



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11217 21
24

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 3

HIV DURANTE EL EMBARAZO

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

Dr. Julio Calleja Reyes



CENTRO MEDICO LA RAZA
Inst. de Gineco-Obstetricia
Jefe de Enseñanza e Investigación

ASESOR:
DR. MARTIN MEZA VARGAS

2004/04

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

Asesor de Tesis:

Dr. Martín Meza Vargas

Por su apoyo y asesoría en la realización
de la presente monografía.

Al H. Cuerpo Médico del HGO. 3

que en su momento me transmitieron sus conocimientos
y experiencias durante esos 3 años de preparación,
con profundo agradecimiento.

A mis seres queridos

Por su apoyo, amor y paciencia,
por ser ellos una parte esencial
de mi vida.

A la maestra:

Ana Luisa De la Cruz I.

Por su ayuda, estímulo y nobleza,
mi agradecimiento sincero.

INDICE

INTRODUCCION	<u>PAGINA</u>
CAPITULO I: HIV	
1.1 Retrovirus	1
1.1.1 Características Físicas	2
1.1.2 Replicación	2
1.1.3 Detección	8
1.2 Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida	11
1.2.1 Características Físicas	12
1.2.2 Organización Genética	14
1.3 Evolución Natural de la Infección por HIV	20
1.4 Diagnóstico de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en Mujeres: Estudios convencionales	24
1.5 Diagnóstico de Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en Mujeres: Métodos menos convencionales	29
CAPITULO II: HIV Y EMBARAZO	
2.1 Aspectos Inmunológicos de la enfermedad por virus de la Inmunodeficiencia Humana	32
2.2 Funcionamiento Inmunitario Durante el Embarazo	38
2.3 Participación de la placenta en la transmisión perinatal del HIV	41

2.3.1	Mecanismos Potenciales de Transmisión Vertical	42
2.3.1.1	Factores Placentarios	47
2.3.1.2	Exposición Durante el Parto	49
2.4	Manejo durante el Periodo Anteparto	54
2.4.1	Pacientes Asintomáticas	55
2.4.2	Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida o con el Complejo Relacionado con el SIDA	58
2.5	Manejo Intraparto	62
2.6	Manejo Posparto	64

CAPITULO III: RIESGOS Y CUIDADOS

3.1	Manejo de Riesgos de Exposición para el Ginecoobstetra	66
3.1.1	Prevención de la Transmisión	67
3.2	Cuidado del recién nacidos expuestos al virus de la Inmunodeficiencia Humana	75
3.2.1	Cuidado de recién nacidos en la sala de partos	76
3.2.2	Cuidados al recién nacido en la sala de cunas	78
3.2.3	Vigilancia pediátrica	82
3.2.3.1	Contenido de la visita pediátrica	83

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

PAGINA

CAPITULO I: HIV

Figura 1.1: Diagrama esquemático que muestra la estructura de un retrovirus	3
Figura 1.2: Ciclo de Vida de los Retrovirus Humanos, Virus de la Inmunodeficiencia Humana	4
Figura 1.3: Esquema de una valoración de Reversotranscriptasa con el empleo del patrón artificial: Polo rC Cebador Oligo dG	9
Figura 1.4: Estructura y Ciclo de Replicación del Virus de Inmunodeficiencia Humana	13
Figura 1.5: Genoma del VIH-1	15

CAPITULO II: HIV Y EMBARAZO

Tabla 2.1: Cambios en el Fundamento Inmunitario durante el Embarazo Normal	39
Tabla 2.2: Factores de Riesgo de Transmisión Perinatal del Virus de Inmunodeficiencia Humana y Estrategias de Prevención Relacionadas	54
Tabla 2.3: Método para embarazadas positivas para HIV Health Science Center, Brooklyn, New York	57
Tabla 2.4: Infecciones oportunistas en SIDA	61

INTRODUCCION

Cada vez es más probable que un obstetra atienda una embarazada infectada por virus de la *Inmunodeficiencia Humana* (HIV) que a una eclámpsica, una parturienta con enfermedad con células falciformes, o una mujer que dé a luz un hijo con infección congénita por herpes.

Esta claro que ha pasado el tiempo en que un obstetra podría considerar a, la enfermedad por HIV como de la esfera exclusiva del subespecialista en enfermedades infecciosas.

En la era del SIDA, el obstetra tiene responsabilidades proteiformes: debe incorporar el mensaje de sexo más seguro en el cuidado sistemático a la salud de la reproducción; ha de introducir programas de asesoría y de práctica de pruebas para infección por HIV en sus consultorios y clínicas, y es necesario que proporcione atención médica apropiada, humana y culturalmente significativa a mujeres infectadas por HIV durante el embarazo.

El objetivo de este trabajo es proporcionar tanto datos básicos sobre infección por HIV como información clínica práctica acerca del manejo de embarazadas infectadas a través de una exhaustiva revisión bibliográfica retrospectiva de la experiencia clínica y experimental en el mundo.

CAPITULO I:

HIV

1.1 RETROVIRUS

El surgimiento del *Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida* (SIDA) ha llamado la atención de los médicos en general hacia un grupo de virus que anteriormente sólo tenían interés para subespecialistas, los retrovirus, los cuales se describieron a principios del siglo XX.

En 1908, Ellerman y Bang informaron la transmisión de una forma de leucemia de pollos mediante un extracto filtrado a partir de células leucémicas. Desde entonces, esos virus RNA se han encontrado en casi todas las especies de vertebrados en los cuales se han buscado concienzudamente, incluso peces, reptiles, aves y marsupiales, así como otras especies diversas de mamíferos, incluso seres humanos.

La familia de retrovirus se ha dividido en tres subfamilias según los tipos de enfermedad que originan los virus. Los *oncovirus*, como su nombre lo indica, típicamente inducen trastornos neoplásicos. Los virus de la leucemia de células T humanas (HTLV) son miembros de este grupo. Los *espumavirus*, que se han aislado a partir de diversas especies de mamíferos, pueden relacionarse con infección persistente que puede ser patógena o no; también se denominan "virus espumosos" debido al aspecto de la degeneración vacuolada que suelen causar en células en cultivo. Los miembros de la tercera subfamilia, los *lentivirus*, se relacionan con infecciones de por vida que producen neumonías, trastornos neurológicos, artritis, anemia, o síndromes de emaciación.

