



**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 PERINATOLOGIA”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA
EN: MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

DR. ADRIAN HERRERA SALAZAR

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA MATERNO FETAL

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

ASESORES DE
TESIS:

DRA. BERENICE VELAZQUEZ

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
MEDICINA MATERNO FETAL

DR. JUAN MANUEL GALLARDO

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
MEDICINA MATERNO FETAL

CIUDAD DE MÉXICO, 2017



INPer



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

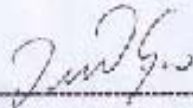
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOJA DE FIRMAS

PRESENTA:

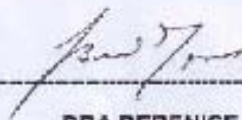
DR. ADRIAN HERRERA SALAZAR



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHAVEZ
DIRECTOR DE EDUCACION EN CIENCIAS DE LA SALUD.



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA MATERNO FETAL INPer.



DRA. BERENICE VELAZQUEZ TORRES.
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA MATERNO FETAL INPer.



DR. JUAN MANUEL GALLARDO GAONA
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA MATERNO FETAL INPer.

LISTA DE ABREVIATURAS

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

VIH-1: Infección del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1.

TAR: Tratamiento antirretroviral.

TARAA: Tratamiento antirretroviral de alta actividad.

RPA: Resultados Perinatales Adversos.

ZDV: Zidovudina.

IO: Infecciones Oportunistas.

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino.

PEG: Pequeño para edad gestacional al nacimiento.

PPT: Parto Pretérmino.

INPer: Instituto Nacional de Perinatología.

Contenido

RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
MARCO TEÓRICO	8
EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	8
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	10
MECANISMOS FISIOPATOGENICOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	14
FACTORES ASOCIADOS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (RPA)	15
CONDICIONES DE LA INFECCIÓN DEL VIH ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS	15
CONDICIONES DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS	16
ANTECEDENTES	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
PREGUNTA DE INVESTIGACION	25
JUSTIFICACIÓN	25
OBJETIVOS	26
HIPOTESIS	27
METODOLOGÍA	27
CRITERIOS DE SELECCIÓN	31
MÉTODO, TÉCNICA E INSTRUMENTOS EN RECOLECCIÓN DE DATOS	32
ANÁLISIS DE DATOS	34
ASPECTOS ÉTICOS	36
CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIABLES	36
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	51
FORTALEZA Y LIMITACIONES	55
CONCLUSIÓN	58
INDICE BIBLIOGRÁFICO	59

RESUMEN

INTRODUCCION: El VIH es considerado uno de los agentes infecciosos más mortíferos del mundo; en los tres últimos decenios se ha reportado más de 25 millones de muertes asociadas a este virus. El uso generalizado del tratamiento antirretroviral (TAR) durante el embarazo ha sido asociado a diversos Resultados Perinatales Adversos (RPA) como: Bajo peso para la edad, parto prematuro, bajo peso al nacer. Finalmente, dichos RPA plantean actualmente interrogantes no solo respecto al tratamiento antirretroviral sino también con aspectos relacionados con la misma infección por el VIH, desarrollando repercusiones en los recién nacidos. Dada la magnitud de la infección perinatal por el VIH, disponer de marcadores pronósticos para esta población es importante. Sin embargo, hasta la fecha, la evidencia obtenida en la investigación sobre resultados perinatales adversos relacionados con la infección materna ha arrojado datos inconsistentes, lo que justifica la necesidad de una mayor investigación.

OBJETIVO: Determinar si las gestantes con infección por el VIH con terapia antirretroviral, datos de alta progresión de la enfermedad e inmunodeficiencia y/o infecciones oportunistas presentan riesgo aumentado (OR: 3) de presentar parto pretérmino, y pequeño para la edad al nacer, en comparación con las gestantes con VIH que no tienen estas condiciones, en el Instituto Nacional De Perinatología.

MATERIAL Y METODO: Se estudiaron pacientes embarazadas con infección por VIH y sus resultados perinatales entre los años 2003 al 2015. Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva donde se incluyeron 120 pacientes quienes recibían terapia antirretroviral durante el embarazo y presentaron al menos un factor de riesgo. Se formaron grupos con y sin el factor de riesgo considerados en este estudio. Luego se determinó en cada grupo la incidencia de los resultados perinatales estudiados.

RESULTADOS: Se encontró asociación estadísticamente significativa entre carga viral >1000 copias/ml en sangre con parto pretérmino (OR 3.57 IC 95 % 1.28-10.10, p 0.05) y la presencia de infecciones oportunistas con pequeño para edad gestacional al nacimiento. (p= 0.001, OR: 11.5 IC 95 % 3.36 - 39.35).

CONCLUSION: Las gestantes con infección por VIH, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, que tienen una carga viral > 1000 copias /ml tienen un riesgo incrementado de presentar parto pretérmino, con una fuerza de asociación expresada en OR de 3.5. La presencia de infecciones oportunistas en gestantes VIH positivo predispone a presentar neonatos pequeños para su edad gestacional y la alta tasa de morbi-mortalidad que esto conlleva.

PALABRAS CLAVES: VIH, embarazo, parto pretérmino, pequeño para la edad, carga viral, infecciones oportunistas.

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 uno de los principales desafíos en la salud pública. ¹

El VIH es uno de los agentes infecciosos más mortíferos del mundo, en los tres últimos decenios se ha reportado más de 25 millones de muertes asociadas a este virus. En 2014 se registraron aproximadamente 36.9 millones de personas infectadas por el VIH de las cuales 1.5 millones son mujeres embarazadas. En 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 y el 91 % de las mujeres embarazadas VIH-positivas residen en esta región. ²

Del total estimado en el 2011, en el mundo, las mujeres representaban la mitad de las personas que viven con el VIH. La incidencia estimada en el 2010 era de 1,49 millones de mujeres infectadas por el VIH en países subdesarrollados, solo el 48 % de estas, recibían algún tipo de tratamiento antirretroviral (TAR). Debido al uso limitado de TAR en esta población, se reportaron 390 000 recién nacidos infectados por el VIH, que corresponde a una tasa de transmisión materno infantil (vertical) del 26 % en estos países. ³

Desde el inicio de la epidemia en México, hasta el segundo trimestre del 2015, se han contabilizado en el Registro Nacional de Casos de SIDA acumulados, un total de 176,730, 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 recabados del Informe Nacional de Avances en la Lucha contra el SIDA 2012, el porcentaje estimado de embarazadas seropositivas que reciben antirretrovirales fue de 43.2 %, con una tasa de transmisión perinatal estimada (según modelo Spectrum) de 12.9 % en el 2011, no fue posible estimar

otros indicadores por falta de información. Entre junio del 2013 y junio del 2015, se registraron un total de 16,336 casos nuevos de VIH en México, y 125 casos de transmisión perinatal.⁴

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.⁵

No obstante, al 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, parto prematuro, 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 aproximada de 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), y no solamente asociados a la terapia antirretroviral, sino que de forma general, las investigaciones acerca de la asociación entre resultados perinatales adversos e infección de VIH ha dejado resultados inconsistentes, por lo que sería deseable tener a disposición algunos marcadores de pronóstico en este tipo de pacientes.

El objetivo de este estudio se centra en determinar si las gestantes con VIH que tienen **recuento de linfocitos T CD 4 y carga viral alterados, Infecciones oportunistas, y reciben tratamiento a base de TARAA y/o Inhibidores de proteasa**; tienen mayor riesgo de presentar resultados perinatales adversos, en gestantes atendidas durante el periodo de 2003-2015 en el Instituto Nacional de Perinatología.

MARCO TEÓRICO

Desde la aparición 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, con la expansión y mayor acceso al tratamiento antirretroviral, es posible que las alteraciones o complicaciones que observemos sean dependientes principalmente del virus y la Terapia antirretroviral (TAR).

Muchas de estas alteraciones o complicaciones de la salud materna, causadas tanto por el VIH como por la TAR, se traducen en el embarazo en forma de un aumento de la incidencia de patologías obstétricas, fetales y neonatales como: Parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacimiento, pequeño para edad gestacional al nacimiento entre otros; y que pueden tener serias repercusiones tanto para la madre como para el recién nacido.

Para comprender la naturaleza de los Resultado 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 la aparición y desarrollo de estas, como son: la infección con el virus de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH) y el Tratamiento Antirretroviral.

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. ⁷

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 T 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 ⁸

MECANISMOS ASOCIADOS A DESENLACES PERINATALES ADVERSOS EN PACIENTES CON VIH

Aunque los mecanismos fisiopatológicos que producen estos resultados adversos aún no se conoce en su totalidad, se han planteado diversas 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.⁹
- También se ha relacionado con un bajo recuento de linfocitos T CD4 como factor independiente asociado a la producción de citoquinas inducidas por la activación crónica del sistema inmune y el avanzado estado de la enfermedad. ¹⁰
- La condición de inmunosupresión y el antígeno infeccioso pueden interferir con la producción de hormonas esteroideas y sus metabolitos, los cuales están involucrados en inicio del parto pretérmino.¹¹

Los niveles elevados de interleucinas IL-1b IL-6 y TNF placentarios se asocian con un mayor riesgo de desenlace perinatal adverso en estas pacientes. ¹²

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Desde su descubrimiento y aprobación de los primeros 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 aumentar 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. ¹³

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 recién nacidos, 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. ¹⁴

Las guías mexicanas actuales de manejo antirretroviral de las personas con VIH publicadas en el 2015 por la secretaria de salud / CENSIDA, continúan con recomendación del uso de la terapia triple durante el embarazo y después del parto, de manera interrumpida independientemente del conteo basal de CD4. ⁴

INICIO DEL TRATAMIENTO ATIRRETROVIRAL

El TAR está indicado en todas las gestantes, independientemente del número de Linfocitos CD4 y de la carga viral que presenten. El inicio del TAR en pacientes con CD4 >350 células/mm³ sin historia de enfermedades oportunistas o co infección con VHB podría diferirse al finalizar el primer trimestre de gestación. En general, se prefiere evitar el uso de efavirenz durante las primeras 12 semanas de embarazo.

En mujeres con diagnóstico de infección por VIH que se encuentran recibiendo TAR y con carga viral de VIH indetectable al momento de diagnosticar el embarazo, la recomendación actual es dar continuidad al esquema administrado.

ESQUEMA RECOMENDADO PARA INICIO DE TAR EN MUJERES EMBARAZADAS

Eje de esquema	Tercer componente	Observaciones
ZDV/3TC	LPV/r	En caso de hemoglobina sérica menor de 10 gr/dl, náusea y vómitos incoercibles iniciar con TDF/FTC o ABC/3TC. Prescriba TDF/FTC en casos donde exista coinfección por VHB o cuando estén contraindicados ZDV o ABC. Después de concluido el puerperio (40 días) revalorar el cambio a TDF/FTC+ATV/r
TDF/FTC	RAL	Se recomienda su uso desde el inicio del embarazo y particularmente cuando la terapia se inicia después de la semana 28 por su efecto en disminuir rápidamente la carga viral del VIH.

