



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

---

---

**Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes**

*“CONDICIONES ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES  
ADVERSOS EN GESTANTES CON EL VIRUS DE  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PERINATOLOGÍA”*

**Tesis**

**Que para obtener el título de sub-especialista en:  
Medicina Materno Fetal**

**PRESENTA**

Elard Ivero Jiménez Garay

**Dra. Sandra Acevedo Gallegos**

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIZACION EN MEDICINA MATERNO FETAL

**Dra. Berenice Velázquez Torres**

DIRECTOR DE TESIS

**Dra. Noemí Plazola Camacho**

ASESOR DE TESIS



**MÉXCO D.F.**

**2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**TÍTULO DE TESIS**

**"CONDICIONES ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN  
GESTANTES CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA"**



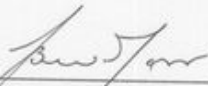
---

**Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

**Dra. Sandra Acevedo Gallegos**  
**PROFESOR TITULAR**



---

**Dr. Berenice Velázquez Torres**  
**DIRECTOR DE TESIS**



---

**Dra. Noemí Plazola Camacho**  
**ASESOR METODOLÓGICO**

***Para Arnulfo y Nelda: porque les debo todo.***

***Para Selene y Joaquín: porque son mi motivo de todo.***

*“El bosque sería muy triste si sólo cantaran los pájaros que mejor  
lo hacen”*

**Rabindranath Tagore**  
**(1861 - 1941)**

## Contenido

I	INTRODUCCION.....	7
II	ANTECEDENTES.....	8
II.1	<b>RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS</b> .....	8
II.2	<b>RESULTADOS ADVERSOS FETALES</b> .....	8
II.3	<b>RESULTADOS ADVERSOS NEONATALES</b> .....	10
III	MARCO TEORICO.....	10
III.1	<b>EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA</b> .....	11
III.2	<b>EI TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL(TAR) PARA EL VIH</b> .....	11
III.3	<b>FACTORES ASOCIADOS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (RPA)</b> .....	12
III.3.1	<b>CONDICIONES DE LA INFECCION DEL VIH ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS</b> .....	12
III.3.2	<b>CONDICIONES DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES</b> <b>ADVERSOS</b> .....	13
III.4	<b>ESTUDIOS REALIZADOS AL RESPECTO EN MÉXICO</b> .....	13
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	13
V	JUSTIFICACION .....	14
VI	PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	14
VII	HIPOTESIS .....	15
VIII	OBJETIVOS .....	15
IX	METODOLOGIA .....	15
X	CRITERIOS DE SELECCIÓN: .....	17
XI	VARIABLES DE CARACTERIZACION .....	18
XII	METODOS, TECNICAS E INSTRUMENTOS EN LA RECOLECCION DE DATOS .....	20
XVII	ANALISIS DE LOS DATOS .....	20
XVIII	- ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION.....	21
XIX	RESULTADOS PRELIMINARES.....	22
XXI	DISCUSION.....	26
	Bibliografía.....	29

## I INTRODUCCION

*Actualmente, se considera que la infección del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y su estado final, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es el principal desafío en la salud pública en los tiempos modernos. (1)*

*El VIH sigue siendo uno de los agentes infecciosos más mortíferos del mundo: en los tres últimos decenios se ha cobrado más de 25 millones de vidas. En 2013 había unos 35.3 millones de personas infectadas por el VIH (2). El África subsahariana, donde uno de cada 20 adultos está infectado por el VIH, es la región más afectada. El 68% de la población mundial VIH-positiva vive en esta región. (3)*

*Del total estimado en el 2011, a nivel mundial, las mujeres representaban la mitad de las personas que viven con el VIH. Había un estimado 1,49 millones de mujeres infectadas (nuevas) por el VIH en países subdesarrollados en 2010, y sólo en el 48% de estas, las mujeres estaban recibiendo algún tipo de tratamiento antirretroviral (TAR). Debido al uso limitado de TAR en esta población, había 390 000 recién nacidos infectados por el VIH, que corresponde a una tasa de transmisión materno infantil (vertical) del 26% en éstos países (4)*

*Aunque no existe mucha información actual respecto a la proporción que constituyen las gestantes respecto al total de la población infectada a nivel mundial, en el 2008 se estimó que de los 15.7 millones de mujeres infectadas a nivel mundial, 1.4 millones fueron gestantes, ocurriendo el 91% de estos nacimientos en el África Sub sahariana. (2)*

*En México, desde el inicio de la epidemia en México, hasta el 31 de diciembre del 2011, se han contabilizado en el Registro Nacional de Casos de SIDA un total de 153,109 casos acumulados de SIDA, de los cuales el 82% son hombres y el 18% son mujeres, es decir, existe una razón hombre/mujer de 4.6 hombres con SIDA por una mujer con SIDA; además, según datos recogidos del Informe Nacional de Avances en la Lucha contra el SIDA 2012, el porcentaje de embarazadas seropositivas que reciben antirretrovirales se estimó en 43.2%, con una tasa de transmisión perinatal estimada (según modelo Spectrum) fue de 12.9% en el 2011, no pudiéndose estimar otros indicadores por falta de información. En el 2013, se registraron un total de 9300 casos nuevos de VIH en México, y 131 casos de transmisión perinatal. (5)*

*Con la finalidad de disminuir la transmisión perinatal y en concordancia con los Objetivos del Milenio de la ONU en el 2000 (Detener y comenzar a revertir la propagación del VIH/SIDA para el 2015) y la declaración política de la ONU sobre VIH/SIDA en el 2006 y 2011; se ha dado gran impulso al uso de antirretrovirales durante la gestación. Así, según el Informe Mundial de la OMS 2013, se estima que con la ampliación de servicios de prevención del VIH, hubo una reducción del 35% en la cifra de infecciones por el VIH en los niños, entre el 2009 y 2012. (2)*

*No obstante el uso generalizado del tratamiento antirretroviral (TAR) durante el embarazo, varios estudios han reportado la persistencia Resultados Perinatales Adversos (RPA) ya conocidos como: Bajo peso para la edad, prematurez, bajo peso al nacer, etc; y la aparición de otros probablemente asociados a la TAR como: dislipidemias, hepatotoxicidad, toxicidad hematológica, etc; con una prevalencia global de aprox. 32%.(95% IC : 30.6-35.4) (6)*

*Finalmente, dichos RPA plantean, actualmente, interrogantes no solo respecto a su origen (infección por VIH vs TAR) sino por sus repercusiones para el desarrollo en los recién nacidos (prematuridad y restricción del crecimiento fetal), por lo que sería deseable tener a disposición algunos marcadores de mal pronóstico en este tipo de pacientes.*

## II ANTECEDENTES

Desde que apareció la epidemia del VIH/SIDA en 1983 hasta la fecha, dentro del espectro de sus manifestaciones clínicas, se identificaron varias complicaciones materno fetales y neonatales que fueron rápidamente reportadas, sin embargo con la instauración del tratamiento antirretroviral, cada vez más efectivo, estos efectos se han ido modificando y/o sobreponiendo a los propios efectos que son producto del tratamiento antirretroviral. En la actualidad, y con la expansión y mayor acceso al tratamiento antirretroviral, es posible que las alteraciones o complicaciones que observemos sean dependientes principalmente de ambos factores: el virus VIH y el Terapia antirretroviral (TAR).

Muchas de estas alteraciones o complicaciones de la salud materna, causadas tanto por el VIH como la TAR, se traducen en el embarazo en forma de un aumento de la incidencia patologías obstétricas, fetales y neonatales conocidas como el Parto Pretermino, la Restricción del Crecimiento Intrauterino, etc; y que pueden tener serias repercusiones tanto para la madre como para el recién nacido.

Así, dentro de los Resultados Perinatales Adversos, más relevantes en la actualidad, tenemos:

### II.1 RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS

No hay resultados concluyentes respecto a los Resultados Adversos Maternos en gestantes con VIH. Si bien al inicio de la epidemia no pareció haber un incremento en la mortalidad materna solo por la infección del VIH(sin TAR) según la revisión sistemática de French y col (1998) (7), sin embargo esto no se pudo confirmar en una revisión sistemática realizada por Calvert y col (2013), (8), donde se encontró diferencias significativas RR: 7.74(95%IC 5.37-11.16) argumentando que las diferencias encontradas entre estos dos trabajos podrían deberse a las diferencias en la población de cada uno de ellos, el primero en Países Desarrollados y la segunda en África.

Con el inicio de la Terapia antirretroviral (TAR) se argumentaron nuevos posibles efectos adversos como Preeclampsia: Wimalasundera (2002) (9) y Suy (2006) (10) y Alteración del metabolismo de los Carbohidratos (11) (12), sin embargo ambas patologías no pudieron probarse en subsiguientes estudios prospectivos: Conde Agudelo y cols (2008) (13) (14), por tanto no existe evidencia concluyente al respecto.

Existen también reportes de casos de patologías mucho menos frecuentes como la Toxicidad Mitocondrial (15) (16) y la Hepatotoxicidad (17) (18) (19) (20), que han sido asociados a algunos antirretrovirales, pero que por su escasa incidencia, son de difícil estudio.

### II.2 RESULTADOS ADVERSOS FETALES

El Parto Pre término y la restricción del crecimiento Intrauterino son los Resultados Adversos Fetales donde existe mayor evidencia de aumento de riesgo, encontrando resultados contradictorios en otros resultados como: aborto espontaneo (21) (22) y Óbito Fetal. (22) (21), y no encontrando evidencias de aumento de riesgo los trabajos consultados respecto a la teratogenicidad (23) (24) (25) (26).