1.1.1 CARACTERISTICAS FISICAS

En la FIGURA 1.1 se presenta el diagrama esquemático de un retrovirus típico. Si bien los retrovirus difieren en cuanto a proteínas, tamaño y morfología, todos comparten características estructurales generales. Son virus con cubierta de lípidos, cuyo tamaño varía de 80 a 130 nm. La cubierta de lípidos de doble capa se origina, a partir de la célula huésped; así como las codificadas por el gen *env* del virus, y las proteínas codificadas por el virus son las que definen el tropismo de un retrovirus por la célula huésped. Esta cubierta de lípidos circunda la nucleocápside, cuyas proteínas están codificadas por la porción *gag* del genoma viral, como lo están las que forman la estructura del centro dentro de los confines de la cápside. El genoma RNA de filamento único diploide y de polaridad positiva está dentro del centro. En estrecha relación con el genoma RNA están otros productos proteínicos del gen *gag*, especies de tRNA de la célula huésped que actúan como cebadores para la polimerización de DNA proviral, y los productos del gen *pol* que sintetizan una copia de DNA proviral del genoma RNA viral.

1.1.2 REPLICACION

En la FIGURA 1.2 se describe el ciclo de vida de un retrovirus. El paso inicial es el enlace de un virión maduro por medio de su proteína de cubierta externa a un receptor específico de superficie celular. Esta interacción entre producto codificado por el virus y producto de superficie celular codificado por el huésped establece el tropismo de un virus particular, según se anotó. Una vez unido, el virus puede entrar en la célula mediante fusión directa de las

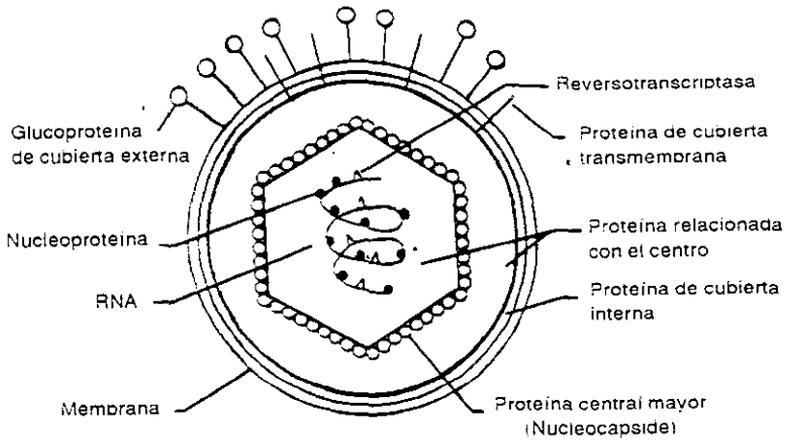


FIGURA 1.1: DIAGRAMA ESQUEMÁTICO QUE MUESTRA LA ESTRUCTURA DE UN RETROVIRUS.

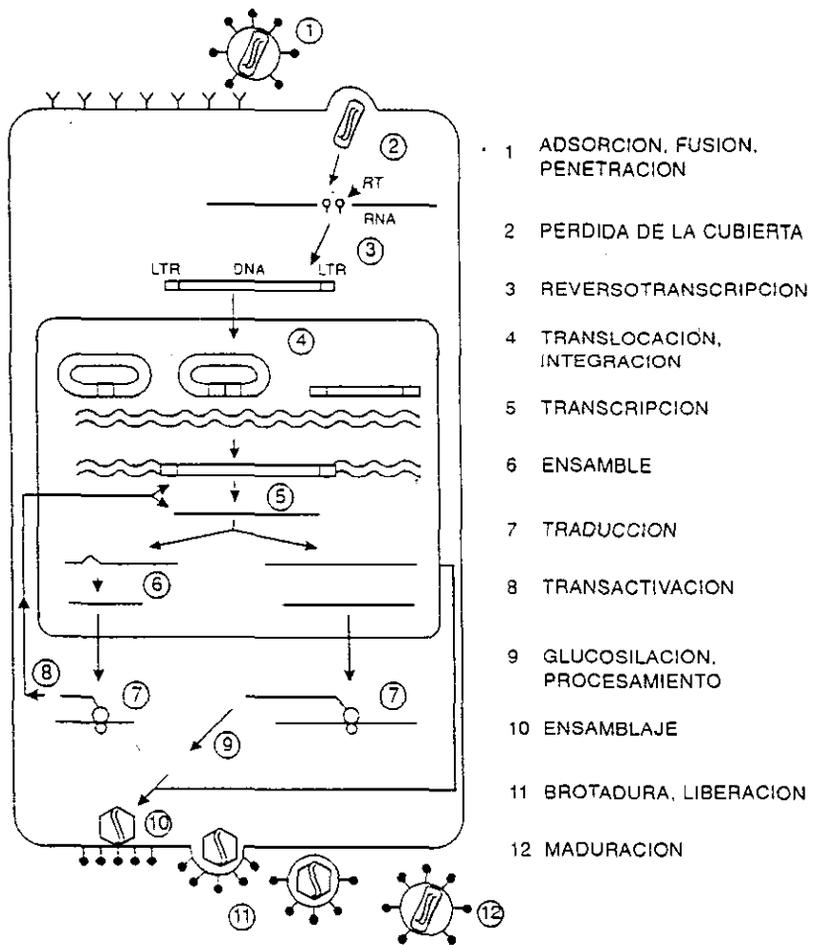


FIGURA 1.2: CICLO DE VIDA DE LOS RETROVIRUS HUMANOS, VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

membranas celular y viral, por medio de endocitosis mediada por receptor, o quizá por ambos mecanismos. Luego del enlace y la penetración, el virus quizá pierda la cubierta para liberar el contenido de la cápside hacia el citoplasma de la célula.

El paso siguiente es la síntesis de una copia de DNA proviral del RNA viral, que permite al virus integrarse en el genoma de la célula huésped. (Los retrovirus se denominan así por la transcripción "retrograda" de ácido nucleico.) Diversas funciones enzimáticas necesarias se relacionan con productos proteínicos del gen *pol* retroviral. Esas incluyen una DNA polimerasa dependiente de RNA (reversotranscriptasa; R.T) una ribonucleasa H (RNasa H) que digiere la porción RNA de un híbrido RNA-DNA; una actividad de DNA polimerasa dependiente de DNA, también catalizada por RT, y una actividad de endonucleasa necesaria para la inserción del provirus dentro del DNA huésped (integrasa).