3TC: lamivudina; r: ritonavir; ABC: abacavir; TDF: Tenofovir; FTC: emtricitabina; ATV: atazanavir; EFV: efavirenz; RAL: raltegravir. ZDV. zidovudina

USO DE ESQUEMAS ALTERNATIVOS POR CONDICIONES ESPECÍFICAS

MEDICAMENTO	RECOMENDACION
TDF/FTC	Prescribirse en casos donde exista coinfección por VHB o cuando estén Contraindicados ZDV y ABC.
ABC/3TC	Con anemia y hemoglobina sérica menor de 10 gr/dl.
	TERCERCOMPONENTE
ATV/r	Cuando existan problemas de adherencia o intolerancia gastrointestinal a LPV/r y resistencia a los INNTR.
EFV	Medicamento de elección fuera de los IP. No contraindicado en embarazo, ya que en estudios retrospectivos el riesgo relativo de presentar defectos al nacimiento es igual en productos Expuestos a EFV vs. no expuestos Considere riesgo potencial de alteraciones en el tubo neural del producto si se usa antes de la semana 8.
NVP	Generalmente bien tolerada cuando están contraindicados el uso de IP y EFV. No se administre en mujeres con CD4 >250 células/mm ³ .
DRV/r	Recomendado en nuestra población solo en pacientes con falla múltiple al TAR o intolerancia a las opciones recomendadas y alternativas. Amerita valoración por comité de resistencia.
RAL	Útil en pacientes con embarazo \geq 28 semanas al momento de diagnóstico de la infección por VIH y CV mayor de 100,000 copias/ml. Recomendado también en pacientes con falla múltiple al tratamiento antirretroviral o intolerancia a las opciones recomendadas y alternativas. Amerita valoración por comité de resistencia.

TDF: tenofovir; FTC: Emtricitabina; ZDV: zidovudina; ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; ATV: atazanavir; r: ritonavir; LPV: lopinavir; INNTR: inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa; EFV: Efavirenz; IP: inhibidor de Proteasa; NVP: nevirapina; DRV: darunavir; RAL: raltegravir.

TAR EN MUJERES EMBARAZADAS CON TRATAMIENTO PREVIO

Embarazada con tratamiento previo	Recomendaciones
Con CV < 50 copias/ml	Continuar mismo esquema. Evitar el uso de ddl y d4T. En caso de haber estado en tratamiento con EFV, se deberá evaluar continuarlo o cambiar a LPV/r.
Abandono a tratamiento previo o tratamiento con interrupciones intermitentes	Realizar estudio de genotipo. Reiniciar tratamiento con TDF + ZDV/3TC + LPV/r, en caso de reiniciar tratamiento con 28 o más SDG agregar RAL. Evaluar CV en 4 semanas. En caso de sospecha de resistencia múltiple o Intolerancia repetida al antirretroviral, enviar caso a valoración urgente por comité de resistencia.
Paciente en falla virológica	Realizar estudio genotípico y tropismo viral. Valoración urgente comité de resistencia.

ddl: didanosina; d4T: estavudina; EFV: Efavirenz; LPV: lopinavir; r: ritonavir; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudina; 3TC: lamivudina.

PROFILAXIS INTRA PARTO

CRITERIOS	RECOMENDACIONES
Paciente en TAR con CV <50 copias/ml	NO REQUIERE profilaxis intraparto. Considerar resolución vía vaginal. Continuar TAR.
Paciente con: <input type="checkbox"/> TAR con CV <50 copias/ml y ruptura de membranas. <input type="checkbox"/> CV >50 copias/ml. <input type="checkbox"/> CV desconocida. <input type="checkbox"/> Sin TAR o con TAR <12 semanas de duración. <input type="checkbox"/> Prueba rápida reactiva en trabajo de parto	Resolución del embarazo por vía cesárea y tratamiento intraparto. PREFERIDO Iniciar 4 horas antes de la resolución del embarazo: • ZDVIV en infusión 2mg/kg durante la primer hora, continuar con infusión 1mg/kg para cada hora hasta el nacimiento (si se dispone de ella), o bien • Administrar ZDV/3TC VO, 1 tableta c/3hs, 3 dosis previo al nacimiento. ALTERNATIVO • AZT/3TC + LPV/r + RAL en trabajo de parto inminente. • TDF 600mg dosis única en caso de indicación potencial de ayuno en RN.

	<ul style="list-style-type: none">• NVP 200 mg vía oral, EXCEPCIONALMENTE, en caso de no disponer de ninguno de los medicamentos anteriores.
--	--

MECANISMOS FISIOPATOGENICOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

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 y Parto Pretérmino:

Aunque no se conoce por completo el mecanismo causante, se postula que la producción materna de algunas citocinas, inducidas por la activación crónica del sistema Inmune y el estado avanzado de la enfermedad, producen una alteración el crecimiento fetal. Las placentas de mujeres infectadas con VIH producen más citocinas del tipo antiinflamatorias: Factor de Necrosis Tumoral alfa, interleucina 6, e interleucina 1 beta; en comparación de mujeres sanas.¹² También se han postulados otros posibles mecanismos fisiopatológicos como un nivel reducido de progesterona, que se ha relacionado significativamente con el peso fetal al nacimiento, principalmente debido al uso de inhibidores de proteasa¹⁵

Se han asociado fármacos como los inhibidores de Proteasa con cambios histológicos similares a los presentes en corioamnionitis y bajos niveles de progesterona, al revisar las placentas que presentaron parto pretérmino en pacientes con VIH.^{15,16}

FACTORES ASOCIADOS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (RPA)

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

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

Dentro de las condiciones específicas propuestas como predictores de los resultados perinatales adversas se tiene:

CONDICIONES DE LA INFECCIÓN DEL VIH ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS

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 linfocitos T 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 TARAA la mayoría de infecciones oportunistas se presenta en individuos que desconocen estar infectados y en aquellas que no responde virológicamente o inmunológicamente ¹⁶

NIVELES DE CARGA VIRAL

Se considera como un marcador de la actividad de replicación viral. Se utiliza para monitorizar el éxito de la TAR, se realiza un diagnóstico de resistencia al tratamiento con una carga viral > 1000 copias/ml persistente y algunos autores refieren su uso como marcador de resultados perinatales adversos ¹⁷

RECuento DE LINFOCITOS T CD 4

Es un parámetro que se considera como referencia para estadiaje, 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 T CD4 menor a 200 cel/uL, se considera ya con un grado de inmunosupresión severa, lo cual podría estar en relación o predecir algún resultado perinatal adverso.^{18 19}

CONDICIONES DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ASOCIADAS A RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS

USO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA ACTIVIDAD (TARAA)

Chen y col, encontraron un aumento de riesgo para Parto pretérmino, pequeños para edad gestacional y óbitos, en las gestantes tratadas con TARAA ¹⁷

USO DE INHIBIDORES DE PROTEASA (IP)

Como se expuso anteriormente ambos tipos de fármacos han sido asociados a eventos como el parto pretérmino y bajo peso al nacer (aparte de algunas asociaciones a teratogenicidad) ¹⁷

ANTECEDENTES

RESULTADOS ADVERSOS MATERNOS

No hay resultados concluyentes respecto a los Resultados Adversos Maternos en gestantes con VIH. Según la revisión sistemática de French y col al inicio de la epidemia no pareció haber un incremento en la mortalidad materna solo por la infección del VIH (sin TAR),²⁰ sin embargo esto no se pudo confirmar en una revisión sistemática realizada por *Calvert y col (2013)* donde si encontraron 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. ²¹

Con el inicio de la Terapia antirretroviral (TAR) se argumentaron nuevos posibles efectos adversos como Preeclampsia ^{7,22} y alteración del metabolismo de los carbohidratos, ²³ sin embargo ambas patologías no pudieron probarse en estudios prospectivos posteriores,²⁴ por tanto no existe evidencia concluyente al respecto.

Existen también reportes de casos de patologías mucho menos frecuentes como la toxicidad mitocondrial ²⁵ y la hepatotoxicidad ^{26 ,27,28}, que han sido asociados a algunos antirretrovirales, pero por su escasa incidencia, son de difícil estudio.

RESULTADOS ADVERSOS PERINATALES

El parto pretérmino, la restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y pequeño para edad gestacional al nacimiento son los resultados adversos fetales donde existe mayor evidencia de aumento de riesgo, se han encontrado resultados contradictorios como: aborto espontáneo y óbito fetal.^{11,29} y no se han reportado evidencias de aumento de riesgo en los trabajos consultados respecto a la teratogenicidad^{30,31,32.}

Se llevó a cabo un meta análisis de estudios de cohortes donde evaluaron la asociación entre pacientes infectadas con HIV y bajo peso al nacimiento / prematuridad, donde encontraron una asociación significativa de HIV con los dos resultados perinatales (bajo peso al nacimiento OR 1.73 (IC 95% 1.64-1.82) $p < 0.001$ y con parto pretérmino OR 1.56 (IC 95% 1.49-1.63) $p < 0.001$)³³

Otra revisión sistemática y meta análisis donde se incluyeron estudios de cohorte y de casos y controles prospectivos y retrospectivos con el objetivo de determinar si la infección por VIH materna no tratada se asocia con resultados perinatales específicos. Se investigó la asociación entre la infección materna por VIH en mujeres sin exposición a la terapia antirretroviral y resultados perinatales: nacimiento prematuro, nacimiento muy prematuro, bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer, bajo peso al nacer a término, prematuros de bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, muy pequeños para la edad gestacional, aborto involuntario, muerte fetal y muerte neonatal. Sus resultados en sus estudios de cohortes prospectivos, mostraron que la infección de HIV está asociada con aumento de parto pretérmino (RR 1.67 IC .05-2.66) bajo peso al nacimiento (RR. 1.62 IC 1.41-1.86) pequeño para edad gestacional (RR. 1.31 IC 1.14-1.51) y en sus estudios de cohortes retrospectivos sugieren un aumento de bajo peso al nacimiento (RR 02.62 IC 1.15-5.93) y bajo peso al nacimiento pretérmino (RR 2.25 IC 2.12-4.99) concluyendo que la infección por el VIH está fuertemente asociada

con un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional.³⁴

PARTO PRETÉRMINO ESPONTÁNEO

Ya desde el inicio de la epidemia y antes del uso de los antirretrovirales, varios estudios como los de Coley ¹¹ y Brocklehurs ²⁹ encontraron un aumento de riesgo para parto pretérmino: 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 TARAA, los resultados han sido menos claros, pero la mayoría de ellos encuentra un aumento en el riesgo de Parto pretérmino.