#### ➤ PARTO PRETERMINO ESPONTANEO

Ya desde el inicio de la epidemia y antes del uso de los antirretrovirales, varios estudios como los de **Coley (2001)** y **Brocklehurs (1998)** encontraron un aumento de



riesgo para Parto Pretermino: RR: 1.93 (IC: 1.35-2.77) y OR: 1.83 [1.63,2.06], respectivamente; ya con el inicio de la TAR y más aun con la TARA, los resultados han sido menos claros, pero la mayoría de ellos encuentra un aumento en el riesgo de Parto pretermino. Así, según los trabajos existentes respecto a gestantes con VIH y con TAR, parece existir un incremento moderado en el riesgo de parto pretermino en la TAR combinada, y especialmente con el uso de Inhibidores de la proteasa (IP). La mejor evidencia que sustenta este riesgo son el European Collaborative Study (1986-2000) (27), Powis (2011) (28) Townsend (2007), Sibuide (2012) (29) y Watts (2013) (30); sin embargo, existen otros estudios como el metaanálisis realizado por Kurtis (2007) donde solo encuentra un leve aumento del riesgo para PPT en las que tuvieron tratamiento antirretroviral pre gestacional y otros estudios más pequeños que no encuentran asociación.

Autores	Tipo de estudio	Participantes	Variable	Resultados
<b>European Collaborative Study</b>	cohortes	2414 pts	TAR vs PP	TAR sin IP: OR: 2.66(1.52-4.67) TAR con IP: 4.14(2.36-7.23)
<b>Powis (2008)</b>	Cohortes	530	IP vs no IP	RR: 2.03 (1.26–3.27)
<b>Cotter (2006)</b>	cohortes Prospect.	999 ptes	TAR vs BPN, PP,	TAR combinada+IP: PP:OR: 1.8 ,IC, 1.1–3.0
<b>Watts (2013)</b>	Cohorte	1869	TAR vs PP	RR: 1.55 (1.16-2.07)
<b>Tuomala (2002)</b>	Cohorte	2123 ptes	TAR vs BPN, PP	Mono terapia OR, 1.03; IC, 0.64-1.63 combinada s/IP (OR, 1.08; IC, 0.71-1.62)
<b>Kurtis (2007)</b>	METAANALISIS	33 estud. Prosp.	TAR vs PP	- PP: OR: 1.01, (CI) 0.76–1.34 - TAR antes o inicio de Gest: OR: 1.71 IC(1.09-2.67)

#### ➤ **RESTRICCION DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO**

Si existe evidencia que sustente la infección por VIH durante la gestación, encontrándose en la mayoría de estudios que el TAR es un factor protector para este RAP

Onakewhor y col (2011), en un estudio de cohortes prospectivo, encontró una reducción con significancia estadística (p: 0.003) del riesgo, en el grupo de mujeres con TARA en comparación a las que no fueron tratadas. (31)

En otro estudio, Cailhol (2009), encontró una relación entre el nivel de CD4 maternos, y el riesgo para RCIU, de tal manera que un porcentaje de CD4 debajo de la mediana (20%) fue asociado con un OR: 1.9( 95%, p=0.02; IC 1.1-3.2) y con cada incremento del 1% en el recuento de CD4, era factor protector para RCIU con OR: 0.96 (IC 0.93-0.99). (32)

Autores	Tipo de estudio	Participantes	Variables	Resultados
<b>Brocklehurs (1998)</b>	Metaanálisis	31 estudios		OR: <b>1.7 (1.43-2.02)</b>
<b>Onakewhor (2011)</b>	Cohorte prospect	249 ptes	VIH vs RCIU	Con TARGA Disminuyo de 20.5% a 6.3% (p: 0.003)
<b>Caihol(2009)</b>	cohorte	1271 ptes	CD 4 vs RCIU	Si CD4 < Mo; OR: 1.9 (1.1-3.2)
<b>Habib(2008)</b>	Cohore	430 ptes	PEG: con vs sin TAR	Sin TAR: RR: 1.6 (IC: 1.1-2.4)

## II.3 RESULTADOS ADVERSOS NEONATALES

Solo el Bajo Peso al Nacer tiene evidencia considerable que sustenta un aumento de riesgo desde el inicio de la epidemia por VIH (antes de la TAR), existiendo estudios contradictorios respecto a la Mortalidad Neonatal: Wei y col (2004), Brocklehurs (1998), Chatterjee y col (2007), ya que se piensa que el aumento encontrado en algunos trabajos está más en relación a la prematuridad que a la infección por VIH. También hay reportes de casos relacionados con la TAR: Toxicidad Hematológica Neonatal, (33) (34) (35) y Anormalidades Mitocondriales Neonatales, pero su escasa incidencia dificulta su análisis.

### ➤ BAJO PESO AL NACER

Hay que considerar también los factores asociados, aparte de la infección del HIV, para el análisis de los recién nacidos con bajo peso al nacer, así como lo planteo Dreyfuss (2001), donde encuentra una asociación con pobre estado nutricional materno y enfermedades infecciosas (infecciones intestinales parasitarias, candidiasis, malaria, entre otras) concomitantes como contribuyentes para el aumento de esta patología. (36)

Coley en el 2001, en un estudio prospectivo cohortes, con control adecuado de variables confusoras desde el inicio, encuentra un aumento significativo del riesgo (OR: 2.29) en gestantes infectadas en comparación con las no infectadas. (22).

Autores	Tipo de estudio	de Participantes	Variables	Resultados
<b>Brocklehurs (1998)</b>	Metaanálisis	31 estudios	HIV vs Bajo Peso al Nacer	OR: 2.09 ; 95% IC: 1.86-2.35)
<b>Schulte (2007)</b>	Cohorte Histórica (15 años)	11 231 ptes	TAR vs Bajo Peso al Nacer	No TAR: OR:1.46 (1.2-1.76)
<b>Coley (2001)</b>	Cohortes	1580 ptes	Gestantes infectadas vs No infectadas	RR: 2.29 (95% IC: 1.34-3.92)

Por los datos presentados, para efectos del presente trabajo, se ha tratado de tomar en consideración los resultados perinatales adversos donde hay más evidencia e interés sobre su existencia que son: El Parto Pretermino, Restricción del Crecimiento Intrauterino y Recién Nacido con Bajo peso al nacer, y no se tomarán en cuenta otros Resultados perinatales como la Preeclampsia, Intolerancia a los carbohidratos, etc, debido a que su asociación con esta patología es muy discutida aun. Tampoco se abordarán resultados como: Teratogenicidad, Hepatotoxicidad, Dano mitocondrial, etc por ser patologías poco frecuentes que se hacen de difícil estudio.

## III MARCO TEORICO

Poder comprender la naturaleza de los Resultados Perinatales Adversos, es necesario tener en cuenta las condiciones a las que se asocian, y por tanto es necesario abordar dos aspectos principales que influyen en su aparición y desarrollo de estas, como son: el virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) y el Tratamiento Antirretroviral.

### **III.1 EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

*El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, los cuales son RNA virus, llamados así por poseer una enzima denominada transcriptasa reversa, la cual crea DNA a partir del RNA viral, y que se integra al genoma de la célula huésped desde donde se realiza la regulación del genoma viral para la producción de nuevos viriones. (10)*

*La infección por VIH es un proceso crónico que implica una producción elevada y constante de nuevos viriones, acompañada de la consecuente destrucción de linfocitos CD4+ (efecto citopático). Esta destrucción celular es compensada durante varios años, hasta que las reservas corporales se agotan, lo que desemboca en una depleción de estos linfocitos, que son las células coordinadoras de la respuesta inmune, razón por la cual se produce una inmunodeficiencia adquirida. El evento cardinal en la progresión a enfermedad es la replicación viral mientras que el evento determinante del desarrollo de inmunodeficiencia es la destrucción celular linfocitaria(Soto Ramírez, 2004)*

#### **MECANISMOS DEL VIH POR LOS QUE PRODUCIRIA RESULTADO PERINATALES ADVERSOS:**

*Aunque los mecanismos fisiopatológicos que producen estos resultados adversos aún son del todo desconocidos, se han planteado varias hipótesis al respecto:*

- *Enfermedades intercurrentes, asociados al estado de inmunosupresión de los pacientes, como : infección por sífilis, malaria, tuberculosis, anemia, entre otras; más prevalentes en países subdesarrollados y que se controlan más eficazmente en los países desarrollados (Habib,2008)*
- *Otros autores, como Lee (1997), postulan como mecanismos asociados a los niveles más elevados de IL-1b, IL-6 y TNF-en las placentas de las mujeres infectadas con VIH en comparación a sus controles (37)*
- *También se ha relacionado con un bajo recuento de CD4 como factor independiente asociado a complicaciones como RCIU, asociados también con la producción de citoquinas inducidas por la activación crónica del sistema inmune y el avanzado estado de la enfermedad. (32)*
- *La condición de inmunosupresión y el antígeno infectivo pueden interferir con la producción de hormonas esteroideas y sus metabolitos, los cuales están involucrados en inicio del parto pretermino. (22)*

### **III.2 EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL(TAR) PARA EL VIH**

*Desde su descubrimiento y aprobación de los primero antirretrovirales (Zidovudina) para el VIH en 1987 hasta la actualidad, se han elaborado muchos nuevos productos con diferentes mecanismos de acción y que en esquemas combinados como el Tratamiento Antirretroviral de Gran actividad (TARAA) han logrado notables avances en el tratamiento; es así, que con la terapia actual se ha logrado reducir la expectativa de vida promedio inicial (antes de los antirretrovirales)de 10-15 años, a una expectativa de vida comparable a la población general según los últimos estudios reportados (SMART Y SPIRIT STUDY)(VER RODGER-2013)*

*No obstante de su gran utilidad, los antirretrovirales tienen efectos colaterales probadas que pueden ser de más cuidado durante la gestación.*

#### **III.2.1 POSIBLES MECANISMOS FISIOPATOGENICOS PROPUESTOS PARA LA TAR**

*Debido a que la existencia misma de muchos de estos efectos colaterales es aun controvertida, existe poca información sobre los posibles mecanismos a través de los cuales se produzcan estos efectos, siendo algunos de ellos los siguientes:*