Cada uno de los filamentos RNA genómicos 35S de un retrovirus tiene un sitio especial al cual se une un tRNA celular. (El tRNA particular que está unido difiere entre los retrovirus. Esta región corta sirve como cebador, y el RNA genómico, como un patrón para la RT viral, que inicia entonces la síntesis de una copia de DNA (cDNA) complementaria al RNA genómico viral entre la región de unión de tRNA y el extremo 5' del RNA. Entonces, la polimerasa se detiene temporalmente porque ha de salir desde el patrón hacia la copia. El filamento de DNA formado en este punto se denomina "DNA de suspensión fuerte". A continuación, la función RNasa H de la RT desintegra la porción RNA

de este RNA-DNA heterodúplex, y libera la porción cDNA para fijarse a la terminación 3' extrema de la molécula de RNA genómico, con el cual comparte complementariedad. La RT puede completar entonces la síntesis de un filamento de cDNA negativo de longitud entera. De nuevo se requiere actividad de RNasa H para digerir la porción RNA del nuevo heterodúplex. A continuación, la actividad de DNA polimerasa dependiente de DNA sintetiza el filamento complementario (+) de DNA, con el uso del filamento recién creado (-) como patrón. El DNA proviral resultante corta una copia completa de la repetición terminal larga (LTR) en cada extremo que franquea las regiones de codificación del virus. Las LTR participan en la integración de provirus y la transcripción.

El DNA proviral de doble filamento lineal completado puede translocarse hacia el núcleo de la célula; se desconoce cuál es el mecanismo de ese movimiento. En el momento de la translocación, se generan moléculas de DNA superenrolladas, cerradas de modo covalente, que contienen una o dos LTR. Entonces se integra el DNA proviral en el genoma del huésped mediante la integrasa endonucleolítica viral. No está claro si el precursor de la forma integrada es una forma lineal de la molécula de DNA de doble filamento, o cualquiera de las formas circulares. Esta relación estable de DNA con la célula huésped es singular para los retrovirus. También puede haber moléculas de DNA provirales lineales o cerradas de modo covalente, desde el punto de vista episómico.

Los provirus, sea en su forma integrada o en la episómica, pueden permanecer latentes, o sufrir transcripción activa de los RNA necesarios para la *producción de progenie del virus*. Varios retrovirus, en particular los miembros del subgrupo lentivirus, han producido por evolución mecanismos muy intrincados para regular la producción de sus proteínas estructurales o reguladoras. La transcripción de RNA virales se efectúa mediante RNA polimerasa II celular y por lo general sigue el proceso observado en genes eucariotes para polimerasa II.

En general, los RNA subgenómicos que codifican para proteínas estructurales se traducen en poliproteínas largas que sufren desdoblamiento hacia proteínas funcionales más pequeñas. Al igual que la transcripción de RNA, la traducción se realiza con el uso de mecanismos celulares normales. La glucosilación y otras modificaciones postraduccionales de las poliproteínas también se efectúan mediante enzimas celulares, en tanto el desdoblamiento postraducciona l de los precursores de proteínas por lo general se lleva a cabo mediante una proteasa codificada por virus.

El RNA genómico viral y las proteínas centrales se ensamblan en la superficie celular interna. A continuación, brota la progenie de las partículas virales por toda la membrana de la célula huésped; en el proceso adquieren proteínas de membrana del huésped y productos del gen *env* viral. En esta etapa, las partículas aún no han madurado y, para hacerlo, requieren procesamiento proteolítico adicional dentro del virión.

1.1.3 DETECCION

La valoración para retrovirus suele comprender detección sea de un efecto mediado por virus sobre una célula blanco o animal apropiada o de un producto específico para virus. La infección de un individuo por un retrovirus dado también puede detectarse mediante procedimientos inmunodiagnósticos.

Muchos retrovirus producen cambios morfológicos o citopatológicos característicos en las células blanco. Las valoraciones de placa para retrovirus son análogas a aquellas para bacteriófagos y se basan en el hecho de que la infección lítica origina zonas de aclaramiento características, que son cuantificables y se localizan sobre monocapas de células susceptibles. Como alternativa, ciertos retrovirus inducen la formación de células gigantes multinucleares o sincitios que pueden cuantificarse en valoraciones sensibles. La transformación de células mediante retrovirus oncógenos también puede cuantificarse por medio de crecimiento de los transformantes hacia colonias visibles en agar blando. Por último, se han adaptado valoraciones que miden la exclusión, captación o el metabolismo celulares de moléculas de colorante para cuantificar los efectos citopáticos inducidos por ciertos retrovirus.

Uno de los principales productos virales para el cual se han ideado valoraciones es la enzima específica para virus, RT. La primera descripción de la reversotranscriptasa data de principios del decenio de 1970 y se desarrolló en la investigación de Temin y Baltimore por la que obtuvieron el Premio Nobel. Las valoraciones originales comprendieron RNA virales endógenos o mRNA

como patrones para la enzima, pero la RT es mucho más eficiente al utilizar patrones cebadores artificiales. (FIGURA 1.3). Esas moléculas típicamente constan de un homopolímero de RNA de 300 bases de longitud, al cual está fijo un cebador de DNA complementario corto (12 a 18 bases). En presencia del nucleósido trifosfato radiomarcado apropiado, catión divalente (por lo general Mg o Mn), potasio y ditiotreitól (para evitar la oxidación de la enzima), la RT incorporará con eficiencia el nucleótido marcado en el filamento de DNA con el uso de RNA como patrón. A continuación se emplea ácido tricloroacético para precipitar cualquier elemento radiomarcado que se ha incorporado al híbrido macromolecular de RNA-DNA. El material precipitado con ácido se recolecta en un filtro y se analiza en un contador de centelleo de líquidos. Los ritmos de incorporación por lo general se expresan como picomoles de nucleosido monofosfato radiomarcado por hora. Los dos patrones cebadores sintéticos que por lo general se utilizan son poli rA:oligo dT y poli rC:oligo dG. La eficiencia por la cual la RT utiliza ambos difiere entre los retrovirus, como lo hace el catión divalente preferido.

También se han utilizado inmunovaloraciones para detectar RT y otras proteínas retrovirales. Mediante inmunofluorescencia o valoraciones con tinción de inmunoperoxidasa es posible identificar antígenos retrovirales en células fijas o no fijas sea mediante microscopía de fluorescencia o con un clasificador de células activadas por fluorescencia (FACS). Sin embargo, debido a su naturaleza laboriosa y algo subjetiva, esas valoraciones no se prestan en sí a empleo sistemático para detectar virus en personas infectadas o para valorar la eficacia de compuestos antivirales *in vitro* o *in vivo*.