De acuerdo los trabajos existentes respecto a gestantes con VIH y con TAR, parece existir un incremento moderado en el riesgo de parto pretérmino en la TAR combinada, y especialmente con el uso de Inhibidores de proteasa (IP). La mejor evidencia que sustenta este riesgo los trabajos de Hankin C (2003)³⁰, Thore C (2004)³⁵ Powis KM (2011) ³⁶ Sibuide (2012) ³⁷y Watts (2013) ³⁸

AUTORES	Tipo de estudio	Participantes	Variable	Resultados
HANKIN C (2003)	cohortes	2414	TAR vs PP	TAR sin IP: OR: 2.66(1.52-4.67) TAR con IP: 4.14(2.36-7.23)
THORE C (2004)	Cohortes	4372	TAR Ante natal VS Durante el embarazo	TAR ante natal OR 2.05 (1.43, 2.95)
POWIS (2011)	Cohortes	530	IP vs no IP	RR: 2.03 (1.26–3.27)
SIBUIDE (2012)	Cohorte	1253	TAR vs IP	TAR 1.69 (1.38–2.07)
WATTS (2013)	Cohorte	1869	TAR vs PP	RR: 1.55 (1.16-2.07)

Estudios como el de Kreithamn y col,⁶ han encontrado una asociación de niveles de carga viral con resultados perinatales adversos principalmente con parto pretérmino donde de 1483 pacientes con diagnóstico de VIH encontraron que 293 (19.8 %) presentaron este desenlace con una asociación entre carga viral y parto pretérmino (OR de 1.47; IC 1.11-2.09).

Ezechi OC y cols (2013)¹⁶ investigaron el resultado neonatal de las mujeres VIH positivas, los resultados obstétricos y neonatales adversos se observaron en el 48,3 % de pacientes embarazadas con VIH en comparación con el 30,3 % de las negativas a VIH (OR: 2,08; IC: 1,84 a 2,34). El bajo peso al nacer (OR: 2,95; IC: 1,95 a 3,1) $p < 0.001$, parto prematuro (OR: 2,05; IC: 1.3 a 3.1) $p = <0.001$, muerte perinatal (OR: 1,9; IC: 1.3 a 3.2), y el aborto espontáneo (OR: 1,37; IC: 1,1-2,3) fueron factores que se encuentran asociados de forma independiente con el VIH. Además, en un análisis de subgrupos encontraron que el recuento bajo de linfocitos T CD4 (OR: 2,45; IC: 1.34- 4.56) e infecciones oportunistas (OR: 2,11; IC: 1,56 a 3,45) están asociados con los resultados obstétricos y neonatales.

RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO

Existe evidencia que sustenta que el TAR es un factor protector para este RAP; Onakewhor y col en un estudio de cohortes prospectivo, encontraron 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.³⁹

En otro estudio, Cailhol (2009) encontró una relación entre el nivel de CD 4 maternos, y el riesgo para RCIU, de tal manera que un porcentaje de linfocitos T CD4 por 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).¹⁰

AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	PARTICIPANTES	VARIABLES	RESULTADOS
BROCKHURS (1998)	Metaanálisis	31 estudios		OR: 1.7 (1.43-2.02)
CAIHOL (2009)	Cohorte	1271	CD 4 vs RCIU	SI CD4 < Mo; OR: 1.9 (1.1-3.2)
HABIB (2008)	Cohorte	430	PEG: con vs sin TAR	Sin TAR: RR: 1.6 (IC: 1.1-2.4)
ONAKEWHOR (2011)	Cohorte prospectiva	249	VIH vs RCIU	Con TARGA Disminuyo de 20.5% a 6.3% (p: 0.003)

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: Brocklehurst (1998)²⁹, ya que se piensa que el aumento encontrado en algunos trabajos está más en relación con la prematuridad que a la infección por VIH. También hay reportes de casos relacionados con la TAR: Toxicidad hematológica neonatal, y anomalías mitocondriales neonatales, pero su escasa incidencia dificulta su análisis.^{40 41 42}

BAJO PESO AL NACER

Se deben 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.⁴³

Coley en el 2001, en un estudio prospectivo de 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. ¹¹

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

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: Parto Pretérmino (PPT) y Pequeño para edad gestacional al nacimiento (PEG) ya que nos enfocamos en una acción que combine tanto edad gestacional como peso al nacimiento tomando en cuenta tablas de percentiles que definen mejor al feto con peso bajo para su edad al nacimiento, y no se tomaran 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 abordaran resultados como: Teratogenicidad, hepatotoxicidad, daño mitocondrial, etc. por ser patologías poco frecuentes que se hacen de difícil estudio.

ESTUDIOS REALIZADOS AL RESPECTO EN MÉXICO

De la información disponible, solo se encontró algunos trabajos descriptivos como el de Plazola (2009),¹⁴ y revisiones bibliográficas como la de Figueroa (2002)⁴⁵ Además, se encontraron trabajo respecto a la transmisión perinatal del VIH como el de Villagrana (2012)⁴⁶. y solo un trabajo de Figueroa D y col (1999)⁴⁷ respecto a los resultados obstétricos en gestantes con VIH, donde se analiza una cohorte de 44 gestantes con VIH vs. Grupo control, durante el periodo, 1989-1997, no encontrando una aumento significativo de complicaciones maternas ni fetales, excepto los problemas infecciosos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen diversas 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 resultados perinatales adversos, radica no solo en su alta prevalencia (30-40%), sino a sus repercusiones que pueden tener algunos de ellos (prematurez, bajo peso para la edad, etc.) en la morbilidad neonatal, déficit neurocognitivos, 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: pequeño para edad gestacional al nacimiento y parto pretérmino.

Por otra parte, de las condiciones asociadas a los resultados perinatales adversos expuestos, los de mayor utilidad en varios estudios mencionados son los relacionados a la Infección por VIH son: Recuento de linfocitos T 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 tanto la relevancia de estos RPA, como la ausencia de estudios en nuestro medio en busca de asociación entre resultados perinatales y factores asociados a VIH, nos obliga a preguntarnos respecto a las condiciones o factores que están asociados con la aparición de Resultados perinatales adversos a fin de poder enfocar los esfuerzos de la medicina para prevenirlos o atenuarlos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe una mayor probabilidad que las gestantes infectadas con VIH que tienen un recuento de linfocitos CD4 < 200, carga viral > 1000 copias ml, infecciones oportunistas, uso de TARAA o uso de inhibidores de la proteasa, presenten resultados perinatales adversos (parto pretérmino y pequeño para la edad al nacer) respecto a las que no tienen estas condiciones?

JUSTIFICACIÓN

La 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 lo 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, se debe de tener en cuenta que dicha población de gestantes tiene alta prevalencia de factores que están asociados en forma independiente a los RPA (Por ejemplo: Toxicomanías, antecedentes de parto pretérmino, etc.) por lo tanto es necesario esclarecer su verdadera incidencia de los RPA.

Finalmente, teniendo conocimiento, a base a los registros que se realizaron durante los últimos 13 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, con el fin de intentar aprovechar al máximo la información obtenida para implementar nuevas estrategias preventivas, así como

servir de directriz hacia donde se podrían encaminar estudios posteriores, de naturaleza analítica, que puedan aportar mejor evidencia causal.

OBJETIVOS

GENERALES:

Determinar si las gestantes con infección por el VIH con terapia antirretroviral, datos de alta progresión de la enfermedad e inmunodeficiencia y/o infecciones oportunistas presentan riesgo aumentado (OR: 3) de presentar parto pretérmino, y pequeño para la edad al nacer, en comparación con las gestantes con VIH que no tienen estas condiciones, en el Instituto Nacional De Perinatología.

ESPECÍFICOS

RESPECTO A LA INFECCIÓN POR EL VIH

- Determinar si las gestantes infectadas con VIH que tienen **los niveles de linfocitos T CD4 <200cel/μL** tienen un riesgo aumentado de presentar parto pretérmino y pequeño para la edad al nacer.
- Determinar si las gestantes infectadas con VIH que tienen **una carga viral > 1000 copias/ml** tienen un riesgo aumentado de presentar parto pretérmino 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 pretérmino 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 pretérmino, 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 pretérmino, y pequeño para la edad al nacer.

HIPOTESIS

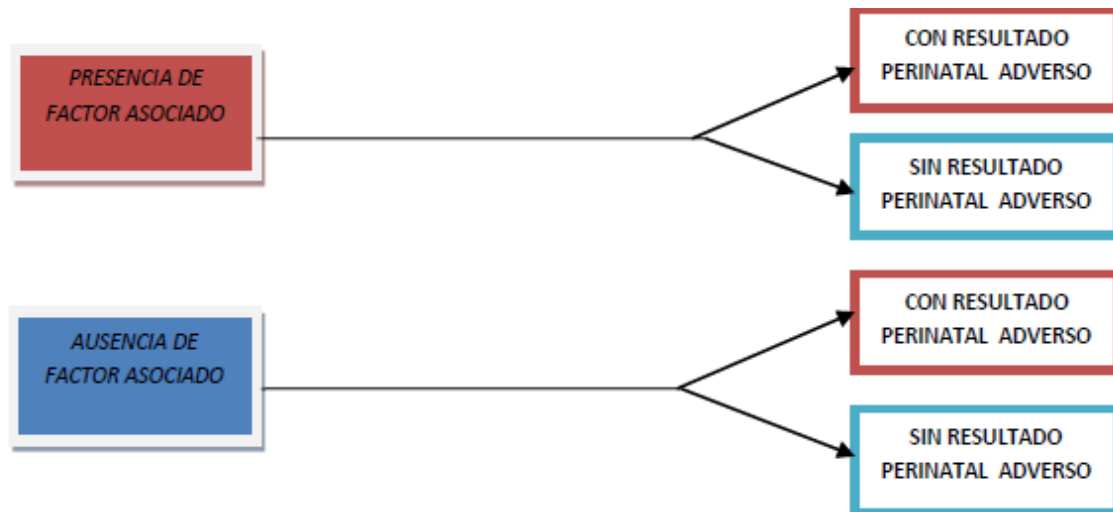
El odds ratio de presentar parto pretérmino y pequeño para la edad gestacional (al nacer) en gestantes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, que tengan linfocitos T CD4 <200cel/ μ l, carga viral > 1000 copias /ml, presencia de infecciones oportunistas, uso de TARAA y uso de inhibidores de la proteasa es igual o mayor a 3, comparado con aquellas que no tienen estas condiciones.

METODOLOGÍA

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

- Según la intervención del investigador: OBSERVACIONAL
- Según la planificación de la toma de datos: RETROLECTIVO
- Según la temporalidad: LONGITUDINAL
- Según el análisis de datos: ANALÍTICO

DISEÑO DE ANALISIS DE DATOS:



LUGAR DONDE SE REALIZARA EL ESTUDIO:

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

DURACIÓN DEL ESTUDIO:

2 años.

MUESTRA DEL ESTUDIO:

UNIVERSO MUESTRAL

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

POBLACIÓN 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.

UNIDAD DE ESTUDIO

UNIDAD DE MUESTREO

Gestante con Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana que presente o no algún Resultado Perinatal Adverso en estudio (Parto Pretérmino, y Pequeño para la Edad al nacer).

UNIDAD DE ANÁLISIS

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

UNIDAD DE INFORMACIÓN

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

UNIDAD DE OBSERVACION

Serán los datos registrados en el expediente clínico durante los controles durante la gestación en consultorio externo (obstétricas, infectología), evoluciones clínicas

durante las hospitalizaciones y reportes de intervenciones quirúrgicas o atención de parto.