➤ **Restricción de Crecimiento Intrauterino:**

*Aunque no esta bien conocido el mecanismo causante, se postula que la producción materna de algunas citoquinas, inducidas por la activación crónica del sistema Inmune y el estado avanzado de la enfermedad, producen una alteración el crecimiento fetal. Así, esta bien documentado, que las placentas de mujeres infectadas con VIH producen más citocinas del tipo : Factor de Necrosis Tumoral alfa, interleucina 6,e interleucina 1 beta; en comparación de mujeres sanas. (37)*

➤ **Prematuridad:**

*Se ha asociado fármacos como los inhibidores de la Proteasa con cambios histológicos de corioamnionitis, al revisar las placentas que presentaron parto pretermino (38)*

### **III.2.2 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

*El Tratamiento Antirretroviral en el INPER ha evolucionado según las normas implantadas por las instituciones encargadas como: CONASIDA- CENSIDA*

*La atención perinatal del INPER a las gestantes con VIH, se podría dividir en tres etapas: la primera, que empezó en 1988, en la de atención obstétrica a la madre y vigilancia pediátrica de sus productos, donde los resultados perinatales mostraron una incidencia de 22% de transmisión. Una segunda etapa, donde la acción intervencionista fue la de administrar monoterapia antirretroviral profiláctica con ZDV en estas mujeres, lográndose una disminución al 10% de la transmisión perinatal; y una tercera fase iniciada en 1998, donde, como parte de estas estrategias, se inició terapia antirretroviral combinada, la realización de cesárea electiva e inhibición de la lactancia materna, que lograron, reducir la transmisión perinatal a tal grado que casi todos los niños nacidos hasta el momento actual han sido diagnosticados como libres de la infección. (39)*

## **III.3 FACTORES ASOCIADOS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (RPA)**

*Los RPA considerados en el presente trabajo son los que se consideran los que tienen mayor evidencia, los más significativos e importantes, por su incidencia y repercusiones maternas-neonatales: parto pre término, y recién nacido pequeño para la edad gestacional (nacimiento) .*

*Varios estudios han encontrado cierta asociación entre algunas condiciones específicas de la infección del VIH como de su tratamiento, con la aparición de los resultados perinatales adversos.*

*Dentro de las condiciones específicas propuestas como predictores de los resultados perinatales adversas tenemos:*

### **III.3.1 CONDICIONES DE LA INFECCION DEL VIH ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS**

#### **III.3.1.1 INFECCIONES OPORTUNISTAS (IO)**

*Se consideran IO a las que están asociadas a estados de inmuno supresión debido a la infección por VIH, son especialmente frecuentes cuando el recuento de CD 4 es menor a 200 cel/uL y el riesgo de desarrollarlas persiste aun durante los primeros meses posteriores al inicio del tratamiento antirretroviral, por lo cual podría servir como marcador de inmunosupresión y predecir algún resultado perinatal adverso. Debido a la eficacia de la TARA la mayoría de IO se presentan en individuos que desconocen estar infectados, y en aquellas que no responde virológicamente o inmunológicamente*

a la TAR. Aun son la principal causa de incapacidad, hospitalización y muerte en personas que viven con infección por VIH (40)

#### **III.3.1.2 NIVELES DE CARGA VIRAL**

Se considera como un marcador de la actividad replicativa viral. Se utiliza para monitorizar el éxito de la TAR, haciéndose diagnóstico de resistencia al tratamiento con una carga viral > 1000 persistente y varios autores lo han utilizado como marcador de resultados perinatales adversos, como Chen y col(2012) (41)

#### **III.3.1.3 RECUENTO DE LINFOCITOS CD 4**

Es un parámetro que se considera como referencia para estadiaje (CDC, 1993), y monitorización del tratamiento antirretroviral, ya que se correlacionan con la progresión de la enfermedad; por lo que varios autores los han usado como predictores de algunos RPA. Según la clasificación de CDC, a partir de un recuento de CD4 menor a 200, se considera ya con un grado de inmunosupresión severa, lo cual podría estar en relación o predecir algún resultado perinatal adverso, como lo han registrado Aaron y col (2012) (42) y Rollins y col (2007) (43).

### **III.3.2 CONDICIONES DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS**

#### **III.3.2.1 USO DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL DE ALTA ACTIVIDAD (TARAA)**

Chen y col, encontraron un aumento de riesgo para Parto pretermino, pequeños para edad gestacional y óbitos, en las gestantes tratadas con TARAA (41)

#### **III.3.2.2 USO DE INHIBIDORES DE PROTEASA (IP)**

Como se expuso anteriormente ambos tipos de fármacos han sido asociados a eventos como el parto pretermino y bajo peso al nacer (aparte de algunas asociaciones a teratogenicidad, que no es objeto de este estudio)

### **III.4 ESTUDIOS REALIZADOS AL RESPECTO EN MÉXICO**

De la información disponible, solo se encontró algunos trabajos descriptivos como el de Plazola (2009), (39) y revisiones bibliográficas como la de Blanche (2002) (44) Además, se encontraron trabajo respecto a la transmisión perinatal del VIH como el de Villagrana (2012) (45). y solo un trabajo de Figueroa y col (1999) respecto a los resultados obstétricos en gestantes con VIH (1999) (46), donde analiza una cohorte de 44 gestantes con VIH vs un grupo control, durante el periodo, 1989-1997, no encontrando una aumento significativo de complicaciones maternas ni fetales, excepto los problemas infecciosos.

## **IV PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Como hemos visto, existen muchas patologías durante el embarazo que están relacionadas tanto a la infección misma del VIH como a su tratamiento antirretroviral.

Con el uso generalizado de la terapia antirretroviral durante el embarazo, que promueve la OMS, con el fin de disminuir la transmisión perinatal, se están planteando nuevos escenarios donde persisten algunos Resultados Perinatales Adversos (RPA).

*La importancia de dichos RPA radica no solo en su alta prevalencia (aprox. 30-40%), sino a sus repercusiones que pueden tener algunos de ellos (prematurez, bajo peso para la edad, etc) en la morbimortalidad neonatal, déficit neuro cognitivos , problemas respiratorios crónicos y metabólicos.*

*De los Resultados perinatales Adversos ya expuestos, los más relevantes por su nivel de evidencia , su alta prevalencia y repercusiones en el desarrollo neonatal , son los siguientes: PEQUEÑO PARA LA EDAD(AL NACER), Y PARTO PRETERMINO,*

*Por otra parte, de las condiciones asociadas a los RPA expuestos, los de mayor utilidad en varios estudios mencionados son los relacionados a la Infección por VIH : Recuento de linfocitos CD4, Carga viral y presencia de Infecciones Oportunistas; y los relacionados al tratamiento antirretroviral: uso de TARAA y uso de Inhibidores de Proteasa.*

*Es así, que la relevancia de estos RPA nos obliga a preguntarnos respecto a las condiciones o factores que están asociados con la aparición de Resultados perinatales adversos como: Parto Pretermino, y Pequeño para la Edad (al nacer), a fin de poder enfocar los esfuerzos de la medicina para prevenirlos o atenuarlos.*

## **V JUSTIFICACION**

*Como se dijo anteriormente, relevancia de los resultados perinatales adversos en las gestantes con VIH radica no solo en su alta prevalencia sino en las repercusiones que tienen, especialmente en el ámbito neonatal.*

*Además, no existen estudios al respecto en el medio local, por tanto no solo desconocemos las cifras respecto a la prevalencia de estas en nuestra población, sino que tampoco existen datos acerca de su asociación con algunos factores relacionados a la enfermedad o tratamiento.*

*También, hay que tener en cuenta que dicha población de gestantes tiene alta prevalencia de factores que están asociados en forma independiente a los RPA (Por ejemplo: Toxicomanias, bajo nivel socioeconómico, etc) por tanto es necesario esclarecer su verdadera incidencia de los RPA.*

*Finalmente, teniendo conocimiento, de la ejecución de un estudio descriptivo (series de casos) en base a los registros que se realizaron durante los últimos 10 años, y conocedores de las grandes limitaciones que impone este tipo de datos, nos planteamos la realización de un análisis de los datos obtenidos en este trabajo previo, con el fin de intentar aprovechar al máximo la información obtenida así como servir de directriz hacia donde se podrían encaminar estudios posteriores, de naturaleza analítica, que puedan aportar mejor evidencia causal.*

## **VI PREGUNTA DE INVESTIGACION**

**¿EXISTE UNA MAYOR PROBABILIDAD QUE LAS GESTANTES INFECTADAS CON VIH QUE TIENEN UN RECUENTO DE LINFOCITOS CD4<500, CARGA VIRAL > 1000, INFECCIONES OPORTUNISTAS, USO DE TARAA Y USO DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA, PRESENTEN RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (PARTO PRETERMINO Y PEQUEÑO PARA LA EDAD AL NACER) RESPECTO A LAS QUE NO TIENEN ESTAS CONDICIONES?**

## VII HIPOTESIS

EL ODDS RATIO DE PRESENTAR PARTO PRETERMINO Y PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (AL NACER) EN GESTANTES CON INFECCION POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA, QUE TENGAN CD4 <200cel/ $\mu$ L, CARGA VIRAL > 1000, PRESENCIA DE INFECCIONES OPORTUNISTAS, USO DE TARAA Y USO DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA ES IGUAL O MAYOR A 3, COMPARADO CON AQUELLAS QUE NO TIENEN ESTAS CONDICIONES.

## VIII OBJETIVOS

### VIII.1 GENERALES:

Determinar si las gestantes con VIH que tienen **recuento de linfocitos CD 4<200cel/ $\mu$ L, carga viral>1000, Infecciones oportunistas, uso de TARAA y uso de Inhibidores de la Proteasa;** presentan riesgo aumentado (OR: 3) de presentar parto pre término, y pequeño para la edad (al nacer), en el Instituto Nacional De Perinatología.