VALORACION DE REVERSOTRSCRIPTASA

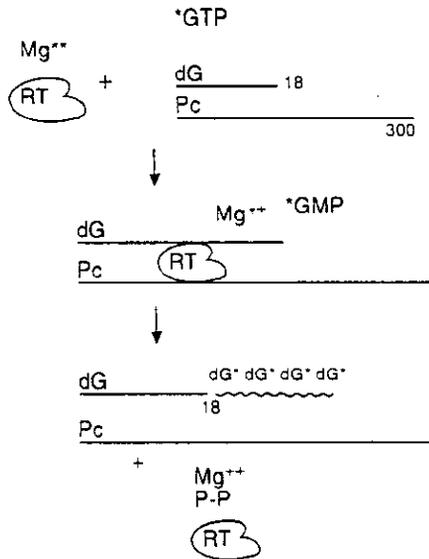


FIGURA 1.3: ESQUEMA DE UNA VALORACION DE REVERSOTRSCRIPTASA CON EL EMPLEO DEL PATRON ARTIFICIAL: POLO rC CEBADOR OLIGO dG.

En la actualidad, los métodos más adecuados en situaciones clínicas son las valoraciones inmunosorbentes competitivas relacionadas con enzima (ELISA) o las valoraciones de "emparedado" de captura de antígenos. Esas valoraciones son muy sensibles y muestran linealidad a diversas concentraciones de antígenos virales. Esas valoraciones pueden planearse para ser en extremo específicas y tener diversas aplicaciones. Por ejemplo, pueden utilizarse *in vitro* para medir anticuerpos neutralizantes o valorar fármacos contra retrovirus. También pueden cuantificar la antigenemia viral plasmática o sérica y medir la producción de virus por células en cultivo.⁽¹⁾

1.2 SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA

El virus de la *Inmunodeficiencia Humana* (VIH) es un lentivirus de la familia de retrovirus del que se han identificado dos tipos, VIH-1 y VIH-2. El primero es el más frecuente, ha infectado a millones de personas en todo el mundo, y por lo general, conduce a la aparición del *Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida* (SIDA) y la muerte de las personas infectadas. El VIH-2 se encuentra principalmente en residentes o visitantes del África Occidental, se transmite con menor eficacia y causa una evolución más indolente del proceso que VIH-1 pero también termina en SIDA y muerte. Ambos tipos de VIH tienen una estructura viral y genómica muy similar, con casi 50% de homología en los genes *gag* y *pol*. Se encuentran los mismos genes en ambos virus, con excepción de que el primero contiene el *vpu* en tanto el segundo contiene *vpx*.

⁽¹⁾ WELLS K, POLESZ B. *Datos Biológicos de los Retrovirus.*, Clínicas de Ginecología y Obstetricia Vol. 17 N°3 Pp. 457-463., 1990

Se han hecho secuencias genéticas de virus VIH-1 aislados en todo el mundo. Utilizando la divergencia genética en las secuencias *env* y *gag*, se han definido ocho cepas mayores ("tipos"): A-H y la categoría O ("otros" o "externos") que contiene variantes de reciente detección muy divergentes de los tipos antes detectados. Casi todas las infecciones en Estados Unidos y Europa son por VIH tipo B.

1.2.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

El virión de VIH consta de cuatro capas básicas (**FIGURA 1.4**). En su centro tiene un núcleo cilíndrico asimétrico electrodenso con dos bandas idénticas de RNA unidas por la proteína p9 de unión de la nucleocápside (NC), copias de la enzima inversotranscriptasa y proteínas nucleares. Alrededor de este núcleo se encuentra una capa de proteínas de la cápside constituida por el antígeno P24 (CA). Rodeando a la capa de la cápside se encuentra la capa de la matriz, compuesta por el antígeno p17 (MA), que también sirve como revestimiento interno de la envoltura viral externa. La doble capa de lípidos de la envoltura, derivada de la membrana plasmática de la célula huésped, constituye la capa más externa del VIH. Embebida en la capa externa se encuentra la proteína transmembrana, gp41 (TM) donde se ancla la glucoproteína mayor de superficie, Gp120 (SU). Esta glucoproteína forma proyecciones globulares en la superficie viral, que sirven como sitios de inserción primaria de las partículas de VIH a las moléculas de superficie CD4 en las células huésped preferidas.

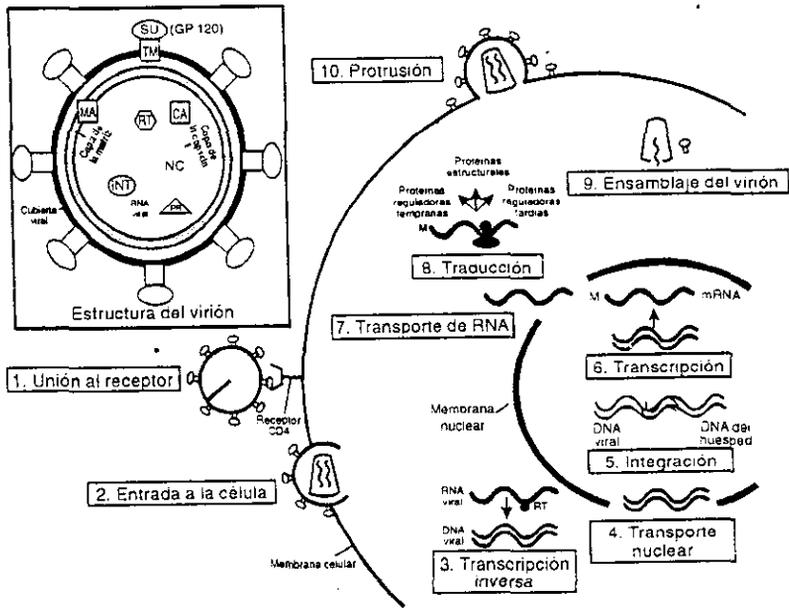


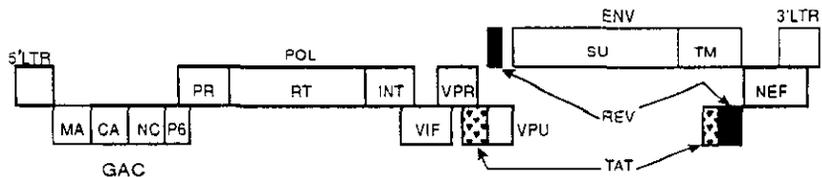
FIGURA 1.4: ESTRUCTURA Y CICLO DE REPLICACION DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

1.2.2 ORGANIZACION GENETICA

El genoma de VIH-1 (**FIGURA 1.5**) es relativamente pequeño (9.7 kilobases) y está constituido por genes que codifican proteínas estructurales, reguladoras y accesorias. En los extremos de los genes para las proteínas virales se encuentran elementos de repetición terminal largos que regulan su expresión, pero no codifican proteínas. Estos elementos se generan durante la transcripción inversa e incluyen promotores/activadores de la transcripción, el elemento de respuesta transactivadora que sirve como sitio de unión para el transactivador (tat), elementos mediadores del procesamiento de mRNA y la integración proviral así como los finalizadores de la transcripción.

