	15–19	200–349
Severe	<25	<20	<15	<200 or <15%

VIH: Epidemiología



- A nivel mundial en el año 2020 más de 37 millones de personas con VIH
 - 69% representado por África subsahariana
- En Chile el principal grupo afectado son adultos entre 20-49 años
- Prevalencia en población de 15-49 años 0,5%
- Cada año se infectan cerca de 5000 personas
- En Chile, año 2016 tasa 6:1 (hombre:mujer)

Guía Minsal. VIH. 2013
ONU SIDA

Ministerio de Salud, disponible URL: <https://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/guias-clinicas-desarrolladas-utilizando-manual-metodologico/sindrome-de-la-inmunodeficiencia-adquirida-vih->

VIH: mecanismos de transmisión



- Sexual → Principal vía contagio
- Sanguínea
- Vertical → cercano al 1%

VIH y Embarazo



- El embarazo parece no afectar la infección por VIH
- No se ha visto aumento de las malformaciones congénitas con el uso de TARV
- VIH se ha visto aumento:
 - Aborto
 - MFIU
 - RCIU
 - Parto prematuro
 - Preeclampsia (ppal uso de IP)

Valdés R., Enrique. (2002). Vih-sida y embarazo: actualizacion y realidad en chile. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 67(2), 160-166

Guía clínica: infección por VIH y gestación. Clinic barcelona. 2014.

European Collaborative Study, Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*. 2000;14:2913–

VIH: Transmisión vertical



- En ausencia de tratamiento y profilaxis materna entre 14-25% de TV
 - ❖ Intraútero → 25-40%
 - ❖ Intraparto → 60-75%
 - ❖ Lactancia → 14% hasta un 29% en primoinfección por VIH
- Detección durante embarazo y prevención disminuyen TV <2%

VIH: Transmisión vertical

Factores que aumentan riesgo de TV

Embarazo

- Carga viral (>1000 copias)
- Niveles CD4
- Infecciones de transmisión sexual (VH B y C, sífilis)

Intraparto

- Vía de parto Vaginal
- RPM >4 hrs
- PP
- Corioamnionitis
- Episiotomía y fórceps

Lactancia

- Lesiones mucosa oral RN
- Mastitis o lesiones pezón

VIH: Prevención



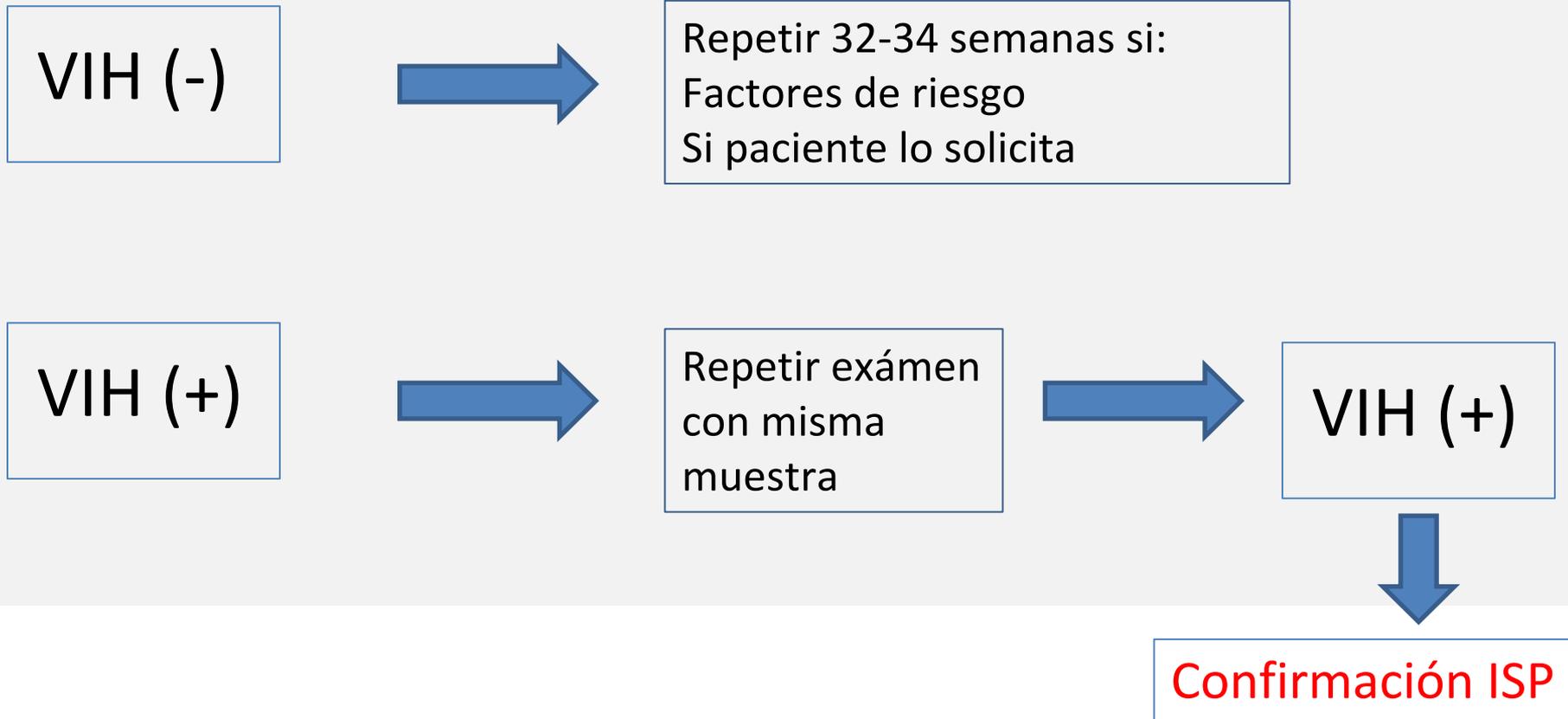
- En 1996 se implementó en Chile el primer protocolo prevención durante el parto
- 2005 primera norma de prevención TV
 - Detección universal de VIH en embarazadas
 - Reducción de carga viral materna a niveles indetectables o cercano
 - Disminución de la exposición del RN a sangre, secreciones o LA
 - Eliminación de la exposición de RN durante la lactancia materna