CÁLCULO 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)

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

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

DISEÑO DEL MUESTREO:

No probabilístico de tipo casos consecutivo

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Gestantes con diagnóstico confirmado (método 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 2015.
- Gestantes con infección por VIH que hayan iniciado su atención y control, en cualquier momento del embarazo o previo a este y que hayan finalizado su embarazo, en el Instituto Nacional de Perinatología, desde Enero 2003 hasta Diciembre del 2015.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Gestante que ingresaron con diagnóstico 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 lo 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.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 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.

MÉTODO, TÉCNICA E INSTRUMENTOS EN RECOLECCIÓN DE DATOS

PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

CAPTACIÓN 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 Diagnóstico de Infección por VIH y de sus Hijos recién nacidos, que fueron atendidas en el Instituto, durante el periodo 2003 hasta 2015. 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.
- 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.

OBSERVACIÓN DEL EVENTO

□ En la revisión del expediente clínico se procederá a identificar los factores de riesgo y Resultados Perinatales Adversos (RPA) ya establecidos, para lo cual se examinarán datos clínicos y de laboratorio registrados en el expediente correspondientes al embarazo, parto y puerperio en estudio, y los que serán luego valorados según las definiciones Operacionales ya mencionadas, con lo que se determinará la presencia o ausencia de estos.

□ Para identificar los factores asociados a los RPA, se examinará 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 determinará la presencia o ausencia de estos.

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

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

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE LOS DATOS

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

ANÁLISIS DE DATOS

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 media, porcentajes y proporciones y se mostrarán en tablas de doble entrada, como datos demográficos.

- Se tratará de identificar las posibles variables 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			

ANÁLISIS ESTADISTICO

- Primero, se resumirán y presentaran la información clínica de la muestra en estudio, 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 ji cuadrada para variables cualitativas, Test exacto de Fisher, T de student para variables cuantitativas, etc. según sea el caso. Se tomara como criterio una $p < 0.05$, como significativo.

- Finalmente, se planteara la realización de un análisis de regresión logística, para evaluar el efecto conjunto de las variables de estudio.

Se consideraran como potenciales variables intercurrentes:

* Edad materna

* Toxicomanías

* Antecedente de parto pretérmino

¡ Multiparidad

El análisis se hará utilizando el paquete estadístico SPSS v. 21.0

ASPECTOS ÉTICOS

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 con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, y de acuerdo con el artículo 17 de éste mismo título, es considerado UNA INVESTIGACIÓN SIN RIESGO (Categoría I), por ser una investigación sin riesgo, ya que en esta sólo 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.

CARACTERIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES (RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS)

- Parto Pre término Espontáneo.
- Pequeño para la edad al nacer.

VARIABLES INDEPENDIENTES (CONDICIONES ASOCIADAS)

DE LA INFECCION POR VIH

- Niveles de Linfocitos T CD4.
- Niveles de Carga viral.
- Infecciones Oportunistas.

DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

- Uso de TARAA.
- Uso de Inhibidores de Proteasa.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS (RPA)	<i>Patologías maternas, fetales neonatales, relacionada con el embarazo, parto o puerperio.</i>	<i>Se consideraran a el Parto pre término Espontáneo, Pequeño para la edad (al nacer)</i>	<i>cualitativa</i>	<i>Nominal: presente/ausente</i>
EDAD GESTACIONAL	<i>Duración del embarazo calculada desde el 1er día de la última menstruación en estudio o nacimiento.</i>	<i>Se calcula obteniendo número total de días transcurridos entre el 1er día de la última menstruación gestacional en estudio y luego dividiéndolo entre 7.</i>	<i>cuantitativa continua</i>	<i>Razón: semanas de gestación.</i>

DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE VIH	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.	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.	Cualitativa	Nominal: presente/ausente
--------------------------------------	--	--	-------------	---------------------------

RESULTADOS PERINATALES

PARTO PRETÉRMINO	Finalización de la gestación antes de las 37 semanas de gestación.	Nacimiento entre las 20 y 37 SDG.	Cualitativa	Nominal: presente o ausente
-------------------------	--	-----------------------------------	-------------	-----------------------------

PEQUEÑO PARA SU EDAD (AL NACER)	Recién Nacido con peso menor a Percentil 10 de la distribución de los pesos correspondiente a la Edad gestacional	Recién Nacido con peso menor a Percentil 10 de la distribución de los pesos correspondiente a la Edad gestacional (tabla de Lubchenco)	Cualitativa	Nominal: presente/ ausente
--	---	--	-------------	----------------------------

CONDICIONES ASOCIADAS

RECUENTO CD4	Análisis para medir el número de linfocitos T CD4 en una muestra de sangre.	Determinación de la concentración de los linfocitos T CD4 en sangre materna por medios automáticos de conteo, tomándose en cuenta su	Cuantitativa	Discreta
---------------------	---	--	--------------	----------

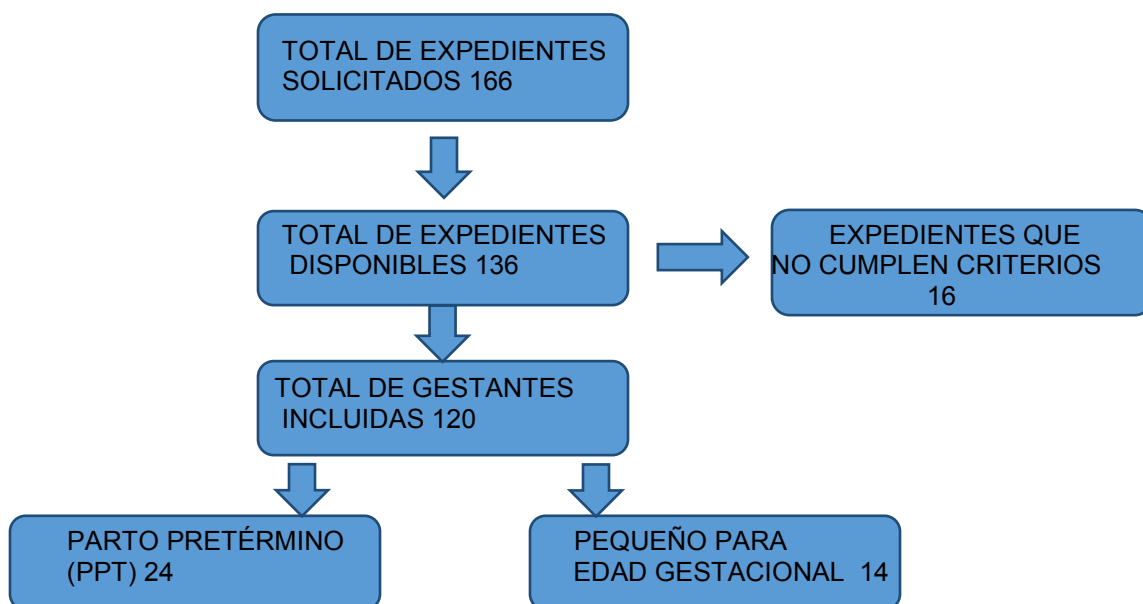
CARGA VIRAL	<p>Cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en los fluidos corporales, como por ejemplo ARN viral mililitros de sangre.</p>	<p>primer conteo al ingreso. Determinación de la concentración promedio de partículas virales (VIH) en una muestra sanguínea materna con la técnica PCR. Tomándose en cuenta la su primer carga viral al ingreso.</p>	Cuantitativa	Discreta
INFECCION OPORTUNISTA (IO)	<p>Infeción asociada al estado de inmunosupresión ocasionada por el VIH.</p>	<p>Infeción asociada al estado de inmunosupresión ocasionada por el VIH, y definida en la clasificación de la CDC en 1994.</p>	Cualitativa	Nominal: presente/ ausente
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ALTA ACTIVIDAD (TARAA)	<p>Combinaciones de varios fármacos antirretrovirales; por norma general, suele tratarse de 3 fármacos, de cómo mínimo dos familias diferentes (mecanismos de acción).</p>	<p>Uso de al menos 3 diferentes antirretrovirales, de los cuales al menos 2 tengan un mecanismo de acción diferente.</p>	Cualitativa	Nominal: presente/ ausente
USO DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA	<p>Uso de Antirretroviral que actúa inhibiendo la enzima proteasa que actúa</p>	<p>Cuando se utilicen cualquiera de los siguientes fármacos: Atazanavir (ATV)</p>	Cualitativa	Nominal: Presente/Ausente

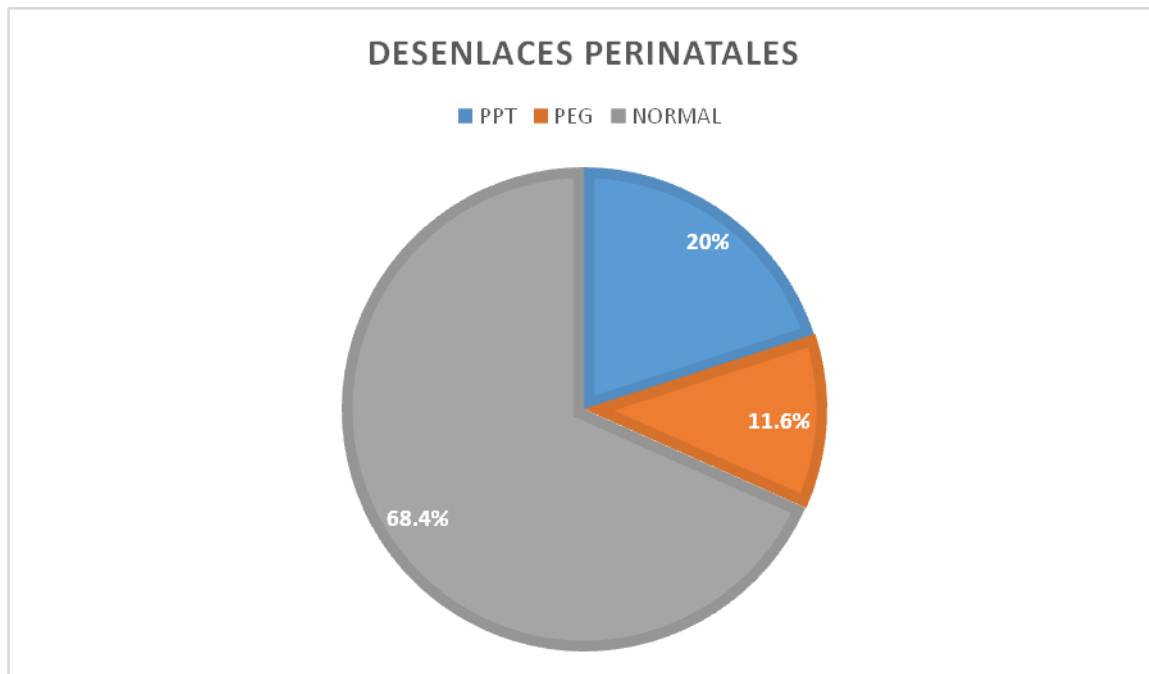
<i>convirtiendo</i>	<i>Darunavir</i>
<i>poliproteínas</i>	<i>(DRV)</i>
<i>en proteínas</i>	<i>Fosamprenavir(</i>
<i>estructurales del</i>	<i>FPV)</i>
<i>“core” viral</i>	<i>Indinavir(IDV)</i>
<i>y en enzimas</i>	<i>Lopinavir/Ritona</i>
<i>esenciales del</i>	<i>vir(LPV/r)</i>
<i>VIH</i>	<i>Ritonavir(RTV)</i>
	<i>Saquinavir</i>
	<i>(SQV)</i>
	<i>Tipranavir(TPV)</i>

RESULTADOS

Se identificaron un total de 166 expedientes correspondientes a gestantes con infección con VIH que fueron atendidas durante el periodo Enero 2003- Diciembre 2015, de las cuales solo se pudo obtener expedientes de 136 pacientes para su revisión, luego de la cual se seleccionaron solo 120 expedientes que cumplieron los criterios establecidos para el presente estudio (Figura 1). De los 120 pacientes, se determinó la presencia de Parto Pretérmino en el 20% (n=24) y Recién Nacido Pequeño para la Edad en el 11.6 % (n =14) (PPT y PEG). (Gráfica1).