1.2.3 MECANISMO DE LA REPLICACION VIRAL

El primer paso de la infección por VIH es la unión de una partícula viral a una célula huésped susceptible (**FIGURA 1.4**). Las células susceptibles incluyen linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas foliculares y células de microglia. Las células CD4- rara vez se infectan al igual que las CD4+ inactivas (expresión nula de HLA-DR y baja de CD25). Con mayor frecuencia, esta unión se presenta por enlace de alta afinidad de gp120 de la superficie viral con una molécula receptora CD4 de la superficie de la célula huésped. Después de la unión y fusión de las membranas celulares y del virión, el virus se introduce y descubre su RNA de una sola hebra. Poco después de la infección ocurre regulación descendente de la expresión CD4 de la superficie de la célula infectada. Se postula que esto impide la superinfección, permite una replicación eficaz del virus infectante inicial y pudiera aminorar la posibilidad de muerte celular temprana (apoptosis).



PROTEINAS ESTRUCTURALES

Productos de GAG

MA	p17	Proteína de la matriz
CA	p24	Proteína de la cápside
NC	p9	Proteína de la nucleocápside
P6		Proteína rica en prolina

Productos POL

PR	p10	Proteasa
RT	p66/p51	Inversotranscriptasa
INT	p32	Integrasa

Productos en ENV

SU	gp120	Glucoproteína de la cubierta superficial
TM	gp41	Glucoproteína de la cubierta transmembrana

PROTEINAS REGULADORAS

Tat	p14	Transactivados
Rev	p19	Reguladora postranscripción
Nef	p27	De replicación y patogenia viral

PROTEINAS ACCESORIAS

Vif	p23	Factor de infectividad viral
Vpr	p15	Proteína integral de membrana
Vpu	p15	Participante en la liberación de virus

FIGURA 1.5: GENOMA DEL VIH-1

Los viriones extracelulares contienen productos parciales de la inversotranscriptasa generados durante el ensamblaje y la maduración del virus. Después de la entrada del virus en la etapa temprana de la infección celular, se activa la transcripción inversa por exposición a nucleótidos citoplásmicos y otros factores para formar copias completas de DNA de doble hebra a partir del RNA viral.

La copia de DNA, mezclada con la integrasa y la inversotranscriptasa virales ("complejo preintegración"), se transporta al núcleo celular, donde el DNA viral se une al DNA de la célula huésped mediante la integrasa viral.

El DNA de VIH integrado, llamado provirus, puede mantenerse latente dentro de una célula durante un período, particularmente si la célula huésped no está activada. No se sabe que factores del huésped determinan el período de latencia, aunque algunos estudios han sugerido que la expresión de nef puede tener una participación primordial. En células activadas, la transcripción proviral genera RNA genómico para su incorporación a nuevos viriones y RNA mensajero, cuya traducción genera proteínas estructurales para nuevos viriones y varias proteínas reguladoras y accesorias, que facilitan la replicación, el ensamblaje y la liberación virales.

En el citoplasma celular, los núcleos de la progenie viral se agregan por empaquetamiento de RNA, enzimas y proteínas nucleares dentro de formas precursoras por proteínas de la cápside y la matriz. Estos paquetes emigran a la superficie celular y protruyen a través de la membrana plasmática.

En el proceso de protrusión, las glucoproteínas transmembrana y de superficie viral se incorporan a la capa externa del virus. Los viriones completos de VIH se liberan de la superficie celular. En casi todos los viriones extracelulares, la proteasa viral actúa para fragmentar las proteínas producto de los genes *gag* y *pol*, un paso indispensable para la infectividad viral. La falta de infectividad también se vincula con la pérdida de gp120 de la superficie del virión o deficiencia de *vif*. Se calcula que una minoría de los viriones producidos son infecciosos.

La producción temprana de las proteínas reguladoras *tat*, *rev* y *nef* facilitan la replicación viral. Las primeras dos son indispensables para la formación de viriones infecciosos VIH-1. *Tat* interactúa con los elementos de respuesta de transactivación de RNA para iniciar y facilitar la transcripción viral. Un defecto de *tat* se vincula con producción limitada de todas las proteínas virales. *Rev* interactúa con productos genéticos que contienen un elemento de respuesta *rev* para facilitar la traducción, estabilidad y exportación nuclear de una variedad de productos genéticos. Cuando se alcanzan concentraciones altas de *rev*, se inhibe la producción de proteínas reguladoras tempranas y se estimula la de proteínas reguladoras tardías y estructurales. Aunque no se requiere en absoluto de *nef* para la replicación viral in vivo, los virus deficientes en *nef* crecen poco y pueden ser menos patógenos. Además hay pruebas de que *nef* es mediador de la regulación descendente temprana de la expresión CD4 por disociación, introducción y fragmentación por lisosomas.

Las proteínas accesorias se producen en etapas avanzadas de la replicación de dicho virus y sus mecanismos de acción no se conocen por completo. Aunque no se requiere para la producción de viriones, los virus deficientes en *vif* son poco infecciosos, *vpu* no cambia el número de partículas virales infecciosas producidas pero promueve el procesamiento y la maduración de los complejos GP160/CD4 y aumenta la tasa de exportación viral de las células. En cepas deficientes en *vpu*, las proteínas virales se mantienen dentro de la célula infectada o unidas a su superficie externa. Puede requerirse *vpr* para la replicación viral en macrófagos y tal vez aumente la infectividad y replicación en células mononucleares de sangre periférica. Además, hay pruebas de que pudiera participar en el transporte del complejo de preintegración viral al núcleo.

En respuesta a la actividad de las proteínas reguladoras y accesorias, se sintetizan las proteínas estructurales de dicho virus en el citoplasma. Estos productos de los genes *gag*, *pol* y *env* sirven como base para muchas pruebas de VIH. Puesto que algunos son específicos de VIH-1 y se requieren para replicación viral (p. ej., inversotranscriptasa [RT], proteasa [PR]), han sido punto principal de enfoque del perfeccionamiento de tratamientos farmacéuticos antirretrovirales. Se genera una proteína de fusión (p160) *gag/pol* que muestra alguna actividad de inversotranscriptasa e interactúa con los productos del gen *pol* en el citoplasma. Después que se empaqueta el producto de *gag/pol* en los viriones, es fragmentado para generar la proteasa (p10) un heterodímero de RT/RNasa H (p51/p66) y la integrasa (p32). La porción RT DNA polimerasa

del heterodimero copian las plantillas de RNA y DNA, en tanto que la porción RNasa H fragmenta RNA y produce híbridos de RNA-DNA.