VIH: Tamizaje



A todas las gestantes mediante consentimiento informado

VIH: Tamizaje



VIH: Diagnóstico



- ELISA 4ta generación
 - S 98% y E 100%
 - Detecta Ac anti VIH
- Confirmación ISP mediante Western Blott
 - Detección de proteínas virales
 - S y E cercanas al 100%

VIH: embarazada (+)

- Debe mantener controles en:
 - Centro de atención VIH
 - Si resultado (+) desde 20 semanas, se deriva de inmediato sin confirmación de ISP
 - Alto riesgo obstetrico
- Cada establecimiento debe tener designado un obstetra encargado de VIH



VIH: embarazada (+)

La etapificación clínica e inmunológica permite determinar requerimientos y modificaciones de TAR

- Inicio embarazo
 - Genotipificación viral si:
 - Protocolo previo prevención TV , primoinfección durante embarazo o parejas VIH (+)
 - CD4 y Carga viral

VIH: embarazada (+)

Adicional a los exámenes generales de ingreso, debemos pedir:

Perfil bioquímico (p. Hepáticas y creatinina)
Perfil lipídico
AgsHB y Ac antiC VHB
Anti VHC
IgM e IgG Toxoplasma Gondii
Serología E. Chagas
PPD

¿Ecografías?

Algunas Guías recomiendan evaluación crecimiento a las 28 semanas por su asociación con RCIU

Guía Minsal. VIH. 2013.

Guía clínica: infección por VIH y gestación. Clinic barcelona. 2014

Money, D., Tulloch, K., Boucoiran, I., Caddy, S., INFECTIOUS DISEASES COMMITTEE, & SPECIAL CONTRIBUTORS (2014). Guidelines for the care of pregnant women living with HIV and interventions to reduce perinatal transmission: executive summary. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 36(8), 721–734.

VIH: Terapia antiretroviral (TAR)



- 1994: se demostró que la administración de ZDV como monoterapia reducía la TV en un 70%
- Terapia triasociada con cargas virales <50 copias/ml → TV 0,1%
- La mayoría de los casos de TV se producen periparto
 - Objetivo: Alcanzar CV indetectable 34 semanas
- Toxicidad de algunos fármacos, limitación de uso al período de máxima eficacia.