FIGURA 1.- FLUJOGRAMA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.





GRÁFICA 1.- Desenlaces perinatales de pacientes con VIH en el instituto nacional de perinatología de 2003-2015.

Se realizó un análisis respecto a 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 y comparación de proporciones; encontrando que no hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio.

En el análisis de los aspectos socio-demográficos en ambos grupos, no se encontraron diferencias significativas respecto a edad materna (PPT: 29.17 años, PEG: 28.21 años) e IMC (PP: 28.54, PEG: 25.14) (Tabla 1).

TABLA 1. Asociación de edad materna e índice de masa corporal (IMC) y desenlaces perinatales.

	SIN PPT	CON PPT	P	NO PEG	SI PEG	P
n	96	24		106	14	
EDAD GESTACIONAL (años)	27.6	29.17	0.95	27.88	28.21	0.98
IMC	26.91	28.54	0.44	27.51	25.14	0.23

La mayoría de las pacientes se encontraban dentro de un estado socioeconómico 1-2, el mayor grupo de gestantes se ubicó en las primigestas y secundigestas y la mayoría de las pacientes no contaba con historia previa de toxicomanías (tabaquismo, alcoholismo y drogas). El antecedente de parto pretérmino no presentó una diferencia significativa en ambos grupos (Tabla 2).

TABLA 2.- Asociación de aspectos sociodemográficos y resultados perinatales.

	SIN PPT (%)	CON PPT (%)	P	NO PEG (%)	SI PEG (%)	P
ESTADO SOCIOECONOMICO			0.56			0.48
1	58 (60)	12 (54)		64 (60)	7 (50)	
2	32 (33)	7 (33)		36 (34)	4 (28)	
3	6 (7)	3 (13)		6 (6)	3 (22)	
GESTAS			0.10			0.7
1	27 (28)	9 (37)		30 (28)	6 (43)	
2	41 (42)	6 (25)		43 (40)	4 (28)	
3	24 (25)	8 (33)		29 (27)	3 (21)	
4	4 (5)	1 (5)		4 (5)	1 (8)	
TABACO			0.49			0.26
NO	89 (93)	21 (87)		98 (92)	12 (85)	
SI	7 (7)	3(13)		8 (8)	2(15)	
ALCOHOL			0.25			0.22
SI	3 (7)	2 (8)		5 (5)	0	
NO	93 (3)	22 (92)		101 (95)	14 (100)	
DROGAS			0.37			0.81
SI	1 (1)	2 (8)		5 (5)	0	
NO	95 (99)	22 (92)		101 (95)	14 (100)	
ANTECEDENTE PARTO PRETÉRMINO			0.15			0.49
SI	7 (7)	4 (17)		9 (9)	2 (15)	
NO	89 (93)	20 (83)		97 (91)	12 (85)	

En cuanto al estado de la infección por el VIH, en el grupo de pequeño para edad gestacional predominó la Carga viral < 1000 copias / ml y en el grupo de parto pretérmino predominó la carga viral > 1000 copias /ml, con respecto al recuento de linfocitos T CD 4, en ambos grupos predominó linfocitos T CD4 > 200 cel/ μ L. El uso de Tratamiento Antirretroviral de Alta actividad predominó en ambos grupos, principalmente sin Inhibidores de Proteasa.

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 fue el caso.

PARTO PRETÉRMINO

Se realizó el análisis de asociación entre la presencia de PPT y conteo de células T CD4 < 200 cel/ μ L (n= 6), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio ($p = 0.97$), en las pacientes embarazadas con PPT y carga viral > 1000 copias/ml se encontró una asociación estadísticamente significativa (OR 3.57 IC 95 % 1.28- 10.10, $p < 0.05$). Respecto a la relación en este grupo de pacientes con infecciones oportunistas, uso de inhibidores de proteasas y TARAA no se determinó una asociación significativa. ($P = > 0.05$) (Tablas 3-7. Gráficos 2-6). Del total del partos pretérmino (n= 24), el 80% (n=19) desarrollo trabajo de parto pretérmino, de los cuales 14 se indicó interrupción del embarazo por trabajo de parto en fase activa y 5 por trabajo de parto en fase activa, el resto (n=5) la indicación de interrupción del embarazo fue por otra causa (RCIU, Placenta previa, preeclampsia severa).

CONDICIONES ASOCIADAS A PARTO PRETÉRMINO (Tablas 3-7) (Gráfico 2- 6)

TABLA 3.- Asociación de linfocitos T CD4 con parto pretérmino

	CON PARTO PRETÉRMINO	SIN PARTO PRETÉRMINO
LINF. CD4 <200CEL/ μ L	6	25
LINF. CD4 >200CEL/ μ L	18	71
TOTAL	24	96

VALOR DE P 0.97

INTERPRETACIÓN No significativo

TABLA 4.- Asociación de carga viral con parto pretérmino

	CON PARTO PRETÉRMINO	SIN PARTO PRETÉRMINO
CARGA VIRAL >1000 copias /ml	14	27
CARGA VIRAL <1000 copias /ml	10	69
TOTAL	24	96

VALOR DE p 0.05

INTERPRETACIÓN Significativo

OR 3.57

IC 95 % 1.28-10.10

TABLA 5.- Asociación de infecciones oportunistas con parto pretérmino

	CON PARTO PRETÉRMINO	SIN PARTO PRETÉRMINO
CON INFECCIONES OPORTUNISTAS	5	14
SIN INFECCIONES OPORTUNISTAS	19	82
TOTAL	24	96

VALOR DE p 0.45

INTERPRETACIÓN No Significativo

TABLA 6.- Asociación de uso de inhibidores de proteasa y parto pretérmino

	CON PARTO PRETÉRMINO	SIN PARTO PRETÉRMINO
CON INHIBIDORES DE PROTEASA	11	45
SIN INHIBIDORES DE PROTEASA	13	51
TOTAL	24	96

VALOR DE p 0.92

INTERPRETACIÓN No significativo

TABLA 7.- Asociación de uso de TARAA y parto pretérmino

	CON PARTO PRETÉRMINO	SIN PARTO PRETÉRMINO
CON TARAA	15	51
SIN TARAA	9	45
TOTAL	24	96

VALOR DE p	<i>0.40</i>
INTERPRETACIÓN	<i>No significativo</i>

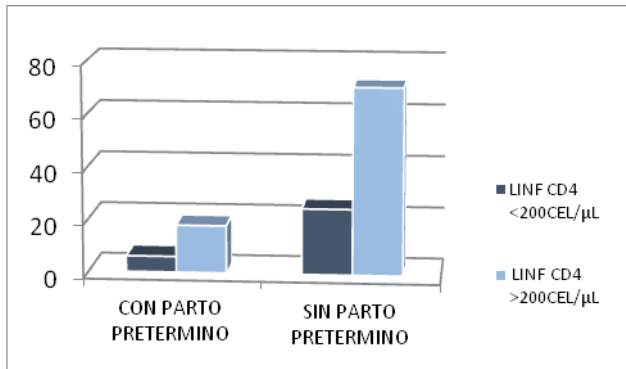


GRÁFICO 2.- Asociación de linfocitos CD4 con parto pretérmino.

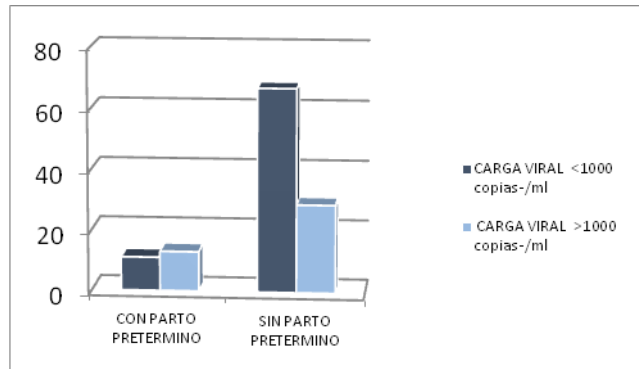


GRÁFICO 3.- Asociación de carga viral con parto pretérmino.

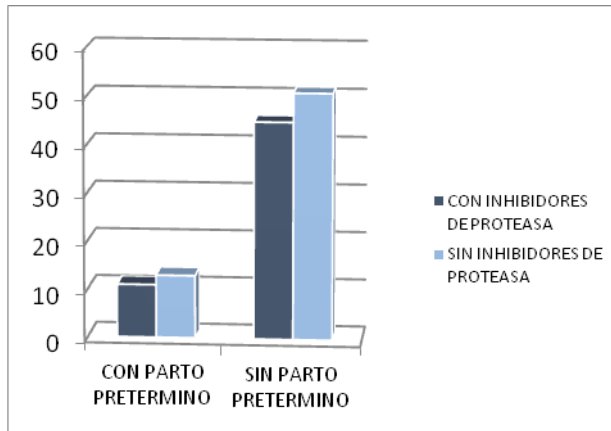


GRÁFICO 4.- Asociación de infecciones oportunistas con parto pretérmino.

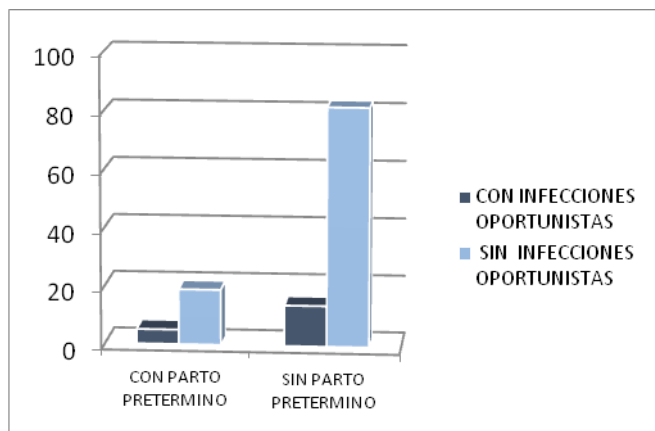


GRÁFICO 5.- Asociación de uso de inhibidores de proteasa y parto pretérmino.