Se produce una poliproteína *gag* (p55) y se transporta al sitio de ensamblaje de viriones en la membrana celular. Su componente proteínico de la nucleocápside ayuda al empaquetamiento del RNA virar; la región de la matriz proteínica ayuda a la incorporación de glucoproteínas de la envoltura (gp120, gp41) durante la emisión de protrusiones; otras porciones ayudan a empaquetar vpx y vpr y al ensamblaje de viriones. Después de la incorporación en los viriones, la poliproteína *gag* es fragmentada por la proteasa viral en proteínas de la matriz (p17), de la cápside (p24), de unión de ácido nucleico (p9), y proteína rica en prolina (p6). Sin el fragmentamiento de la proteína de fusión *gag/pol* y la poliproteína *gag* se obtienen viriones no infecciosos. Estos elementos fragmentados emigran para formar los componentes funcionales del virión maduro. Puede requerirse la proteína 6 para la incorporación de vpr al virión y pudiera aumentar la liberación de viriones por la célula infectada.

La expresión de los genes virales *env* genera una molécula precursora gp160 químicamente modificada en el retículo endoplásmico y después fragmentada por una proteasa celular para dar componentes funcionales: gp120 y gp141. Se requiere fragmentación para la generación del virus infeccioso. Estos componentes del virión producen la fusión de virus y la membrana celular, participantes en la formación, protrusión y liberación de viriones; define el tropismo celular de la progenie viral; y causa una respuesta celular y humoral en la célula huésped.

Además, estos componentes participan en la patogenicidad viral (p. ej., inducción de sincitio) y la caracterización de la variación del desarrollo viral dentro de cada huésped (quasi especies) durante el proceso de infección.⁽²⁾

1.3 EVOLUCION NATURAL DE LA INFECCION POR HIV

El HIV es un miembro de la subfamilia de lentivirus de los retrovirus humanos y requiere un receptor de superficie celular para fijarse a la célula y penetrar en ella. Este sitio receptor puede encontrarse sobre las células T auxiliares, linfocitos B y macrófagos, así como sobre algunas células del cerebro.

- ***Infección Aguda:***

La evolución natural del SIDA empieza con la transmisión del virus a un individuo seronegativo. Se ha dicho que la infección aguda por HIV produce un síndrome parecido al de la mononucleosis, relacionado con datos de laboratorio de seroconversión que suelen ocurrir tres a cuatro semanas después de la infección por HIV, aunque en ocasiones pasan seis meses o más antes que aparezcan concentraciones detectables de anticuerpos. Las técnicas más nuevas, como la reacción de cadena de polimerasa, pueden acortar la "ventana" entre la infección y la detectabilidad de laboratorio de la misma.

La enfermedad aguda se caracteriza por un conjunto de cualesquiera de los síntomas que siguen: cefalalgia, mialgias, mal de garganta, fiebre, diarrea.

⁽²⁾ SMITH, ROGERS M.. *inmunodeficiencia Humana en Mujeres y Niños*.. Clínicas de Ginecología y Obstetricia Vol. 23 N° 2 Pp. 249-252.. 1996

linfadenopatía, fotofobia, meningitis aséptica, y un exantema. Una vez que ha ocurrido la infección, se considera que los individuos son infecciosos de por vida si adoptan conductas que pondrían a otros bajo riesgo de transmisión viral, como coito sin protección o uso compartido de agujas.

- ***Estado Asintomático pero Seropositivo:***

Una vez que el HIV entra a la célula, puede permanecer latente hasta que se activa por medio de ciertos factores. Se desconoce el límite de este periodo de latencia pero puede ser 7 a 10 años. La destrucción del sistema inmunitario parece aumentar uniformemente con el tiempo, incluso antes que empiecen los síntomas. Este deterioro puede medirse en el transcurso de un año de la seroconversión. Hasta ahora, no están claras las repercusiones pronósticas de la infección por HIV, pero pruebas crecientes sugieren que las probabilidades de presentar SIDA son de al menos 50% durante un periodo de 10 años; no hay datos para sugerir que este riesgo alcance una meseta con el tiempo.

- ***Progresión hacia SIDA:***

Se desconoce en qué momento exacto el individuo positivo para HIV presentará SIDA. Se han relacionado con aumento del riesgo de SIDA: número disminuido de linfocitos T auxiliares, número aumentado de linfocitos T supresores, concentración reducida de anticuerpos contra HIV, concentración incrementada de anticuerpos contra citomegalovirus y contacto sexual con un individuo quien después presentó SIDA. Tampoco está claro el mecanismo preciso que desencadenará esta progresión. Se han identificado ciertos

cofactores que tienen diversas participaciones en la progresión de la enfermedad por HIV, entre ellos edad, uso compartido continuo de equipo para inyectar drogas, estrés psicológico y físico, estado nutricional inadecuado y empleo de drogas recreativas como marihuana y alcohol. Se han propuesto varios marcadores clínicos y de laboratorio como métodos para detectar a quienes tienen mayor riesgo de progresión a enfermedad clínica. La aparición de candidiasis bucal, herpes zoster y, quizá, candidiasis vaginal puede predecir deterioro inminente del bienestar. De los marcadores de laboratorio estudiados hasta ahora, el número absoluto de linfocitos auxiliares CD4⁺ parece ser el más predictivo, aunque la presencia de antígeno p24 de HIV, los títulos crecientes de neopterina, y las concentraciones cada vez mayores de β 2-microglobulina, sea solos o en cualquier combinación, pueden proporcionar otros discriminadores.

Recuento de linfocitos CD4⁺: La cuantificación de linfocitos T auxiliares se ha utilizado ampliamente como factor predictivo de progresión de enfermedad por HIV. Los linfocitos CD4⁺ por lo general disminuyen hacia 60 a 100/ μ l cada año desde una cifra normal de alrededor de 900 a 1 000/ μ l. Durante el periodo en el cual el individuo no tiene síntomas y es seropositivo, los recuentos de células T permanecen dentro de los límites de 400/ μ l. Alrededor del 90% de los varones sintomáticos y de 50% de los asintomáticos con recuentos de CD4⁺ por debajo de 400/ μ l, presenta SIDA.