### VIII.2 ESPECIFICOS

#### RESPECTO A LA INFECCION POR EL VIH

- Determinar si las gestantes infectadas con VIH que tienen **los niveles de CD4<200cel/ $\mu$ L** tienen un riesgo aumentado de presentar parto pre término, y pequeño para la edad (al nacer)
- Determinar si las gestantes infectadas con VIH que tienen **una carga viral > 1000** tienen un riesgo aumentado de presentar parto pre término, y pequeño para la edad (al nacer)
- Determinar si las gestantes infectadas con VIH que tienen **Infecciones oportunistas** tienen un riesgo aumentado de presentar parto pre término, y pequeño para la edad (al nacer)

#### RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

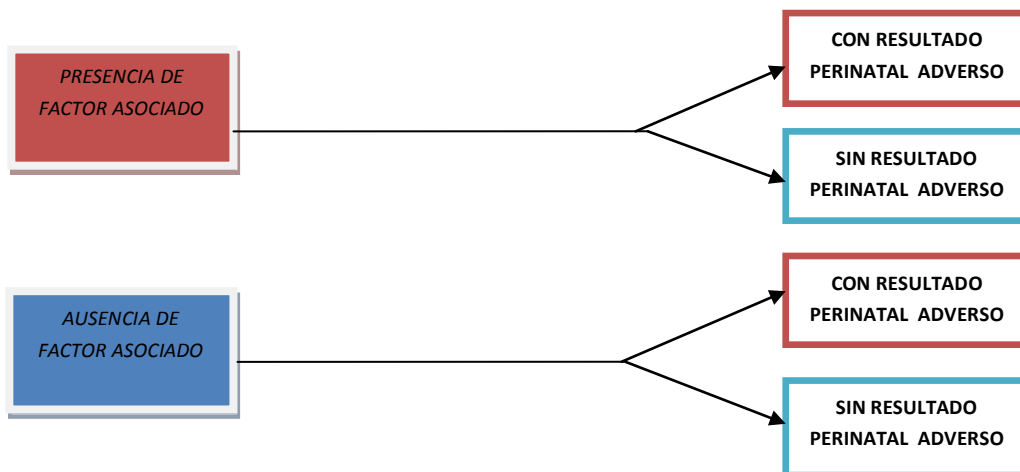
- Determinar si las gestantes infectadas con VIH que **utilizaron TARAA** tienen un riesgo aumentado de presentar parto pre término, y pequeño para la edad (al nacer)
- Determinar si las gestantes infectadas con VIH que **usaron inhibidores de Proteasa** tienen un riesgo aumentado de presentar parto pre término, y pequeño para la edad (al nacer)

## IX METODOLOGIA

### IX.1 TIPO DE INVESTIGACION :

- Según la intervención del investigador: OBSERVACIONAL
- Según la planificación de la toma de datos: RETROLECTIVO
- Según en número de ocasiones de medición variable: LONGITUDINAL
- Según el número de variables: ANALITICO

*Ilustración 1: DISEÑO DE ANALISIS DE DATOS*

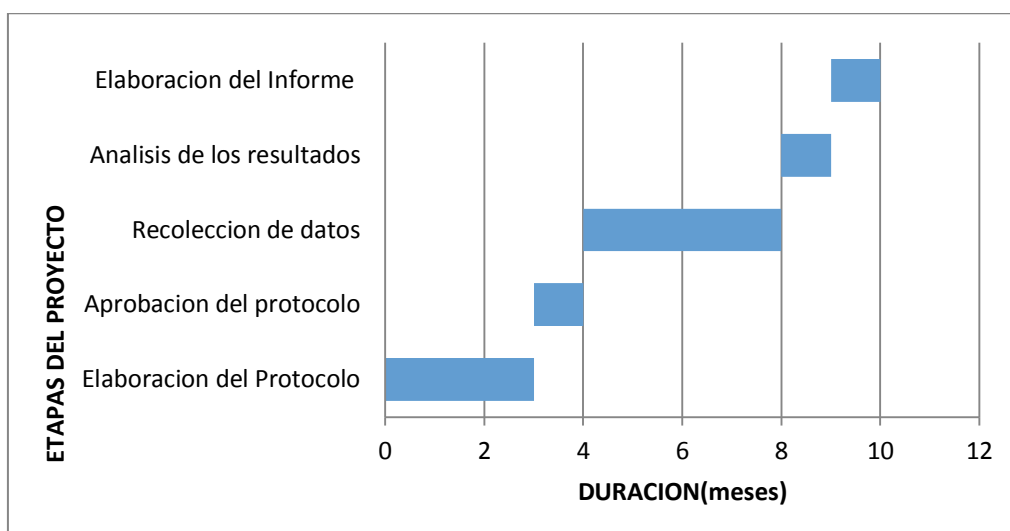


**IX.2 LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO:**

*Instituto Nacional de perinatología “Isidro Espinoza de los Reyes “*

**IX.3 DURACION DEL ESTUDIO:**

*2 años , Cronograma:*



**IX.4 MUESTRA DEL ESTUDIO:**

**IX.4.1 UNIVERSO MUESTRAL**

*Todas las gestantes con Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana que fueron atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología*

**IX.4.2 POBLACION OBJETIVO**

*En el presente estudio serán incluidas las gestantes con Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana cuyo parto fue atendido en el Instituto Nacional de Perinatología y que cumplan los criterios establecidos.*

**IX.4.3 UNIDAD DE ESTUDIO**

**IX.4.3.1 UNIDAD DE MUESTREO**

*Gestante con Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana que presente algún Resultado Perinatal Adverso en estudio (Parto Pretermino, y Pequeño para la Edad al nacer.)*

**IX.4.3.2 UNIDAD DE ANALISIS**



Condiciones relacionadas a la Infección por VIH (Linfocitos CD4, Carga viral, Infecciones Oportunistas) y tratamiento antirretroviral (TARAA E INHIBIDORES DE PROTEASA) de las gestantes que cumplan los criterios establecidos.

#### IX.4.3.3 UNIDAD DE INFORMACION

Estará formado por todos los expedientes clínicos, de las pacientes que cumplan los criterios.

#### IX.4.3.4 UNIDAD DE OBSERVACION

Serán los datos registrados en el expediente clínico durante los controles durante la gestación en consultorio externo (obstétricas, infectológicas, pediátricos), evoluciones clínicas durante las hospitalizaciones y reportes de intervenciones quirúrgicas o atención de parto.

#### IX.4.4 CALCULO DE LA MUESTRA

Para el cálculo de la muestra se utilizaron los siguientes parámetros:

Nivel de Confianza: 0.95

Poder: 0.8

Incidencia esperada en no expuestos: 0.11 (Se tomó como referencia la menor incidencia correspondiente a la incidencia de Pequeño para la edad al nacer, referidas en el trabajo de Kreitchmann y col, (6))

Riesgo Relativo (esperado): 3

Para lo cual se utilizó el software disponible en: <http://epitools.ausvet.com.au/content.php?page=cohortSS&P1=0.11&RR=3&Conf=0.95&Power=0.8>

#### Sample size for a Cohort study

Analysed: Fri May 16, 2014 @ 18:33

#### Results

##### Sample size for specified values

Expected incidence in unexposed	0.11
Assumed relative risk	3
Confidence level	0.95
Power	0.8
Study type	Cohort study
Sample size per group	52
Total sample size (both groups):	104

##### Sample size (per group) for range of incidence values and relative risks

	P = 0.005	P = 0.01	P = 0.02	P = 0.03	P = 0.04	P = 0.05	P = 0.1
RR = 2	4671	2316	1139	746	550	432	197
RR = 3	1551	766	373	243	177	138	59
RR = 4	858	422	204	131	95	73	29
RR = 5	576	282	135	86	61	47	17
RR = 10	204	97	44	26	17	12	1

#### IX.4.5 DISEÑO DEL MUESTREO:

No probabilístico de tipo casos consecutivos

## X CRITERIOS DE SELECCIÓN:

### X.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Gestantes con diagnóstico confirmado (METODO ELISA + WESTERN BLOT) de Infección por VIH antes o durante el embarazo, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, desde Enero 2003 hasta Diciembre del 2013.
- Gestantes con infección por VIH que hayan iniciado su atención y control, en cualquier momento del embarazo o previo a este, en el Instituto Nacional de Perinatología, desde Enero 2003 hasta Diciembre del 2013.

- Gestantes con infección por VIH que hayan presentado al menos 1 resultado perinatal adverso en estudio (Parto Pretermino Espontaneo, Y Pequeño Para La Edad Al Nacer) PARA FORMAR EL GRUPO DE ESTUDIO
- Gestantes con infección por VIH que no hayan presentado ningún resultado perinatal adverso (de todos los conocidos) PARA LA FORMACION DEL GRUPO CONTROL

### **X.2 CRITERIOS DE NO INCLUSION**

- Gestante que ingresaron con diagnostico externo (extra INPER) de infección con Virus de Inmunodeficiencia adquirida, pero que no se haya logrado confirmar este diagnóstico en el Instituto.
- En el presente trabajo no se incluirá el análisis de resultados adversos perinatales diferentes a los ya expuestos, por tanto no se incluirán gestaciones con muertes maternas, muertes neonatales, fetos con defectos congénitos, hepatotoxicidad materna o neonatal, toxicidad mitocondrial, ni toxicidad hematológica, abortos óbitos, ni con transmisión perinatal.

### **X.3 CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Gestantes infectadas por HIV cuyo parto no fue atendido en el Instituto Nacional de Perinatología
- Expedientes Clínicos sin la información requerida en los instrumentos de recolección de datos.
- Gestantes infectadas por HIV con embarazo múltiple.