VIH: fármacos y embarazo

- Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIAN):
Atraviesan la placenta, no han demostrado teratogenicidad en animales. La Toxicidad mitocondrial es una de las complicaciones más graves descritas (miopatías, pancreatitis, neuropatía, etc)
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN):
Efavirenz clasificado como grupo D FDA, rash cutáneo es el efecto secundario más frecuente. Neviparina puede producir cuadros hepatotoxicidad graves.
- Inhibidores de la proteasa (IP): paso transplacentario mínimo. Se asocian a alteraciones del metabolismo de los HdeC y RI.
- Inhibidores de la fusión (IF): Poca evidencia en el embarazo
- Inhibidores de la integrasa: Raltegravir elevado paso transplacentario, rápido descenso carga viral

VIH: fármacos y embarazo

Tabla 4
Fármacos antirretrovirales y embarazo

Antirretrovirales (categoría FDA)	Toxicidad potencial en la gestación	Comentarios
<i>ITIAN</i> ZDV (C) d4T (C) ddI (B) ABC (C) 3TC (C) FTC (B)	Mielotoxicidad Toxicidad mitocondrial Reacción de hipersensibilidad	ZDV de amplia experiencia, su uso es seguro en el embarazo Con la combinación d4T + ddI, incremento del riesgo de muerte materna por acidosis láctica y fallo hepático ABC reacción de hipersensibilidad potencialmente grave en presencia de mutación HLA B5701
<i>ITIANt</i> TDF (B)	Nefrotoxicidad Alto metabolismo P/Ca	Desaconsejado por el riesgo de nefrotoxicidad y alteraciones óseas en el feto
<i>ITINN</i> EFV (D) NVP (B) ETRV (B)	Alteraciones del SNC Hepatotoxicidad	EFV: contraindicado por riesgo de anencefalia y defectos del tubo neural en primates y humanos en el primer trimestre de la gestación (especialmente en las 6 primeras semanas) NVP: amplia experiencia en su empleo durante la gestación. Riesgo de hepatotoxicidad grave con CD4 > 250 células/mm ³ , especialmente en coinfección por VHB y VHC. Este efecto adverso no sería extrapolable en mujeres que ya estaban en TARGA con NVP al inicio de la gestación y/o que han tomado NVP previamente Experiencia anecdótica con ETRV
<i>Inhibidores de la proteasa</i> Nelfinavir (B) Ritonavir (B) Lopinavir (C) Saquinavir (B) Atazanavir (B) Darunavir (C) Fosamprenavir (C) Tripanavir (C)	Hiper glucemia Riesgo de prematuridad	Nelfinavir: amplia experiencia en embarazo Atazanavir: riesgo de aumento de hiperbilirrubinemia neonatal, aunque parece poco relevante en estudios realizados en embarazadas Saquinavir y lopinavir: bien tolerados en embarazo Potencial utilidad de DRV/r, con datos escasos
<i>Inhibidores de la fusión</i> Enfuvirtida (B)		Datos escasos en gestación
<i>Inhibidores de la integrasa</i> Raltegravir (C)		Datos escasos en gestación, aunque buen paso de barrera transplacentaria y algunos datos en combinación con DRV/r en el embarazo
<i>Inhibidores de CCR5</i> Maraviroc (B)		Datos escasos en la gestación

Ver listado de abreviaturas en el [anexo 3](#).

(S),
y
) , Polo
eyes
n, A.,
ich, A.,
e
zo, el
ensus
nother

VIH: ¿cuándo Iniciar TAR?

- De inmediato si cumple con criterios clínicos y/o inmunológicos
- A partir de la semana 14 si CV >100.000 copias/ml
- A partir de la semana 20 si CV <100.000 copias/ml
- Si seroconversión durante embarazo, iniciar de inmediato
- Se debe mantener post parto

VIH: TAR



- Con qué iniciar TAR: 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa + 3ra droga

NVP con **ZDV + 3TC**
Primera línea en embarazadas

- En Chile Minsal recomienda como 3ra droga:
 - Lopinavir/ritonavir o Saquinavir/ritonavir que son inhibidores proteasa.
 - Uso de Nevirapina, se puede considerar en pacientes con recuentos CD4 menores a 250 células/ mm³.

Resumen

- Se indica el uso de AZT/3TC en la prevención de la transmisión vertical del VIH. (Grado de Recomendación: A)
- Si existe anemia o neutropenia grados 3 y 4 respectivamente, se indica cambiar Zidovudina por Abacavir. (Grado de Recomendación: A)
- En mujeres con HLA-B*5701 positivo no usar Abacavir, indicar Tenofovir con Lamivudina o Emtricitabina. (Grado de Recomendación: A)
- Como tercera droga indicar Lopinavir/ritonavir o Saquinavir/ritonavir. (Grado de Recomendación: A)
- El uso de Nevirapina, se puede considerar en pacientes con recuentos CD4 menores a 250 células/mm³. (Grado de Recomendación: A)