Antígeno p24 del HIV: Se ha detectado la proteína central p24 del HIV en sangre de enfermos que están en la etapa aguda de infección por HIV, así como durante las etapas tardías de SIDA. Los individuos con antigenemia persistente tienen evolución rápidamente progresiva, más virulenta que los pacientes sin antígeno p24 detectable. Se estima que entre 10 y 20% de los varones homosexuales asintomáticos infectados por HIV tienen concentraciones detectables de antígeno p24 y así, están bajo mayor riesgo de SIDA.

β_2 -Microglobulina: Proteína que forma parte del antígeno clase I del complejo mayor de histocompatibilidad. Las concentraciones séricas reflejan recambio de linfocitos y por ende pueden tener utilidad predictiva en individuos infectados por HIV. La concentración de μ -2-microglobulina aumenta súbitamente desde una cifra normal (no infectada) de 1.7 mg/L desde el principio hasta el fin de la fase de infección aguda, declina durante la fase de producción de anticuerpos y en última instancia aumenta hasta 5.0 mg/L cuando se alcanza un diagnóstico clínico de SIDA. La μ -2-microglobulina es predictiva de progresión de la enfermedad tanto de manera independiente como con relación al recuento de linfocitos CD4⁺ en individuos con infección conocida por HIV.

Neopterina: En varios estudios se han notado concentraciones elevadas en pacientes infectados por HIV. La neopterina se produce mediante macrófagos humanos estimulados específicamente por medio de interferón gamma y es un indicador de activación de la inmunidad mediada por células. El

compuesto se mide de modo sistemático en la orina o el semen y aumenta hasta 20 nmol/L durante infección por HIV. La concentración de neopterin guarda proporción inversa con el número de linfocitos CD4⁺.

Todos esos marcadores de laboratorio predicen progresión hacia SIDA tanto de manera independiente como en combinación. A la postre, esos marcadores pueden ser útiles como indicadores de progresión inminente de la enfermedad y dar por resultado iniciación inmediata de tratamiento antiviral específico para mecanismos.⁽³⁾

1.4 DIAGNOSTICO DE INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN MUJERES: ESTUDIOS CONVECIONALES

Los estudios mas utilizados para la infección por VIH son oruebas serológicas de anticuerpos IgG contra la envoltura viral, los antígenos *gag* y *pol*. En Estados Unidos, los métodos más populares son aquellos de prueba de inmunosorción ligada a enzimas (ELISA) para detección sistemática de infección potencial, seguidos por la técnica Western (WB) o la de anticuerpos inmunofluorescentes para confirmar el estado serológico.

La prueba ELISA utiliza antígenos derivados del virus íntegro lisado, proteínas recombinantes o péptidos sintéticos y los une a recipientes de microtitulación. Se dispone en el comercio de inmunovaloraciones enzimáticas

⁽³⁾ VISCARELLO R., *Evolución del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida*, Clínicas de Ginecología y Obstetricia, Vol 17 N° 4 Pp. 510-514., 1990

específicas para VIH-1 y VIH-2 (EIA) como equipos para prueba de ambos virus de manera simultánea. Se coloca el suero o plasma de la paciente en los recipientes y si hay anticuerpos contra VIH éstos se unen al antígeno presente en ellos. Se agrega IgG antihumana con una enzima incluida y ésta se une a cualquier anticuerpo de la paciente unido al antígeno de VIH. Finalmente, se proporciona un sustrato cromógeno para la enzima potencialmente unida y se lee la intensidad del color que se genera en un espectrofotómetro. Dada la cantidad estándar de sustrato que se provee, la lectura del color es proporcional a la cantidad del complejo de unión enzima-anticuerpo adherido al antígeno de VIH que se encuentra en los recipientes. Esta prueba también puede hacerse con antígenos si se cuenta con una membrana de nitrocelulosa en lugar de la placa de microtitulación, en cuyo caso se denomina inmunováloration con mancha puntiforme. Las pruebas ELISA de que se dispone en el comercio típicamente tienen tasas de sensibilidad y especificidad entre 98.1 y 100%.

La WB se realiza con una tira de nitrocelulosa a la que se han agregado proteínas de la cubierta de VIH y las codificadas por *gag* y *pol*. La electroforesis hace migrar a los antígenos distancias diversas en la tira, en relación inversa a su peso molecular. Se aplica suero de la paciente en las tiras y se permite que cualquier anticuerpo presente contra dicho virus se una a su antígeno respectivo. Una serie de pasos similar a la de la prueba ELISA produce una serie visible de bandas oscuras en las que el anticuerpo de la paciente se ha unido a antígenos específicos. Mediante comparación de la localización de las bandas con las de testigo, es posible determinar si el suero de la paciente

contiene anticuerpos específicos para VIH. Se han establecido varios conjuntos de criterios para positividad de VIH-1 WB. Las dos más a menudo citadas en Estados Unidos son las estructuradas por los Centers for Disease Control and Prevention/Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors:

- 1) cualquier par de los siguientes: p24 (*gag*), gp41 (*pol*), gp120/gp160 (*env*); y
- 2) la de la Cruz Roja Estadounidense, una banda de cada grupo de productos de gen (total de tres): *gag*, *pol* y *env*.

Se han propuesto criterios para positividad de VIH-2 WB pero en dicho país las infecciones por este virus son raras.

Las respuestas indeterminadas de VIH-1 WB (p. ej., hay algunas bandas, pero no cumplen con los criterios establecidos para positividad) son causadas más a menudo por anticuerpos circulantes diferentes a los de VIH que tienen reacción cruzada con los antígenos de VIH. Estas reacciones inespecíficas que producen resultados indeterminados en personas no infectadas se han presentado más a menudo en embarazadas o las que han dado a luz, que en personas de otros grupos con baja seroprevalencia del virus. Ocasionalmente se encuentran respuestas indeterminadas en una persona con infección reciente y en el proceso de estructuración de una respuesta completa de anticuerpos. La repetición de ELISA y WB en uno o dos meses demostrará resultados positivos de WB. Raras veces una respuesta indeterminada de

VIH-1 WB será producto de infecciones por VIH-2 con anticuerpos que tienen reacción cruzada con algunas bandas de VIH-1. Si se sospecha esto (p. ej., muestra de un inmigrante de África Occidental), debe hacerse una prueba ELISA específica para VIH-2 y de ser positiva también una WB de VIH-2.