## **XI VARIABLES DE CARACTERIZACION**

### **XI.1 VARIABLES DEPENDIENTES (RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS)**

- Parto Pre término Espontaneo
- Pequeño para la edad (al nacer)

### **XI.2 VARIABLES INDEPENDIENTES (CONDICIONES ASOCIADAS)**

#### **XI.2.1 DE LA INFECCION POR VIH**

- Niveles de Linfocitos CD4:
- Niveles de Carga viral
- Infecciones Oportunistas

#### **XI.2.2 DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL**

- Uso de TARAA
- Uso de Inhibidores de la Proteasa
- 

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>
<b>RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (RPA)</b>	Patologías maternas, fetales o neonatales, relacionada con el embarazo, parto o puerperio.	Se consideraran a el Parto pre término Espontaneo, Bajo Peso al nacer y Pequeño para la edad (al nacer)	cualitativa	Nominal: presente/ausente

<b>EDAD GESTACIONAL</b>	<i>Duración del embarazo calculada desde el 1er día de la última menstruación hasta el evento gestacional en estudio o nacimiento.</i>	<i>Se calcula obteniendo número total de días transcurridos entre el 1er día de la última menstruación hasta el evento gestacional en estudio y luego dividiéndolo entre 7.</i>	<i>cuantitativa</i>	<i>Razón: semanas de gestación.</i>
<b>DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE VIH</b>	<i>Confirmación del diagnóstico con pruebas de laboratorio según algoritmo de OMS(Washington, D.C.: OPS/OMS; 2009), para adultos y niños menores de 18 años.</i>	<i>Se tomaran en cuenta los lineamientos de la norma: NOM-010-SSA2-1993. Se considerara que la persona se encuentra infectado por el VIH si presenta dos resultados de prueba de Tamizaje de anticuerpos positivos y prueba suplementaria positiva.</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal: presente/ausente</i>
<b>RESULTADOS PERINATALES</b>				
<b>PARTO PRETERMINO</b>	<i>Finalización de la gestación antes de las 37 semanas de gestación</i>	<i>Nacimiento entre las 20 y 37 SDG.</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal: presente o ausente</i>
<b>PEQUEÑO PARA SU EDAD (AL NACER)</b>	<i>Recién Nacido con peso menor a Percentil 10 de la distribución de los pesos correspondiente a la Edad gestacional</i>	<i>Recién Nacido con peso menor a Percentil 10 de la distribución de los pesos correspondiente a la Edad gestacional (tabla de Lubchenco)</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal: presente/ausente</i>
<b>CONDICIONES ASOCIADAS</b>				
<b>RECUENTO CD4</b>	<i>Determinación de la concentración de los linfocitos CD4 en sangre materna por medios automáticos de conteo.</i>	<i>Determinación de la concentración de los linfocitos CD4 en sangre materna por medios automáticos de conteo.</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>De Intervalo</i>
<b>CARGA VIRAL</b>	<i>Determinación de la concentración promedio de partículas virales (VIH) en una muestra sanguínea materna con la técnica PCR</i>	<i>Determinación de la concentración promedio de partículas virales (VIH) en una muestra sanguínea materna con la técnica PCR.</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>De intervalo</i>
<b>INFECCION OPORTUNISTA(IO)</b>	<i>Infeccion asociada al estado de inmunosupresión ocasionada por el VIH</i>	<i>Infeccion asociada al estado de inmunosupresión ocasionada por el VIH, y definida en la clasificación de la CDC en 1994</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal: presente/ausente</i>
<b>TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL DE ALTA ACTIVIDAD (TARAA)</b>	<i>Uso de al menos 3 diferentes antirretrovirales, de los cuales al menos 2 tengan un mecanismo de acción diferente</i>	<i>Uso de al menos 3 diferentes antirretrovirales, de los cuales al menos 2 tengan un mecanismo de acción diferente</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal: presente/ausente</i>
<b>USO DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA</b>	<i>Uso de Antirretroviral que actua inhibiendo la enzima proteasa que actúa convirtiendo poliproteinas en proteínas estructurales del "core" viral y en enzimas esenciales del VIH</i>	<i>Cuando se utilicen cualquiera de los siguientes fármacos: Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir(FPV) Indinavir(IDV) Lopinavir/Ritonavir(LPV/r) Ritonavir(RTV) Saquinavir (SQV) Tipranavir(TPV)</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Nominal: Presente/Ausente</i>

## **XII METODOS, TECNICAS E INSTRUMENTOS EN LA RECOLECCION DE DATOS**

### **XII.1 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCION DE DATOS**

#### **XII.1.1 CAPTACION DE PACIENTES**

- *Se solicitara el apoyo del Departamento de Análisis y Estadística del Instituto Nacional de Perinatología, para obtener la lista completa de todas las gestantes con Diagnostico de Infección por VIH y de sus Hijos recién nacidos, que fueron atendidas en el Instituto, durante el periodo 2003 hasta 2013. Dicha lista deberá contar con el nombre completo de los pacientes así como su número de expediente de cada uno.*
- *Se solicitara apoyo del jefe a cargo de la consulta externa de Obstetricia y de Archivo, para la revisión de los expedientes de la lista de pacientes obtenida.*
- *Con la revisión inicial de los expedientes se procederá a seleccionar el grupo de pacientes de estudio con aquellos que cumplan los criterios de inclusión, y se separara del estudio aquellos que tengan algún criterio de exclusión.*

#### **XII.1.2 OBSERVACION DEL EVENTO**

- *En la revisión del expediente clínico se procederá a identificar los Resultados Perinatales Adversos (RPA) ya establecidos, para lo cual se examinaran datos clínicos y de laboratorios registrados en el expediente correspondientes al embarazo, parto y puerperio (42 días post parto) en estudio, y los que serán luego valorados según las definiciones Operacionales ya mencionadas, con lo que se determinara la presencia o ausencia de estos.*
- *Para identificar los factores asociados a los RPA, se examinara los datos registrados en los antecedentes, evoluciones clínicas y laboratorios durante la gestación en estudio, para luego valorarlos según las definiciones operacionales ya mencionadas, con lo que se determinara la presencia o ausencia de estos.*
- *Se hará seguimiento de los datos maternos hasta el cumplimiento del puerperio (42 días) y el seguimiento neonatal hasta el alta hospitalaria.*

### **XII.2 METODO DE RECOLECCION DE DATOS**

*Los datos de los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados, se recopilaran en un formulario diseñado para el presente estudio (ver anexo 1). Dichos formularios estarán bajo la responsabilidad del investigador quien comprobara que todos los datos solicitados estén registrados en la hoja de recolección de datos (anexo 1).*

### **XIV.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LOS DATOS**

*Constará de un cuestionario con preguntas y respuestas cerradas, que involucren los filiación, antecedentes, las características clínicas, exámenes de laboratorios y resultados, de las gestantes con infección por VIH atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología)*

## **XV ANALISIS DE LOS DATOS**

### **XV.1 PROCESAMIENTO DE DATOS**

- *Una vez terminado el periodo de recolección de información se confeccionará una base de datos en el programa Excel, con el fin de poder analizar la información recopilada.*

- Para los datos descriptivos se utilizarán la media, los porcentajes y las proporciones y se mostrarán en tablas de doble entrada, como datos demográficos.
- Se tratará de identificar las posibles variables confusoras e intercurrentes, que puedan alterar los resultados, según el conocimiento existente de los factores de riesgo para cada uno de los Resultados Perinatales Adversos.
- Se usarán tablas de contingencia para examinar las asociaciones de los resultados perinatales adversos con sus condiciones asociadas.

	PRESENCIA DE RESULTADO PERINATAL ADVERSO	AUSENCIA DE RESULTADO PERINATAL ADVERSO	TOTAL
PRESENCIA DE CONDICION ASOCIADA			
AUSENCIA DE CONDICION ASOCIADA			
TOTAL			

## **XV.2 ANALISIS ESTADISTICO**

- Primero, se resumirán y presentarán la información clínica de la muestra en estudio encontrada, utilizando estadística descriptiva.
- Segundo, se realizará un Análisis Bivariante, con todas las variables de estudio del presente trabajo, así como con las que se crea que pueden influir en los resultados (confusoras), utilizando pruebas estadísticas como Chi cuadrada para variables cualitativas, T student para variables cuantitativas, etc.; según sea el caso. Se tomará como Criterio una  $p < 0.15$ , para su inclusión dentro de un análisis posterior: REGRESION LOGISTICA.
- Finalmente, se planteará la realización de un análisis con Regresión Logística, para evaluar el efecto conjunto de las variables de estudio.
- Se considerarán como potenciales variables confusoras:
  - Edad materna
  - Toxicomanías
  - Antecedente de parto pretermino
  - Multiparidad
- El análisis se hará utilizando el paquete estadístico SPSS v. 21.0

## **XVI- ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION**

El desarrollo del presente trabajo de investigación, atiende a los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto a investigación, ya que no conlleva riesgo alguno para el paciente de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, y de acuerdo al artículo 17 de éste mismo título, es considerado UNA INVESTIGACIÓN SIN RIESGO (Categoría I), por ser una investigación sin riesgo, ya que en esta solo se manejan documentos con enfoque retrospectivo y no se hará ninguna intervención. Los procedimientos propuestos en la presente investigación, están de acuerdo con las normas éticas, con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1875 enmendadas en 1989, y con los códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación.

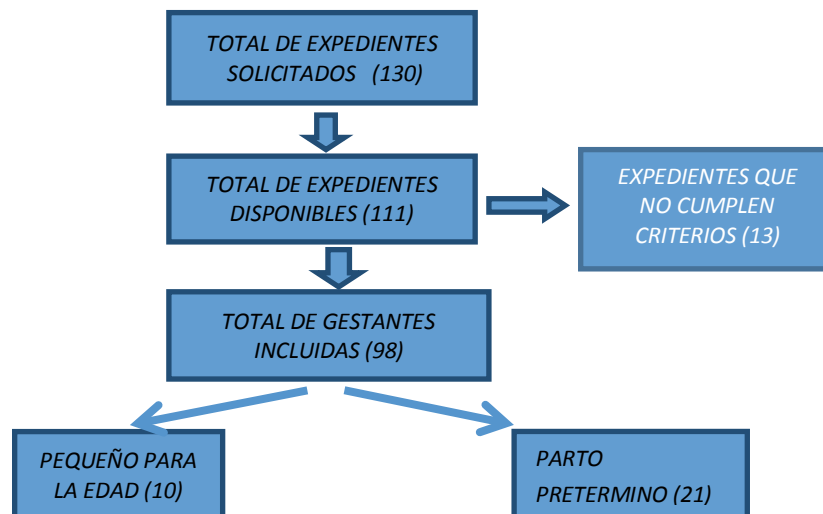
## XVII RESULTADOS

Se identificaron un total de 130 expedientes correspondientes a gestantes con infección con VIH que fueron atendidas durante el periodo Enero 2003- Diciembre 2012, de las cuales solo se pudo obtener expedientes de 111 pacientes para su revisión, luego de la cual se seleccionaron solo 98 expedientes que cumplieron los criterios establecidos para el presente estudio.