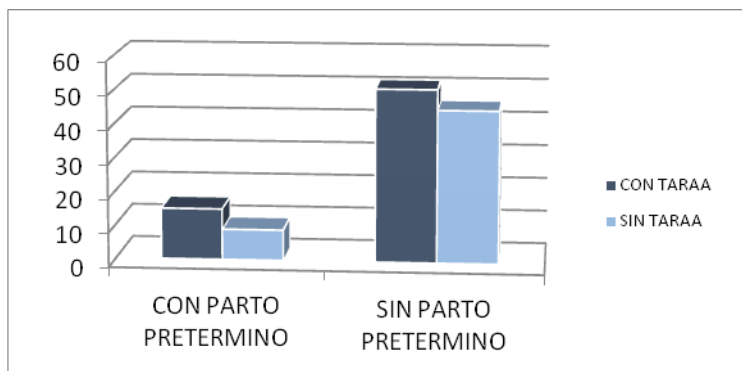


GRÁFICO 6.- Asociación de uso de TARAA y parto pretérmino

RECIÉN NACIDO PEQUEÑO PARA LA EDAD AL NACIMIENTO

Se realizó la comparación de la cuenta de linfocitos T CD4 <200CEL/μL y PEG, en donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = >0.05$), y se observó un comportamiento similar con carga viral >1000 copias/ml, uso de inhibidores de proteasas y TARAA. Al realizar el análisis estadístico de PEG e infecciones oportunistas se determinó una diferencia significativa entre los grupos que presentaron infecciones. ($p = 0.001$, OR: 11.5 IC 95 % 3.36 - 39.35) lo que demuestra una asociación entre las gestantes con VIH que presentaron infecciones oportunistas y pequeño para la edad gestacional al nacimiento. (TABLAS 8-12, GRÁFICOS 7-11)

CONDICIONES ASOCIADAS A PARTO PRETÉRMINO (Tabla 8-12), (Gráfico 7- 11).

TABLA 8.- Asociación entre Linfocitos T CD4 y PEG.

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL
LINF T CD4 <200CEL/μL	5	26
LINF T CD4 >200CEL/μL	9	80
TOTAL	14	106

VALOR DE p	0.35
INTERPRETACIÓN	No significativo

TABLA 9.- Asociación entre Carga viral y PEG.

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL
CARGA VIRAL <1000 copias -/ml	8	71
CARGA VIRAL >1000 copias -/ml	6	35
TOTAL	14	106

VALOR DE p	0.66
INTERPRETACIÓN	No significativo

TABLA 10.- Asociación entre infecciones oportunistas y PEG.

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL
CON INFECCIONES OPORTUNISTAS	8	11
SIN INFECCIONES OPORTUNISTAS	6	95
TOTAL	14	106

VALOR DE p	0.001
INTERPRETACIÓN	Significativo
OR	11.51
IC 95%	3.36-39.35

TABLA 11.- Asociación entre el uso de inhibidores de proteasas y PEG.

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL
CON INHIBIDORES DE PROTEASA	5	51
SIN INHIBIDORES DE PROTEASA	9	55
TOTAL	14	106

VALOR DE p	0.55
INTERPRETACIÓN	No significativo

TABLA 12.- Asociación entre el uso de TARAA y PEG.

	CON RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	SIN RN PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL
CON TARAA	10	56
SIN TARAA	4	50
TOTAL	14	106

VALOR DE p	0.25
INTERPRETACION	No Significativo

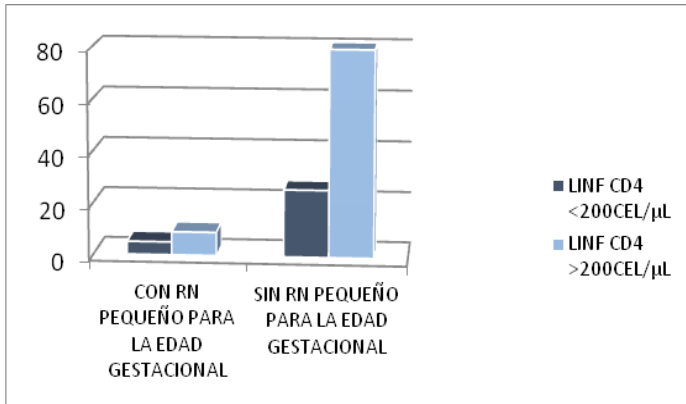


GRÁFICO 7.- Asociación entre Linfocitos T CD4 y PEG.

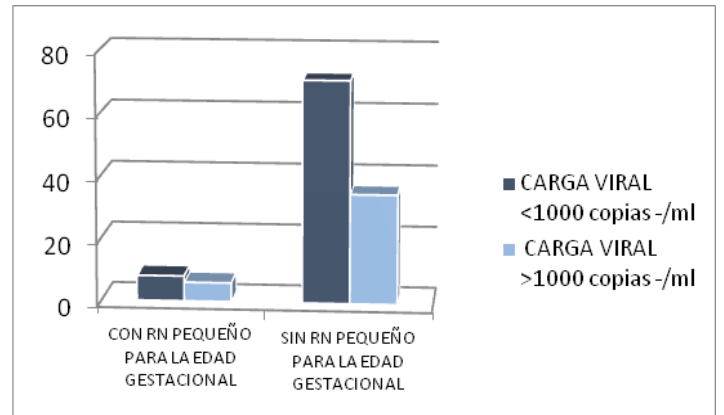


GRÁFICO 8.- Asociación entre carga viral y PEG.

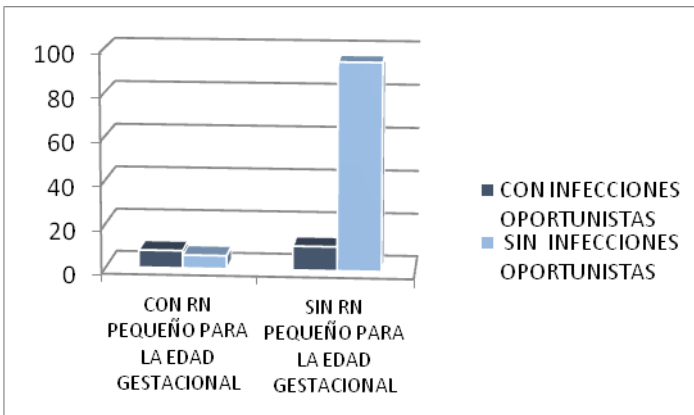


GRÁFICO 9.- Asociación entre infecciones oportunistas y PEG

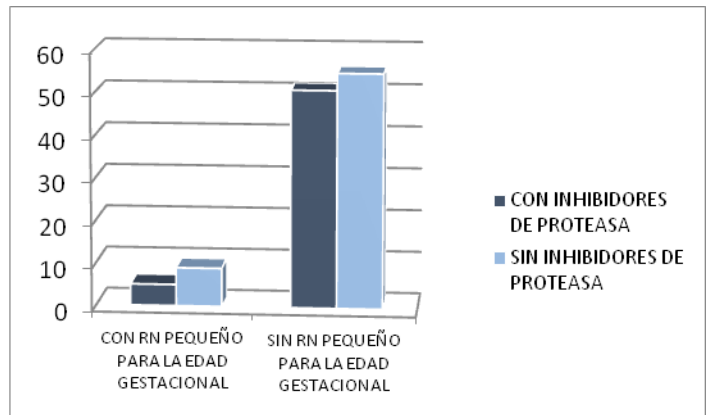


GRÁFICO 10.- Asociación entre uso de inhibidores de proteasas y PEG

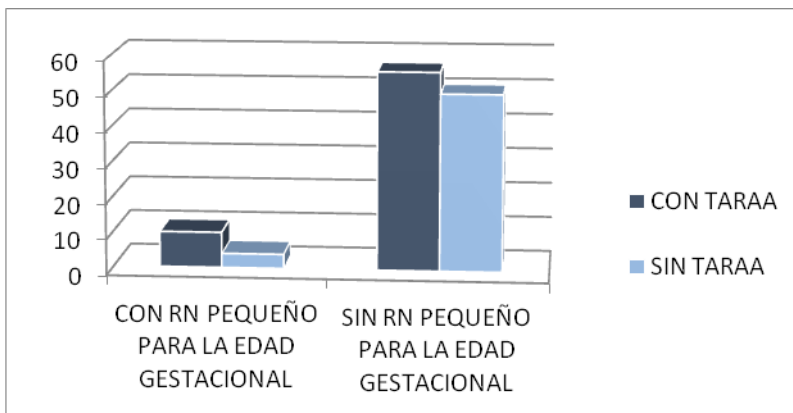


GRÁFICO 11.- Asociación en uso de TARAA y PEG

Se sometieron los resultados adversos que se encuentran asociados a las gestantes con VIH positivo a un análisis de regresión logística múltiple, para el control de posibles factores de confusión, como: edad materna, paridad, parto prematuro anterior, toxicomanías que pudieran influir en los resultados. Se encontró un OR: 2.89 (IC 95%, 1.14-7.30), $p = 0.024$ para carga viral mayor a 1000 copias/ml, para presentar parto pretérmino y un OR: 10.87 (IC 95%, 3.05-38.78. $p = <0.001$), para infecciones oportunistas asociadas a pequeño para edad gestacional al nacimiento, los resultados anteriores son independiente de los otros factores de riesgos o variables intercurrentes.

DISCUSIÓN

Las investigaciones sobre la asociación de resultados perinatales adversos e infección con el virus de inmunodeficiencia humana, han dejado resultados inconsistentes, algunos estudios sugieren que la infección materna con HIV aumenta el riesgo de algunos resultados perinatales, principalmente: parto pretérmino y peso bajo al nacimiento, pero algunos otros reportes han encontrado que no existe una asociación significativa entre estas variables, al igual que con el uso de antirretrovirales.

El propósito fundamental de esta investigación fue determinar si las gestantes con diagnóstico de VIH y que tienen recuento de linfocitos T CD4 < 200 cel / μ L y/o una carga viral > 1000 copias/ml, infecciones, uso de TARAA y uso de inhibidores de proteasa; presentan un riesgo aumentado de presentar parto pretérmino y/o pequeño para edad gestacional al nacimiento. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las pacientes gestante con una carga viral mayor a 1000 copias/ml, como factor asociado a parto pretérmino, donde se estimó un OR 3.57 (IC 95% 1.8-10.10 $p = 0.05$). Estos datos muestran una relación entre estas dos variables, ya que con la asociación de un OR mayor a 3 fue considerada como una asociación moderadamente fuerte, lo que apoya nuestra hipótesis de trabajo.