VIH: Monitorización TAR

Disminución de carga viral eficaz

- ↓ 1 log de la CV a las 2 semanas
- ↓ 1,5 log de la CV a las 4 semanas
- ↓ 2 log de la CV entre la semana 28-34

Control de CV: a las 6 semanas de iniciada la terapia y luego de forma mensual

Determinación CV a las 34 semanas: **define conducta obstétrica y de tratamiento para el binomio**

Si >1.000 copias/ml → genotipificación

VIH: Situaciones especiales



Mujeres con TAR que se embarazan:

- Se debe continuar con TAR si CV indetectable
- Revisar esquema y cambiar drogas con riesgos teratogénicos
- Si tiene CV >1.000 copias/ml \rightarrow genotipificación



VIH: Situaciones especiales

Embarazadas VIH (+) que llegan a la semana 32 sin TAR

- Carga viral y CD4 basal
- Iniciar TAR con AZT/3TC + IP sin esperar resultado de exámenes
- Si CD4 <250 ccél/mm³ se puede usar NVP en lugar de IP
- Si carga viral >1.000 copias/ml se puede adicionar dosis única de NVP al parto

VIH: Situaciones especiales



Embarazadas VIH (+) que llegan al parto sin TAR previa

- Carga viral y CD4 basal si es posible
- Iniciar Zidovudina IV según esquema + dosis única de 200mg Neviparina
 - Indicar AZT/3TC por 1 semana para reducir riesgo de resistencia futura de NVP

VIH: Parto prematuro

- Algunos autores han encontrado mayor riesgo de PP en mujeres VIH (+)
 - Deterioro estado inmune materno
 - TAR preconcepcional o 1er T
- El PP es un factor de riesgo para TV
 - Una CV <400 copias/ml pero con parto <34 semanas tenía 8 veces más riesgo que un parto de término
- En presencia de contracciones uterinas, independiente de los cambios cervicales
 - Iniciar AZT 2mg/kg/hora IV y luego 1mg/kg/hora hasta que ceda la dinámica (por un máx.24-48 hrs)
 - Si DU no cede → cesárea

Guía Minsal. VIH. 2013.

VIH: RPM



- Antes del uso de TAR, a mayor duración de la RPM era mayor el riesgo de TV (2% por cada hora)
- Con las terapias actuales y CV indetectables, este riesgo disminuye drásticamente
- El manejo de embarazada con RPM dependerá de la Edad gestacional y la carga viral.

Tabla 9
Manejo de la rotura prematura de membranas pretérmino según la edad gestacional

EG	Implicaciones-recomendaciones	Tratamiento
≤ 22 semanas 23-27 semanas	<p>Gran riesgo morbimortalidad fetal y morbilidad materna</p> <p>Tratamiento conservador (riesgo de secuelas graves 61,5% semana 23 y 10% semana 28)</p> <p>Parto si infección o sospecha de pérdida de bienestar fetal (SPBF). En esta situación la elección de la vía del parto estará en relación con las condiciones obstétricas. Dado el mayor riesgo de TV en pretérminos, se considerará la realización de una cesárea^b</p>	<p>Valorar ofrecer IVE^a</p> <p>Corticoides y AB^c</p> <p>TAR</p> <p>Administración de tocólisis controvertida</p>
28-33 semanas ^d	<p>Tratamiento conservador excepto si amnionitis o SPBF o trabajo de parto</p> <p>Valorar finalizar la gestación en pacientes no tratadas o CV elevadas. En esta situación el parto será mediante cesárea^b</p>	<p>TAR</p> <p>Corticoides y ATB^c</p> <p>No tocólisis</p>
≥ 34 semanas	<p>Finalizar gestación según CV y Bishop^e</p> <p>Con TAR y CV baja no hay evidencia de que la cesárea reduzca el riesgo de transmisión</p>	<p>¿ATB?^f</p> <p>Ver apartado «Manejo intraparto»</p>

Panel de Expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Polo Rodríguez, R., Muñoz Galligo, E., Iribarren, J. A., Domingo Pedrol, P., Leyes García, M., Maiques Montesinos, V., Miralles Martín, P., Noguera Julian, A., Ocampo Hernández, A., Péres Bares, M. L., López Rojano, M., Suy Franch, A., Viñuela Beneitez, M. C., & González Tomé, M. I. (2014). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en relación con la reproducción, el embarazo, el parto y la profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto [Consensus statement on monitoring of HIV: pregnancy, birth, and prevention of mother-to-child transmission]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 32(5), 310.e1–310.e33