De los casos incluidos en el presente estudio (98 gestantes), se identificaron 21(21.42%) gestantes que presentaron Parto pre término, y 10(10.2%) gestantes cuyos recién nacidos fueron catalogados como Pequeños para la edad al nacer.

El análisis de los resultados obtenidos se realizara primero tratando de hacer una descripción de la prevalencia de las características más relevantes para el presente estudio, luego se trató de realizar un ANALISIS BIVARIADO de estas características, para detectar si por su desigual distribución en los grupos de estudio podrían alterar los resultados con los Factores de interés ( Recuento CD4, Carga viral, Infecciones Oportunistas, TARAA, Inhibidores de Proteasa); finalmente, se tratara de realizar UN ANALISIS MULTIVARIADO (con las variables de interés)

**Ilustración 2: FLUJOGRAMA DE LA RECOLECCION DE DATOS**



### XVII.1 DESCRIPCION GENERAL

En ambos grupos de gestantes: Parto Pretermino y Recién Nacido Pequeño para la Edad (PPT y PEG) el mayor grupo de gestantes se ubicó en las primigestas y segundigestas, igualmente ambos grupos coincidieron en el predominio del Nivel Socioeconomico 1, el grupo de gestantes con Parto Pretermino tuvo una mayor incidencia de Toxicomanías respecto a la de PEG, incluidas las que consumían Cocaína/ Marihuana. Respecto al estado de la infección por el VIH, en ambos grupos predominaron en el grupo de Carga viral < 1000 y Recuento de CD 4 > 500 cel/uL. El uso de Tratamiento Antirretroviral de Alta actividad fue mayor en el grupo de PEG respecto al de PPT. En ambos grupos de predominio el tratamiento antirretroviral sin Inhibidores de Proteasa. Finalmente respecto al Antecedente de parto pre termino solo se encontró un grupo pequeño en las gestantes con PPT y mas no en las que tuvieron PEG.

En primer lugar: Se realizó un análisis respecto la distribución de algunas características demográficas y antecedentes obstétricos en todos los grupos de estudio, ya que podrían alterar

los resultados si tuvieran una distribución desigual; para lo cual se emplearon Test estadísticos de comparación de medias (T DE STUDENT) y comparación de proporciones (JI CUADRADA); encontrando que no había diferencias significativas de estos entre los grupos de estudio, como se puede apreciar en la Tabla 1

**Tabla 1**

	PARTO PRETERMINO			RECIEN NACIDO PEQUEÑO PARA LA EDAD		
	SIN PPT (%)	CON PPT (%)	P	NO PEG (%)	SI PEG (%)	P
	77	21		88	10	
<b>EDAD MATERNA AL INGRESO</b>	27.8	30.3	0.055	29.4	26.7	0.12
<b>GESTAS</b>			0.81			0.95
1	26	8(38.1)		47	5(50)	
2	23	6(28.6)		26	3(30)	
3	120	6(28.6)		7	1(10)	
4	6	0(0)		6	1(10)	
5	2	1(4.8)		2	0(0)	
<b>NIVEL SOCIO ECONOMICO</b>			0.95			0.66
1	48	13(61.9)		60	6(60)	
2	24	6(28.6)		13	2(20)	
3	5	2(9.5)		7	2(20)	
<b>TOXICOMANIAS</b>			0.95			0.66
Tabaco	4	2(9.5)		5	2(20)	
Alcohol	2	0(0)		2	0(0)	
Cocaina/Marihuana	3	3(14.3)		1	0(0)	
<b>ANTECEDENTE DE PARTO PRETERMINO</b>			0.82			0.43
SI	12	2(9.5)		4	0(0)	
NO	65	19(90.5)		84	10(100)	

## **XVII.2 ANALISIS BIVARIADO**

En segundo lugar, se realizó un análisis BIVARIADO entre cada una de las Variables independientes (Condición asociada) con su Variable Dependiente (Resultado perinatal adverso), para establecer si existe una relación estadísticamente significativa entre cada una de ellas, empleando pruebas estadísticas como JI CUADRADA Y TEST EXACTO DE FISHER, según sea el caso.

### **CONDICIONES ASOCIADAS CON PARTO PRETERMINO**

**Tabla 2**

	CON PARTO PRETERMINO	SIN PARTO PRETERMINO	TOTAL	TEST EMPLEADO	Ji CUADRADA
LINF CD 4<200cel/μL	6	16	22	VALOR DE P	0.229
LINF CD 4>200cel/μL	15	61	76	INTERPRETACION	No significativo
<b>TOTAL</b>	21	77	98		

Tabla 3

	CON PARTO PRETERMINO	SIN PARTO PRETERMINO	TOTAL
CARGA VIRAL >1000 copias/ml	10	19	29
CARGA VIRAL <1000 copias/ml	11	58	69
TOTAL	21	77	98

TEST EMPLEADO	JI CUADRADA
VALOR DE P	0.01
INTERPRETACION	significativo

Tabla 4

	CON PARTO PRETERMINO	SIN PARTO PRETERMINO	TOTAL
CON INFECCIONES OPORTUNISTAS	1	5	6
SIN INFECCIONES OPORTUNISTAS	20	72	92
TOTAL	21	77	98

TEST EMPLEADO	EXACTA DE FISHER
P	0.32
INTERPRETACION	No significativo

Tabla 5

	CON PARTO PRETERMINO	SIN PARTO PRETERMINO	TOTAL
CON TARA A	8	34	42
SIN TARA A	13	43	56
TOTAL	21	77	98

TEST EMPLEADO	JI CUADRADA
P	0.619
INTERPRETACION	No significativo

Tabla 6

	CON PARTO PRETERMINO	SIN PARTO PRETERMINO	TOTAL
CON INHIBIDORES DE PROTEASA	7	25	32
SIN INHIBIDORES DE PROTEASA	14	52	56
TOTAL	21	77	98

TEST EMPLEADO	JI CUADRADA
P	0.94
INTERPRETACION	No significativo

Como se puede apreciar en las tablas 2 a 6, solo se encontró diferencias estadísticamente significativas para una carga viral materna >1000 copias/ml para la ocurrencia de parto pretermino ( $p=0.01$ ), no encontrando diferencias en las otras condiciones propuestas, obteniendo valores de muy superiores al nivel establecido de alfa: 0.05.



## CONDICIONES ASOCIADAS CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL

**Tabla 7**

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	TOTAL
LINF CD 4<200cel/ $\mu$ L	4	19	23
LINF CD 4>200cel/ $\mu$ L	6	69	75
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>88</b>	<b>98</b>

TEST EMPLEADO	EXACTO DE FISHER
<b>P</b>	0.056
<b>INTERPRETACION</b>	No significativo

**Tabla 8**

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	TOTAL
CARGA VIRAL>1000 copias/ml	4	26	30
CARGA VIRAL<1000 copias/ml	6	62	68
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>88</b>	<b>98</b>

TEST EMPLEADO	EXACTO DE FISHER
<b>P</b>	0.21
<b>INTERPRETACION</b>	No significativo

**Tabla 9**

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	TOTAL
CON INFECCIONES OPORTUNISTAS	1	3	4
SIN INFECCIONES OPORTUNISTAS	9	85	94
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>88</b>	<b>98</b>

TEST EMPLEADO	EXACTO DE FISHER
<b>P</b>	0.29
<b>INTERPRETACION</b>	No significativo

**Tabla 10**

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	TOTAL
CON TARA A	6	37	43
SIN TARA A	4	51	55
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>88</b>	<b>98</b>

TEST EMPLEADO	EXACTO DE FISHER
<b>P</b>	0.21
<b>INTERPRETACION</b>	No significativo

**Tabla 11**

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	TOTAL
CON INHIBIDORES DE PROTEASA	3	30	33
SIN INHIBIDORES DE PROTEASA	7	58	65
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>88</b>	<b>98</b>

TEST EMPLEADO	EXACTO DE FISHER
<b>P</b>	0.63
<b>INTERPRETACION</b>	No significativo

Como se puede apreciar, en cada una de las comparaciones realizadas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los factores propuestos y la ocurrencia de RN Pequeños para su edad gestacional, solo en el caso del recuento de linfocitos CD4 el valor de P se aproxima al límite fijado de 0.05.

### **XVII.3 ANALISIS MULTIVARIADO (REGRESION LOGISTICA)**

Para la realización de este análisis se empleó un modelo de REGRESION LOGISTICA (ya que las variables dependiente eran cualitativas), para lo cual nos tuvimos que limitar el análisis a 2 variables independiente de estudio, debido a que se tuvo que respetar el criterio que por cada variable independiente de análisis debe haber 10 caso de estudio, y dado que se obtuvo 20 casos de PPT Y 10 de PEG, el análisis se limitó a las 2 variables de especial interés en este estudio ( las que obtuvieron un valor de P más próximo a 0.05): CARGA VIRAL Y RECUENTO DE LINFOCITOS CD4, con lo cual se obtuvo los siguientes resultados.

	PARTO PRETERMINO			RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL		
	OR	IC 95%	SIGNIF(p)	OR	IC 95%	SIGNIF(p)
<b>ESTADO INMUNOLÓGICO AL INGRESO:</b>						
<b>CD4 &lt;200</b>	0.95	0.21-3.39	0.94	3.16	0.51-18.85	0.205
<b>CARGA VIRAL (INGRESO)</b>						
<b>CV &gt;1000</b>	3.43	1.06-11.08	0.039	1.34	0.24-7.96	0.747

De este análisis, solo se obtuvo un resultado con significancia estadística para la CARGA VIRAL >1000 u/dL, con un OR: 3.43, IC (1.06-11.08) con un nivel de confianza del 95%, y una P < 0.05.