Esta asociación de carga viral aumentada y parto pretérmino concuerda con lo reportado por Kreithamn y col.⁶ donde encontraron que la carga viral es un factor predictor para parto pretérmino, con un OR de 1.47 (IC 95%, 1.11-2.09), ellos utilizaron un punto de corte de carga viral > 400 copias /ml, a diferencia en nuestro trabajo se encontró una asociación mayor con un OR: 3.57 y una carga viral mayor a 1000 copias /ml. En otros trabajos como el de Machado y col. (2009)⁴⁸, se toma un punto de corte superior, carga viral > 10 000 copias/ml, encontrando que esta condición fue un factor de riesgo independiente tanto para parto pretérmino y peso bajo al nacimiento (p= 0.013 y 0.007 respectivamente). Por lo 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 pretérmino.

Existen también trabajos que relacionan a la Carga Viral con otros resultados perinatales adversos, como los recién nacidos con peso bajo para la edad gestacional. Aarón y col (2012),¹⁸ encontraron que los resultados perinatales estudiados (PEG) están principalmente asociados con la severidad de la Infección con HIV, siendo la Carga Viral un reflejo de esto. Sin embargo, en nuestro estudio no se encontró asociación de la carga viral con otros resultados perinatales, lo anterior se puede ver influenciado por el número de nuestra muestra (120) ya que es menor en comparación con los reportados en este estudio (183), aunque llama la atención que una vez analizados mediante regresión logística para posibles variables como cofactores no se encontró asociación entre la carga viral mayor a 1000 copias/ml y PEG.

Otro hallazgo importante, fue una asociación significativa entre infecciones oportunistas y pequeño para edad gestacional OR 11.51 (IC 95% 3.36-39.35 p = 0.001), demostrando una relación entre estas dos variables. Esta asociación concuerda con datos publicados por Ezechi OC y cols (2013)¹⁶ en donde se encuentran asociaciones entre infecciones oportunistas y desenlaces perinatales adversos con OR: 2,11 (IC 95%: 1,56 a 3,45), tanto para parto pretérmino, bajo peso al nacer, pero sin una relación directa para cada variable de desenlace, lo

que contrasta con nuestro estudio en donde se encontró solamente y específicamente relación con pequeño para edad gestacional al nacimiento.

Dreyfuss y cols (2001),⁴³ estudiaron la asociación entre bajo peso al nacimiento y diferentes tipos de infecciones oportunistas donde se encontró una relación principalmente con infección parasitarias (OR: 1.81; 95% CI: 1.04, 3.16), lo que demuestra que estas infecciones son un factor de riesgo importante para alteraciones en el peso fetal. En nuestro estudio también se demostró una asociación importante entre estas variables, sin embargo, es importante mencionar que en nuestro estudio se tomó en cuenta a todas las infecciones oportunistas como un solo grupo ya que se presentaban con una baja prevalencia de estas de manera individual, lo anterior probablemente se deba a las diferentes características poblacionales de nuestro grupo de estudio y los del grupo de Dreyfuss. Resultaría interesante en próximos trabajos aumentar el número de muestra para determinar cuál de estas infecciones oportunistas se encuentran mayormente asociada a los desenlaces perinatales adversos en estas pacientes.

El análisis de regresión logística múltiple, realizado para el control de posibles variables intercurrentes como: edad materna, paridad, parto prematuro anterior, toxicomanías que pudieran influir en los resultados, confirma que la carga viral mayor a 1000 copias/ml e infecciones oportunistas continúan siendo factores de riesgos independientes para parto pretérmino y pequeño para edad gestacional al nacimiento respectivamente.

En el presente trabajo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon las demás condiciones asociadas propuestas (recuento linfocitos CD4, uso de TARAA, uso de inhibidores de proteasa) con los resultados perinatales estudiados (parto pretérmino y recién nacido pequeño para la edad gestacional al nacimiento), a pesar de que desde el punto de vista teórico (biológica y clínicamente) se esperaba una asociación. Estos hallazgos se contraponen a lo encontrado por Kreitchmann⁶, Dreyfuss⁴³ Machado ⁴⁸, Rollins¹⁹ , Ekouevi⁴⁹ , donde si encuentran alguna relación entre las variables antes mencionadas, siendo la más común la de un recuento de linfocitos T CD4 < 200

cel./ μ 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 existir una relación.

La falta de asociación encontrada puede deberse a varios factores: desde el punto de vista estadístico, puede tratarse por el número de muestra el cual es menor a los utilizados en otros estudios. Existen otros trabajos en donde han estudiado factores asociados como, recuento de linfocitos CD4 < 200 cel/ μ L ¹⁹, encontrando una fuerza de asociación pequeña: OR: 1.86, por lo que para replicar tales diferencias se necesitaría aumentar el número de individuos de estudio, para lo cual sería importante realizar un estudio multicéntrico que pueda proveer una potencia adecuada, que fundamente los resultados que se encuentre, por lo que es necesario interpretar la ausencia de estas diferencias significativas bajo estas limitaciones. Sin embargo, se debe tener en cuenta, que si bien esto afecta la validez externa, por tratarse de un estudio analítico y comparativo, tiene un menor efecto en la validez interna, ya que se deben considerar los fundamentos biológicos para su extrapolación y no solamente las estadísticas.

Se ha informado anteriormente que en comparación con los niños no expuestos, los niños que se encontraron con la exposición intrauterina al VIH, son más vulnerables al retraso en el crecimiento y bajo peso al nacimiento que sus contrapartes no expuestas.⁵⁰

La causa de efectos adversos en pacientes con VIH no es totalmente clara. Se sabe que sus blancos principales son: los linfocitos T CD4 y los macrófagos, aunque puede infectar a otras células, produciendo destrucción de estas liberando diversas citocinas como IL1b, IL-6 y TNF¹², relacionadas con la fisiología del inicio de trabajo de parto, además el estado inmunodeprimido general puede interferir con la producción de esteroides, hormonas y metabolitos que están implicadas en el parto, por lo tanto, pudiendo desencadenar la aparición de un parto prematuro y también implicados en alteraciones de peso fetal al nacimiento, y dado que se

conoce que el evento cardinal en la progresión a la enfermedad es la replicación viral, mientras que el evento determinante del desarrollo de inmunodeficiencia es la destrucción celular linfocitaria, lo que de cierta manera puede explicar la relación entre aumento de carga viral (progresión de la enfermedad) y parto pretérmino.

En relación con los procesos infecciosos concomitantes se ha reportado que las infecciones del tracto reproductivo, están relacionadas con la incidencia de resultados adversos en el embarazo y se producen con más frecuencia debido a la inmunosupresión.⁵¹ Algunos estudios han reportado que el VIH puede replicarse en la placenta alterando también a este nivel la expresión de citocinas. Esto puede afectar la función de la placenta durante el embarazo y a continuación limitar el desarrollo fetal, lo que podría ser otro incentivo para la producción de bajo peso al nacer y desencadenando trabajo de parto.⁵²

A un que no se encontró relación con desenlaces perinatales adversos y conteo bajo de linfocitos T CD4, podría tratarse de problemas con una muestra insuficiente o deberse a otros mecanismos fisiopatológicos relacionado con la infección de VIH no encontrados aun.

Por último, los resultados perinatales adversos podría resultar de la salud materna deteriorada a causa de la infección de VIH.²² Las investigaciones futuras necesitan ser dirigidas hacia la comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes que contribuyen a los resultados perinatales adversos en el contexto de la infección por VIH.

FORTALEZA Y LIMITACIONES

Creemos que las principales limitaciones del presente estudio son: en primer lugar el escaso número de pacientes que se pudieron incluir, probablemente debido a esto, el estudio tuvo poco poder estadístico para detectar una asociación con factores de riesgos menos prevalentes, 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 de recolección de datos, ya que por ser retrolectiva, se tiene que trabajar únicamente con los datos que se encuentran plasmados en los expedientes 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 la carga viral y recuento de linfocitos T 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 y no se cuenta con todos los datos requeridos plasmados en el expediente clínico. Esto es una importante limitación que hay que tener en cuenta, especialmente por tratarse de un estudio con intención clínica de curso clínico y pronósticos, 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 recuento de linfocitos T CD4, la primer toma 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 como parámetros los controles posteriores o aun los más cercanos al parto, creemos que estos reflejarían principalmente la efectividad o no del tratamiento antirretroviral indicado. Aunado a esto, 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.

Una fortaleza del presente estudio, es el tomar como referencia para predicción de los resultados perinatales adversos, datos clínicos “más objetivos” como el recuento de linfocitos de TCD 4 y Carga viral, los cuales son representantes del curso de la infección del VIH, en comparación de otras características clínicas de la enfermedad que pueden estar sujetas a sesgo.

Otro punto fuerte de este estudio es el uso de los resultados basados en pequeño para edad gestacional al nacimiento, ya que es una medida más sensible de los resultados adversos relacionados con afectación en el crecimiento fetal comparado con el bajo peso al nacimiento.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Creemos que los resultados del presente estudio deben ser interpretados en función a las limitaciones que ya se han mencionado, en especial el pequeño tamaño de la muestra, lo cual se manifiesta en la poca significancia alcanzada y los intervalos de confianza amplios de algunos resultados. Por lo tanto, este estudio resalta la necesidad de la realización de estudios multicéntricos que incluyan poblaciones más amplias para el análisis de las variables en estudio donde puedan resultar diferencias significativas más importantes e intervalos de confianza más estrechos para la adecuada interpretación de resultados y aplicación clínica.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio y habiendo incrementado el tamaño de muestra a 120 pacientes, encontramos que las gestantes con infección por VIH, atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, que tienen una carga viral > 1000 copias /ml tienen un riesgo incrementado de presentar parto pretérmino, con una fuerza de asociación expresada en OR de 3.5.

La presencia de infecciones oportunistas en gestantes VIH positivo predispone a presentar neonatos pequeños para su edad gestacional y la alta tasa de morbi-mortalidad que esto conlleva. Por lo tanto, los resultados sugieren que la identificación temprana de mujeres VIH positivas y el tratamiento de infecciones oportunistas podrían ser eficaz para prevenir este desenlace adverso.

La falta de asociación entre las demás condiciones asociadas como: recuento linfocitos TCD4, uso de TARAA, uso de inhibidores de proteasa con los resultados perinatales adversos, puede estar en función a las limitaciones del presente estudio, principalmente un tamaño de muestra reducida.

Debido a la importancia y las implicaciones que tienen algunos resultados perinatales adversos (parto pretérmino y recién 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.