VIH: Trabajo de parto

Vía de parto

Vaginal:

- Embarazadas con TAR
- CV < 1.000 copias/ml semana 34
- Sin contraindicaciones clásicas

Cesárea:

- Sin TAR durante embarazo
- CV >1.000 copias/ml o sin resultado de CV
- Se programa cesárea electiva a las 38 semanas

VIH: Trabajo de parto



- Evitar RAM
- Evita procedimientos invasivos de monitorización
- Evitar instrumentalización del parto y episiotomía
- Evitar uso derivados Ergot:
 - Se acumulan en pacientes con inhibidores de proteasas → riesgo de vasoconstricción exagerada e isquemia

VIH: Uso antirretrovirales durante parto o cesárea



Uso de AZT durante el parto permite niveles plasmáticos fetales efectivos, generando profilaxis preexposición

Independiente de la vía de parto

Carga 2mg/kg/hr, seguido de 1mg/kg/hr

¿cuándo?

4 hrs previo a la cesárea

Inicio trabajo de parto

Hasta ligadura cordón

Alternativa
AZT/3TC (300/150mg)
cada 3 hrs

VIH: Uso antirretrovirales durante parto o cesárea



Asociar Nevirapina 200mg previo cesárea

Inicio tardío protocolo prevención (34 sem)

CV >1.000 copias/ml en la sem 34

Diagnóstico intraparto

No recibió TAR



EACS
European
AIDS
Clinical
Society



GUIDELINES

Version 11.0
October 2021

VIH: Elección de fármacos



Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)		
ABC/3TC + DTG or ABC/3TC/DTG	DTG to be discussed with women considering to become pregnant or if to be used in first 6 weeks of pregnancy HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, may delay starting ART) II (DTG: neural tube defects risk during periconception)
TDF/XTC or TAF/FTC + DTG	DTG to be discussed with women considering to become pregnant or if to be used in first 6 weeks of pregnancy. TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	II (DTG: neural tube defects risk during periconception) III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy)
TDF/XTC or TAF/FTC + RAL 400 mg bid	TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy) V (RAL in pregnancy, bid dosing)
2 NRTIs + PI/r		
TDF/XTC or TAF/FTC + DRV/r 600 mg/100 mg bid	With food TAF/FTC not recommended in first 14 weeks of pregnancy	III (Tenofovir salts) IV (TAF & pregnancy) VI (DRV dosing) VII (COBI boosting)

VIH: Inicio de tratamiento



- Iniciar tratamiento lo antes posible
- Monitorización mensual
- Carga viral cada 2 meses y hasta la semana 36 de gestación

VIH: mujeres con diagnóstico II y III T



- Iniciar TAR de inmediato
- Considerar Raltegravir (RAL) o Dolutegravir (DTG) para obtener una rápida respuesta de la carga viral

VIH: mujeres con carga viral detectable III T



- Realizar test resistencia
- Considerar cambiar o agregar RAL o DTG si es que no estaban en su tratamiento

VIH: trabajo de parto

Si CV >50 copias/ml 34-36 semanas

Cesárea electiva a las 38 semanas

ZDV IV mismas dosis 3 hrs previo

Cesárea no programada, dar dosis de carga previo a cirugía

VIH: trabajo de parto

Si se diagnóstica VIH en trabajo de parto

- Realizar cesárea si es posible
- ZDV IV mismas dosis que situación anterior

VIH: Lactancia



- Existe presencia de virus libre en leche materna
- **Suspensión** a todas las pacientes VIH (+)
- Interrupción con cabergolina 0,25 mg cada 12 hrs por 2 días



VIH: Recién nacido expuesto

- Administración AZT a todo RN
- Monitorización con hemograma precoz y periódico
 - Anemia es el efecto adverso más frecuente de AZT
- Recuento de linfocitos CD4
 - Completar o diferir esquema de vacunación
 - No vacunar BCG si recuento $<35\%$ del total

VIH: Diagnóstico en RN y seguimiento



- Dentro de las primeras 48 hrs vida:
 - Enviar 4ml sangre + EDTA para pruebas serológicas PCR VIH
- Si resultado (-) → segunda muestra 15-30 días y 3ra muestra a los 3 meses
- Si resultado (+) → segunda muestra de inmediato

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°78

Infecciones congénitas III: VIH

Dra. Valentina Alvarez G., Dr. Daniel Martin N., Dr Juan
Guillermo Rodriguez A., Dr. Paz Ahumada D.
Enero 2022