## **XVIII DISCUSION**

Teniendo en cuenta nuestro objetivo Principal planteado al inicio del presente trabajo, solo se pudo encontrar una diferencia estadísticamente significativa en las gestantes con una CARGA VIRAL >1000 u/dL, como factor asociado a la ocurrencia de un PARTO PRETERMINO, estimando una fuerza de asociación de OR: 3.43, IC (1.06-11.08); los resultados obtenidos muestran una clara relación entre ambas variables, ya que con un ODDS RATIO mayor a 3, se considera una fuerza de asociación MODERADA A FUERTE, y hacen mucho más factible que las diferencias encontradas sean debidas indudablemente al factor en estudio (carga viral) y no puedan ser explicados enteramente por factores confusores no identificados o no controlados (47). Por tanto, estos hallazgos pueden ser importantes, no solo por su posible utilidad clínica, sino también por los datos que aportan sobre la relación fisiopatológica entre la infección del VIH y el parto pre término.

Los resultados encontrados pueden explicarse, en parte, debido a que la Carga Viral es un marcador de la replicación viral, el cual es el evento cardinal en la progresión a enfermedad, mientras que el evento determinante del desarrollo de inmunodeficiencia es la destrucción celular linfocitaria. (48), y teniendo en cuenta que la replicación viral va acompañada de la destrucción de linfocitos CD4, es esperable que esta destrucción se liberen diversas citosinas, como IL-1b, IL-6 y TNF, (37), que podrían iniciar el parto pre término. Sin embargo, en el presente trabajo, no se encontró relación significativa de los resultados perinatales adversos con la disminución del recuento de CD 4, lo cual podría deberse a problemas de suficiencia de muestra (que explicaremos más adelante) o como reflejo de otras mecanismos fisiopatológicos aún desconocidos que relacione el parto pre término y la carga viral, sin mediación de la lisis de linfocitos.

Los resultados encontrados muestran una fuerza de asociación mayor al encontrado por otros autores como el trabajo realizado por Kreithamnn y col, (6) que utiliza un punto de corte de CARGA VIRAL > 400 copias/mL, encontrando que esta es un factor predictor de PARTO PRETERMINO , con un OR: 1.47 IC (1.11-2.09); otros trabajo como el de Machado ycol (49) toman un punto de corte superior: CARGA VIRAL > 10 000 copias/mL, encontrando esta condición fue un factor de riesgo independiente para PARTO PRETERMINO. Existen también otros trabajos que relacionan a la Carga Viral con otros resultados perinatales como los Recién nacidos con Peso bajo para la edad gestacional, como el de Aarón y col, (42), quien encuentra que los resultados perinatales estudiados (PEG) están principalmente con la severidad de la Infección con HIV, siendo la Carga Viral un reflejo de esto.

En el presente trabajo, no se encontró diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las demás condiciones asociadas propuestas (RECuento LINFOCITOS CD4, INFECCIONES OPORTUNISTAS, USO DE TARAA, USO DE INHIBIDORES DE PROTEASA) con los resultados perinatales estudiados (PARTO PRETERMINO Y RN PEQUEÑO PARA LA EDAD ), a pesar de que desde el punto de vista teórico ( biológica y clínicamente) se esperaba una correspondencia; estos hallazgos se contraponen a lo encontrado por Kreitchmann (6), Machado (49), Rollins (43), Elouevi (50), donde si encuentran alguna relación entre las variables antes mencionadas, siendo la mas común encontrada la de un Recuento linfocitos CD4 < 200 cel./ $\mu$ L como predictor para resultados perinatales adversos. Como se expuso en el marco teórico, esta relación esperada tiene como fundamento que la mayoría de los factores estudiados son marcadores de la progresión de la enfermedad, por lo que “teóricamente” debería haber una relación.

La falta de asociación encontrada puede deberse a varios factores: desde el punto de vista estadístico puede tratarse de un efecto muy pequeño (que necesite muestras más grandes para manifestarse) o bien porque el número de sujetos de estudio sea escaso, ambos factores nos llevarían a enfrentar un ERROR TIPO 2, y como tercera alternativa tendríamos a que efectivamente no existan diferencias (en realidad)

Respecto a la primera posibilidad, tendríamos que remontarnos a otros trabajos donde han estudiado de factores asociados como, Recuento de linfocitos CD4 < 200 cel/ $\mu$ L (43), encontrando una fuerza de asociación pequeña : OR: 1.86, por lo que para replicar tales diferencias necesitaríamos una muestra importante.

Respecto a la segunda posibilidad, efectivamente no se logró completar la muestra calculada al inicio del presente trabajo (grupos de 50 gestantes), lo cual pueda incidir en disminuir la potencia de las pruebas aplicadas, y por tanto, nos aproxima a un error tipo 2, por lo que es necesario interpretar la ausencia de estas diferencias significativas bajo estas limitaciones, y que sirva el presente trabajo, como muestra de la necesidad de contar con amplios estudios, probablemente multicentricos, que puedan proveer una potencia adecuada que fundamenten los resultados que se encuentren. Sin embargo, hay que tener en cuenta, que si bien esto mella la validez externa, por tratarse de un estudio analítico y comparativo, tiene menor efecto en la validez interna, ya que hay que tener en cuenta los fundamentos biológicos para su extrapolación y no solamente las estadísticas (51).

## **FORTALEZAS Y LIMITACIONES**

*Creemos que las principales limitaciones del presente estudio son en primer lugar el escaso número de pacientes que se pudieron incluir, y esto debido principalmente al escaso número de gestantes infectadas con VIH que se tratan anualmente en el Instituto Nacional de Perinatología, por lo que resulta difícil encontrar un buen número de casos para su estudio.*

*Otra limitante para el presente estudio, es la naturaleza del diseño que tiene, especialmente en lo que respecta a la recolección de datos, ya que por ser retrolectiva, se tiene que trabajar con datos que se cuenta y no planificar ni controlar la toma de los datos como podría ser un estudio prolectivo. Esto justamente es muy importante cuando se desea tomar como parámetros de la infección como carga viral y recuento de CD 4, que son buenos marcadores de la enfermedad, pero que no pudieron ser tomados todos en el mismo momento del embarazo para hacer posible su comparación. Esto es un importante limitación que hay que tener en cuenta, especialmente por tratarse de un estudio con intención clínica de CURSO CLINICO Y PRONOSTICOS, donde es muy importante iniciar el seguimiento o comparación desde un mismo punto de la enfermedad en todos los individuos. Sin embargo, nosotros preferimos mantener como punto de referencia para la CARGA VIRAL Y RECUESTO DE LINFOCITOS CD4, la primera tomada durante la gestación, principalmente, debido a que creemos que es la que mejor refleja el estado inicial de la Infección por VIH, ya que si se toman los controles posteriores o aun los más cercanos al parto, creemos que estos reflejarían principalmente la efectividad o no del tratamiento antirretroviral indicado. Además, si tenemos en cuenta que la mayor parte de los cambios maternos y fetales son condicionados al inicio de la gestación, cualquier característica de la infección por VIH que actúe en esta etapa, tendrá las mayores repercusiones en comparación con las tardías.*

*Además, por la INTENCION CLINICA, este estudio es propenso a diversos SESGOS, inherentes al propio diseño, como el S. de susceptibilidad, el S. de Migración, S. de medida (no aplicable en este trabajo), S. de Confusión, etc; la mayoría de los cuales no se pudo controlar adecuadamente, principalmente debido a la naturaleza retrolectiva de la toma de datos, y por lo que estos factores podrían haber afectado los resultados obtenidos, y es necesario tenerlos presentes al interpretarlos.*  
(52)

*Una fortaleza del presente estudio, consideramos que podría ser el tomar como referencia o predicción de los resultados perinatales adversos, a datos clínicos "MAS OBJETIVOS" como el recuento de linfocitos de CD 4 y Carga viral, los cuales resultan ser más fidedignos representantes del curso de la infección del VIH, en comparación de otras características clínicas de la enfermedad que pueden estar sujetas a sesgo.*

## **INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS**

*Creemos que los resultados del presente estudio deben ser interpretados en función a las limitaciones que ya se ha mencionado, en especial el pequeño tamaño de muestra tomado, lo cual se manifiesta en la poca significancia alcanzada y los intervalos de confianza amplios que resultan. Por tanto, este estudio muestra la necesidad de la realización de estudio multicentricos que incluyan poblaciones mas amplias para el análisis de las variables en estudio.*

## XIX CONCLUSIONES

- *Las gestantes con infección por VIH, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, que tienen una carga viral > 1000 u/dL tienen un riesgo incrementado de presentar PARTO PRETERMINO : OR: 3.43, IC (1.06-11.08)*
- *La falta de asociación entre las demás condiciones asociadas como: RECUENTO LINFOCITOS CD4, INFECCIONES OPORTUNISTAS, USO DE TARAA, USO DE INHIBIDORES DE PROTEASA con los resultados perinatales adversos, puede estar en función a las limitaciones del presente estudio (tamaño de muestra reducida y falta de control de algunos factores confusores, .*
- *Debido a la importancia e implicancias que tienen algunos resultados perinatales adversos (PARTO PRETERMINO Y RECIEN NACIDO PEQUEÑO PARA SU EDAD), se requieren la realización de estudios prospectivos con mayor muestra poblacional, para esclarecer la relación con algunos factores asociados (predictores), que nos puedan ayudar a prevenir o tratar oportunamente estas patologías.*

## Bibliografía

1. **Mandell, D.** Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia : Elsevier, 2010.
2. **OMS, ONUSIDA-**. Informe Mundial: informe sobre la epidemia mundial del Sida 2013. Geneva, Switerland : UNAIDS, 2013.
3. **ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD.** Nota Descriptiva N° 360. [En línea] centro de Prensa, Junio de 2013. [Citado el: 14 de Julio de 2013.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/es>. ISBN.
4. The management of HIV infected pregnant women. **Jorge Senise, simone bonafe and Aauto Castelo.** 2012, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, págs. 24:395-401.
5. **CENSIDA.** Vigilancia Epidemiologica de casos de VIH/SIDA en Mexico: Registro Nacional de Casos de Sida-Actualizacion al cierre del 2013 . Mexico , DF : Censida, 2013.
6. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean- a cohorte Study. **Kreitchmann, R, Li, SX y Fernandes Coelho, D.** s.l. : BJOG, 2014, Vols. DOI: 10.1111/1471-0528.12680.
7. The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV: a systematic review of the literature and meta-analysis. **French, Rebecca y Brocklehurst, Peter.** 1998, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, págs. Vol. 105, pp. 827-835.
8. The contribution of HIV to pregnancy related mortality: a systematic review and meta-analysis. **Calvert, Clara y Ronsmans, Carine.** 2013, *AIDS*, págs. 27:1631–1639.
9. Preeclampsia, antiretroviral therapy and immune recontitution. **Wimalasundera, RC, Labalestier, N y Smith, JH.** 2002, *Lancet*, págs. 360: 1152-4.
10. INcreased risk of preeclampsia and fetal death in HIV infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. **Suy, A, martinez, E y Coll, O.** 2006, *AIDS*, págs. 20 (1): 59-66.