INDICE BIBLIOGRÁFICO

1. Cabrera Cantelar N, Cantelar de Francisco N, Tápanes Fernández T. Enfoque Bioetico Del Vih/Sida: Una Reflexion. Rev Habanera Ciencias Médicas [Internet]. 2008;7(1):.
2. Onusida. El sida en cifras 2015. 2015:12. http://www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015.
3. Senise J, Bonafé S, Castelo A. The management of HIV-infected pregnant women. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012:1.
4. Vih PECON. *guía de manejo antirretroviral de las personas con vih*. México: Censida/Secretaría de Salud, 2015 septima edicion.
5. Onu. **OMS, ONUSIDA-**. Informe Mundial: informe sobre la epidemia mundial del Sida 2013. *Geneva, Switerland : UNAIDS, 2013* .
6. Kreitchmann R, Li SX, Melo VH, et al. Predictors of adverse pregnancy outcomes in women infected with HIV in Latin America and the Caribbean: A cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2014;121(12):1501-1508.
7. Suy A, Martínez E, Coll O, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antirretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20(1):59-66. doi:10.1097/01
8. Soto Ramírez LE. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. *Rev Investig clínica*. 56(2):143-152.
9. Habib NA, Daltveit AK, Bergsjø P, Shao J, Oneko O, Lie RT. Maternal HIV status and pregnancy outcomes in northeastern Tanzania: A registry-based study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(5):616-624.
10. Cailhol J, Jourdain G, Coeur S Le, et al. Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(4):409-413.
11. Coley JL, Msamanga GI, Fawzi MCS, et al. The association between maternal HIV-1 infection and pregnancy outcomes in Dar es Salaam, Tanzania. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(11):1125-1133.
12. Lee BN, Ordonez N, Popek EJ, et al. Inflammatory cytokine expression is

correlated with the level of human immunodeficiency virus (HIV) transcripts in HIV-infected placental trophoblastic cells. *J Virol.* 1997;71(5):3628-3635.

13. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, et al. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS.* 2013;27(6):973-979.
14. Plazola-camacho NG, Ortiz-ibarra FJ. Veinte años de experiencia en el manejo de la mujer embarazada infectada por VIH/SIDA en el instituto Nacional de Perinatología.. 2009:350-363.
15. Papp E, Mohammadi H, Loutfy MR, et al. HIV Protease Inhibitor Use During Pregnancy Is Associated With Decreased Progesterone Levels, Suggesting a Potential Mechanism Contributing to Fetal Growth Restriction. *J Infect Dis.* 2014;211(1):10-18.
16. Ezechi OC, Gab-Okafor C V, Oladele D a, et al. Pregnancy, Obstetric and Neonatal Outcomes in HIV Positive Nigerian Women. *Afr J Reprod Health.* 2013;17(3):160-168.
17. Chen JY, Ribaud HJ, Souda S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in botswana. *J Infect Dis.* 2012;206(11):1695-1705.
18. Aaron E, Bonacquisti A, Mathew L, Alleyne G, Bamford LP, Culhane JF. Small-for-gestational-age births in pregnant women with HIV, due to severity of HIV disease, not antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012.
19. Rollins NC, Coovadia HM, Bland RM, et al. Pregnancy outcomes in HIV-infected and uninfected women in rural and urban South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(3):321-328.
20. French R, Brocklehurst P. The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV a systematic review of the literature and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1998;105(August):827-835.
21. Calvert C, Ronsmans C. The contribution of HIV to pregnancy-related mortality: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2013;27(10):1631-1639.
22. Wimalasundera RC, Larbalestier N, Smith JH, et al. Pre-eclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet.* 2002;360(9340):1152-1154.
23. Chmait R, Franklin P, Spector S a, Hull AD. Protease inhibitors and decreased birth weight in HIV-infected pregnant women with impaired

glucose tolerance. *J Perinatol*. 2002;22(5):370-373.

24. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: Systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):7-22.
25. Sarner L, Fakoya a. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antirretroviral medication. *Sex Transm Infect*. 2002;78(1):58-59.
26. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2005;191(6):825-829. doi:10.1086/428093.
27. Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antirretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med*. 2006;7(4):255-260.
28. Stern JO, Robinson P a, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34 Suppl 1:S21-S33.
29. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(8):836-848.
30. Hankin C, Thorne C, Peckham C, Marie-Louise Newell. Exposure to antirretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:380-387.
31. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *Aids*. 1998;12(14):1805-1813.
32. Townsend CL, Willey B a, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey P a. Antirretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2007.
33. Xiao P-L, Zhou Y-B, Chen Y, et al. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(1):246.
34. Wedi COO, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2015;3(1):e33-e48.

35. Thorne C, Patel D, Newell M-L. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *Aids*. 2004;18(17):2337-2339.
36. Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis*. 2011;204(4):506-514.
37. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: Role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1348-1360.
38. Watts DH, Williams PL, Kacanek D, et al. Combination antiretroviral use and preterm birth. *J Infect Dis*. 2013;207(4):612-621.
39. Joseph O, Biodun O, Michael E. Pregnancy outcome among HIV positive women receiving antenatal HAART versus untreated maternal HIV infection. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2011;21(6):356-359.
40. Study EC. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1-infected mothers. *AIDS*. 2004;18(15):2009-2017.
41. Bunders M, Thorne C, Newell ML. Maternal and infant factors and lymphocyte, CD4 and CD8 cell counts in uninfected children of HIV-1-infected mothers. *AIDS*. 2005;19(10):1071-1079.
42. Le Chenadec J, Mayaux M-J, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants. *Aids*. 2003;17(14):2053-2061.
43. Dreyfuss ML, Msamanga GI, Spiegelman D, et al. Determinants of low birth weight among HIV-infected pregnant women in Tanzania. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(6):814-826.
44. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004. *Pediatrics*. 2007;119(4):e900-e906.
45. Figueroa-Medrano L, Ávila-Figueroa C. Efectos adversos de la exposición a antirretrovirales en el embarazo, el feto y el recién nacido. *Enfermedades Infecc y Microbiol*. 2002;22(4):175-181.
46. Ramírez JM. Artículo original Prevención de la transmisión perinatal del virus

de la inmunodeficiencia humana • 2012;80(1):36-40.

47. Figueroa Damián R. Evolución de los embarazos de mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana Pregnancy outcome in HIV-infected women. *Salud Publica Mex.* 1999;41(5):362-367.
48. Machado ES, Hofer CB, Costa TT, et al. Pregnancy Outcome in HIV-1-infected Women Receiving Combination Antirretroviral Therapy Prior versus After Conception. 2010;85(2):82-87.
49. Ekouevi DK, Coffie P a, Becquet R, et al. Antirretroviral therapy in pregnant women with advanced HIV disease and pregnancy outcomes in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS.* 2008;22(14):1815-1820.
50. McGrath CJ, Nduati R, Richardson B a, et al. The prevalence of stunting is high in HIV-1-exposed uninfected infants in Kenya. *J Nutr.* 2012;142(4):757-763.
51. Tanton C, Weiss H a., Le Goff J, et al. Correlates of HIV-1 genital shedding in Tanzanian women. *PLoS One.* 2011;6(3):1-10.
52. Kumar SB, Handelman SK, Voronkin I, et al. Different regions of HIV-1 subtype C env are associated with placental localization and in utero mother-to-child transmission. *J Virol.* 2011;85(14):7142-7152.

ANEXO 1.- Hoja de recolección de datos.

RECOLECCION VIH Y COMPLICACIONES PERINATALES

FILIACION

REGISTRO _____ N. S. ECON: _____ NRO CASO: _____
 NOMBRE _____
 EDAD _____ FECH NAC: _____ NACIONALIDAD: _____
 ESCOLARIDAD _____ PROCEDENCIA: _____
 DIRECCION _____ ESTADO: _____
 EDO CIVIL _____ GRUPO SANG Y FC: _____
 OCUPACION _____ TELEFONO: _____

ANTECEDENTES

HERED FAM: _____

PERS. NO PAT

PARTEJA: OCUPACION: _____ CONDIC. VIH: _____
 TALL: _____

PERS. PATOLOG

PATOLOGIA	FECH DX	TTO	HOSP	OBSERVAC

GINECO OBST

MENARCA: _____ RITMO: _____ FUM: _____
 INIC VIDA SEX: _____ NRO PAREJA _____ ANTICOND: _____
 PAP: _____

	FECH TERM	EG	RESULTADO	VIA TERM	COMPLICA	PESO RN	VIH
G1							
G2							
G3							

DATOS INFECCION VIH- PRE GESTACIONAL

DX VIH PRE GEST. FECHA: _____ DONDE: _____ MOD TRANS _____
 METODO DX: _____ ESTADIAJE: _____ HOSPIT PREV _____

FECHA	LABO/ E.G.	CARGA VIRAL	CD4

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y OTROS

FCO	DOSES	EG	FECH INICIO	FE. TERMINO	OBSERVACIONES

CONFECION

AGENTE INFECC	LUGAR INFECC	EG	FECH DX	TTO	DOSES	TIEMPO TTO	HOSPITALIZ

EMBARAZO ACTUAL

INGRESO PRIMERA VEZ

LUGAR: _____ PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____
 E.G.: _____ DIAGNOST: _____
 DX VIH EN GESTAC: FECHA: _____ LUGAR: _____ E.G.: _____
 METODO DX: _____ ESTADIAJE: _____ TRANSM: _____

EVOLUCION INFECTOLOGIA PRENATAL

CONTROLES	FECHA	EG	PESO	IMC	DX ADIC	TTO
C1						
C2						

LABS VIH						
FECHA						
LABS/ E.G.						
CARGA VIRAL						
CD4						

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y OTROS					
FCO	DOSES	EG	FECH INICIO	FE. TERMINO	OBSERVACIONES

COINFECCION							
AGENTE INFEC	LUGAR INFEC	EG	FECH DX	TTO	DOSES	TIEMPO TTO	HOSPITALIZ

EVOLUCION OBSTETRICA PRENATAL						
CONTROLES OBSTETRICOS						
	FECHA	EG	PESO	IMC	DX ADIC	TTO
Cl						
C2						

INFECCIONES

CMV: μM () μG () HEPAT B: _____ TOXO: μM () μG ()
 RUBEOLA: μM () μG () HEPAT C: _____ V.D.JLL
 HERPES SIMP TIP I () TIP II () HEPAT A: _____

DATOS DEL PARTO

FECHA: _____ HORA: _____ E.G.: _____
 DX1: _____

NACIMIENTO:

SEXO: FEM / MASC PESO: _____ TALLA: _____
 APGAR: _____ CAPURRO: _____ BALLARD: _____
 PA: _____ PC: _____ S.A: _____ DESTINO: _____
 VIA PARTO: _____ SANGRADO: _____ LIQ. AMN: _____
 COMPLICAC: _____
 TAR: _____

EVOLUCION MATERNA POSPARTO

DIAS HOSP: _____ DIAS UCIA _____ LACTANCIA _____
 FECHA EGRESO: _____ COND. ALTA _____
 COMPLICACION _____

DX	FECHA	TTO	OBSERVAC

EVOLUCION DEL RECIEN NACIDO

NRO EXPED: _____ NRO CASO: _____ EXP MADRE: _____
 HOSPITALIZAC. _____

LUGAR	DIAS	DX. ADICIONAL	TTO RECIBIDO

EGRESO

TOTAL DIAS HOS _____ LACTANCIA: _____
 FECHA EGRESO: _____ CONDIC ALTA _____

TRATAMIENTO ANTIRRETROV					
FCO	DOSES	EG	FECH INICIO	FE. TERMINO	OBSERVACIONES

LABS. VIH

FECHA: _____ EDAD: _____ PRUEBA DX: _____
 RESULTADO: _____