11. FDA Public Health Advisory: reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for treatment of human immunodeficiency virus (HIV). **Administration, Food and Drug.** s.l. : *Food and Drug Administration, Public Health Service, Department of Health and Human Services.* Rockville, 1997, Vols. MD: June 11, 1997.
12. Protease inhibitors and decreased birth weight in HIV-infected pregnant women with impaired glucose tolerance. **Chmait, Franklin y Spector, SA.** 370-373, s.l. : *J Perinatol*, 2002, Vol. 22(5).
13. Maternal infection and risk of preeclampsia: Systematic review and metaanalysis. **Conde Agudelo, Agustín, Villar, Jose y Lindheimer, Marshall.** 7-22, s.l. : *Am J Obstet Gynecol*, 2008, Vols. Jan, 198 (1).
14. Effect of protease inhibitor based ART on glucose tolerance in pregnancy: ACTG A 5084. **Hitti, J, Andersen, J y Mc Comsey.** 2006, *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, págs. Denver, Co.
15. Gender and long term metabolic toxicities from antiretroviral therapy in HIV 1 infected persons. **Boulassel, MR, Morales, R y Murphy, T.** 2006, *J Med Virol*, págs. 78 (9): 1158-63.
16. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV 1 positive women taking antiretroviral medication. **Sarner, L y Fakoya, A.** 2002, *Sex Transm Inf*, págs. 78. 58-9.
17. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV infected subjects. **Sanne, I, Mommeja Marin, H y Hinkle, J.** 2005, *J Infect Dis*, págs. 191: 825-9.
18. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. **Baylor, MS y Johann Liang, R.** 2004, *J Acquir Immune Defic Syndr*, págs. 35(5):538-9.
19. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. **Stem, JO, Robinson, PA y Love, J.** 2003, *J Acquir Immune Defic Syndr*, págs. 34 Suppl. 1: S21-33.
20. Maternal Hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. **Lyons, F, Hopkins, S y Kelleher, B.** 2006, *HIV Med*, págs. 7 (4): 255-60.
21. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. **Brocklehurst, Peter y French, Rebecca.** 1998, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, págs. Vol. 105, pp. 836-848.
22. The association between maternal HIV1 infection and pregnant outcomes in Dar es Salaam, Tanzania. **Coley, Jenny, y otros, y otros.** 2001, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, págs. Vol. 108, pp. 1125-1133.
23. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV infected women. **European collaborative Study.** 2003, *J Acquir Immune Defic Syndr*, págs. 32: 380-7.
24. Safety of the maternal infant zidovudine regimen utilized in the pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 study. **Sperling, RS, Shapiro, DE y McSherry, GD.** 1998, *AIDS*, págs. 12: 1805-13.
25. Does Highly active antiretroviral therapy increase the risk of congenital abnormalities in HIV 1 infected women? **European collaborative Study.** 2005, *J Acquir Immune Defic Syndr*, págs. 40(1): 116-8.
26. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007. **Townsend, Claire, y otros, y otros.** 2009, *AIDS*, págs. 23:519-524.

27. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HAART treated HIV infected women in Europe. **European collaborative Study**. 2004, *AIDS*, págs. 17: 2337-9.
28. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. **Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al**. 506-514., s.l. : *J Infect Dis.*, 2011, Vol. 204(4).
29. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? **Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al**. 1348-1360, s.l. : *Clin Infect Dis.*, 2012, Vol. 54(9).
30. Combination antiretroviral use and preterm birth. **Watts DH, Williams PL, Kacanek D**. 612-621, s.l. : *J Infect Dis*, 2013, Vol. 207(4).
31. Pregnancy outcome among HIV positive women receiving antenatal HAART vs Untreated maternal HIV infection. **Onakewhor, Joseph, Olagbuji, Biodun y Ezeanochie, Michael**. 2011, *Journal of the college of physicians and surgeons Pakistan*, págs. Vol. 21 (6): 356-359.
32. Association of low CD4 cell count and Intrauterine Growth Retardation in Thailand. **Cailhol, Johann, Jourdain, Gonzague y LeCoeur, Sophie**. 2009, *J Acquir Immune Defic Syndr*, págs. vol 50, n 4, 409-413.
33. Levels and patterns of neutrophil Cell counts over the first 8 years of life in children of HIV1 infected mothers. **European Collaborative Study**. 2004, *AIDS*, págs. 18: 2009-17.
34. Maternal factors and levels of total lymphocyte CD4 and CD8 counts in uninfected children born to HIV 1 infected mothers . **European Collaborative Study**. 2005, *AIDS*, págs. 19: 1071-9.
35. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV uninfected infants. **Le Chernadec, j, Mayaux, J y Guihenneuc Jouyaux, C**. 2003, *AIDS*, págs. 17 (14): 2053-61.
36. Determinants of low birth weight among HIV-infected pregnant women in Tanzania. **Dreyfuss, Michele, y otros, y otros**. 2001, *Am J Clin Nutr*, págs. 74:814-26.
37. Inflammatory cytokine expression is correlated with the level of human Immunodeficiency virus transcripts in HIV infected placental Trophoblastic cells. **Lee, Bang Ning, y otros, y otros**. 1997, *JOURNAL OF VIROLOGY*, págs. Vol. 71, No. 5; p. 3628-3635.
38. Antiretroviral therapy and preterm delivery- another clue in the puzzle. **Cotter, amanda, Duthely, Mlunthita y O Sullivan, m**. 2004, *Am J Obstet Gynecol*, pág. 191:559.
39. Veinte años de experiencia en el manejo de la mujer embarazada infectada por VIH/SIDA en el Instituto Nacional de Perinatología. **Plazola Camacho, Noemi y Ortiz Ibarra, Federico**. Mexico DF : *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2009, Vols. vol 66, julio agosto .
40. **CONASIDA, consejo nacional para la prevención y control de sida-**. Guía de manejo de antirretrovirales de las personas con VIH. Mexico DF : *Censida*, 2012.
41. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV infected Women in Botswana. **Chen, Jennifer, Ribaldo, Heather y Souda, Sajini**. 1695-1705, s.l. : *JID*, 2012, Vol. 206.

42. Small for gestational Age births in pregnant women with HIV due to severity of HIV disease, not antiretroviral Therapy. **Aaron, Erika y Bonacquisti, Alexa.** ID 135030, s.l. : *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2012, Vols. Volumen 2012,.
43. Pregnancy outcomes in HIV infected and uninfected women in rural and urban south Africa. **Rollins, Nigel, Coovadia, Hoosen y Bland, Ruth.** 321-328, s.l. : *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, Vol. 44.
44. Efectos adversos de la exposición a antirretrovirales en el embarazo, el feto y el recién nacido. **Blanche, Stephane.** 175-181, Mexico DF, : *ENF INFECC Y MICRO*, 2002, Vol. 22(4).
45. Prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana. **Villagrana Zesati, Jesus y Plazola Camacho, Noemi.** 36-40, Mexico DF : *Ginecol Obstet Mex*, 2012, Vol. 80(1).
46. Evolución de los embarazos de mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. **Figueroa Damian, Ricardo.** 362-367, Mexico DF : *salud pública de México*, 1999, Vol. 41 (5).
47. HOW TO INTERPRET EPIDEMIOLOGICAL ASSOCIATIONS. **Craun, Gunther y Calderon, Rebecca.** Research Triangle Park, NC, USA : U.S. Environmental Protection Agency, National Health and Environmental Effects Research Laboratory, 2002.
48. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. **Soto Ramirez, Luis Enrique.** 2004, *Revista de Investigación Clínica*, págs. 56(2):143-152.
49. Pregnancy outcome in HIV infected women receiving combination antiretroviral therapy prior versus after conception. **Machado, Elizabeth, Hofer, Cristina y Costa, Tomas.** 82-87, s.l. : *Sex Transm Infect*, 2009, Vol. 85(2).
50. Antiretroviral therapy in pregnant women with advanced HIV disease and pregnancy outcomes in Abidjan, Côte d'Ivoire. **Ekouevi, Didier, Coffie, Patrick y Bequet, Renaud.** 1815-1820, s.l. : *AIDS*, 2008, Vol. 22.
51. **Martinez Gonzales, Miguel, Sanchez Villegas, Almudena y Faulin Fajardo, Javier.** *Bioestadística Amigable*. Madrid- España : Ediciones Díaz de Santos, 2006.
52. [aut. libro] R Fletcher y S.W Fletcher. *Epidemiología Clínica. Aspectos Fundamentales*. s.l. : Masson, 2008.

## **ANEXO 1: ABREVIATURAS**

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TAR)

RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (RPA)

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA ACTIVIDAD (TARAA)

INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

INFECCIONES OPORTUNISTAS (IO)

## **ANEXO 2: FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **BIBLIOGRAFÍA**