Las pruebas que analizan VIH o sus productos se utilizan principalmente para investigación o en casos en los que las pruebas convencionales no son concluyentes (p. ej. WB indeterminada). Son más difíciles de hacer que las pruebas serológicas y requieren de equipo, entrenamiento y medidas de seguridad de laboratorio especiales.

El cultivo de VIH a partir de células o plasma es un recurso útil cuando es factible, debido a que proporciona pruebas definitivas de la infección y un material en el que se pueden hacer varios análisis detallados (cuantificación, citopatogenicidad, resistencia a fármacos, variación genética). No hay indicaciones clínicas comunes para cultivo viral en adultos, pero puede ser útil para establecer el estado de la infección de lactantes hijos de mujeres infectadas.

Las pruebas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) son sensibles y útiles para confirmar el estado de infección. La técnica proporciona sustratos de nucleósidos, DNA polimerasa y cebadores específicos de DNA de VIH para células mononucleares de sangre periférica de un sujeto en ciclos repetitivos que permiten la generación y amplificación de cualquier DNA proviral en las

células del sujeto en estudio. El método básico también se ha adaptado para análisis de DNA de VIH en células o tejidos ("hibridación in situ") con visualización de las copias genómicas amplificadas resultantes por radiomarcación o métodos colorimétricos.

Debido a que puede detectar cantidades pequeñas de virus y no depende de una respuesta de anticuerpos a la infección, la PCR se utiliza en clínica para establecer el estado de infección en lactantes hijos de mujeres infectadas por VIH y en personas que se sospecha recientemente infectadas y potencialmente en el "periodo de ventana" entre la infección y la aparición de anticuerpos específicos contra VIH detectables. La reacción en cadena de polimerasa y otras técnicas de amplificación se han perfeccionado para cuantificar RNA de VIH más bien que DNA proviral. Las técnicas de RNA permiten la cuantificación de los virus circulantes e inhiben de manera indirecta la producción viral. Se ha demostrado que la cifra de viremia plasmática tiene correlación con el riesgo de transmisión perinatal y la evolución de la enfermedad por dicho virus.

La cuantificación del antígeno p24 circulante en suero o plasma por un método similar al de ELISA constituye una valoración de la presencia de VIH replicante. Particularmente cuando se cuantifica después de disociación ácida de complejos de antígeno p24 anticuerpo, este análisis puede utilizarse para detectar personas en el periodo de ventana después de la infección aguda y para vigilar la evolución de la enfermedad.

1.5 DIAGNOSTICO DE INFECCION POR VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA

HUMANA EN MUJERES: METODOS MENOS CONVECIONALES

En años recientes ha habido avances en el perfeccionamiento de métodos de detección de este virus utilizando líquidos de muestra más fáciles de obtener que la sangre y métodos de estudio que pueden ofrecerse para uso casero. Se han enviado para aprobación por la Food and Drug Administration tres equipos de pruebas caseras que se realizan mediante punción digital colocando la gota de sangre en tiras de papel con envío posterior de éstas al laboratorio. Las muestras positivas de ELISA estarían sujetas a una prueba confirmatoria. Utilizando un número de identificación exclusivo incluido en el equipo, los usuarios pudieran llamar al laboratorio para obtener resultados por asesores capacitados para VIH. Estos individuos estarían equipados para dar direcciones de médicos y servicios sociales a las personas seropositivas. Después de declinar inicialmente la aprobación de estas pruebas, la Food and Drug Administration ha decidido que se pudieran autorizar para venta sin receta médica, pero sólo si los fabricantes proveen direcciones de asesoramiento para personas seropositivas y estudios posteriores a su puesta en venta para valorar el impacto de las pruebas caseras.

La utilidad y seguridad de las pruebas caseras han sido motivo de debates vigorosos. Algunos autores arguyen que los individuos tienen el derecho de saber su estado en cuanto al VIH, de aprender en la forma mas confidencial posible y que el asesoramiento por ordenamiento gubernamental es una violación de las libertades constitucionales. Sin embargo, otros arguyen

que la disponibilidad amplia de pruebas sin receta médica eliminará importantes medidas de seguridad contra pruebas coercitivas, disminución de los fondos para sitios de estudio (y por tanto merma de la disponibilidad de asesoramiento personal después del estudio) y dan resultados positivos en la forma con menor apoyo psicológico (por teléfono), que potencialmente constituye un riesgo de aumento de suicidios. El costo esperado de las pruebas, de 30 a 40 dólares, dificulta todavía más saber si los individuos con bajos ingresos, a menudo con alto riesgo de infección por VIH, harán uso de ellos. Sin embargo, cuando se autoricen las pruebas caseras por la Food and Drug Administration, es posible que se disponga de las basadas en saliva, con un costo anticipado de 10 a 20 dólares.

Hay interés considerable en el perfeccionamiento de pruebas confiables para la infección por VIH utilizando líquido oral y orina, porque son fáciles de obtener sin molestias para la paciente ni riesgos ocupacionales por los métodos de recolección de sangre. Pueden ser especialmente útiles en niños y adultos con venas de difícil acceso o aversión a la flebotomía. Con una prueba (GACELISA [Nurex Diagnostics Limited, Dartforth, UK]), los anticuerpos contra VIH son detectables en orina y saliva al mismo tiempo que en suero de los seroconvertidos.

El líquido oral tiene varios componentes. La saliva, secreción de las glándulas salivales, contiene pequeñas cantidades de anticuerpos IgA y es un error el referirse a estas pruebas de VIH como basadas en IgG. El líquido subgingival, trasudado del lecho capilar bajo la mucosa bucal y gingival,

contiene IgG y puede obtenerse concentrando por dispositivos de recolección específicamente diseñados para tal propósito (p. ej., Orasure swabs; Epitepe. Beaverton, OR) o se puede obtener líquido oral mixto mediante su expulsión hacia un recipiente. Tanto los métodos de EIA como el WB se han adaptado a las características de la muestra de líquidos ingeribles con resultados alentadores. La especificidad ha sido alta: 98 a 100%; al igual que la sensibilidad: 88 a 100%.

Al igual que con la recolección de líquido oral, el uso de orina para prueba de VIH sería incruento y más fácil de realizar que la recolección de sangre.

La sensibilidad comunicada para prueba ELISA en orina, como GACELISA (98.8%) y Calypte (99.6%) es excelente. Ninguna ha recibido aprobación por la Food and Drug Administration para uso comercial.⁽⁴⁾

⁽⁴⁾ GWINN M, WORTLEY P., Diagnóstico de Infección por HIV en Mujeres.. Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, Ga. 30333., 1997

CAPITULO II:

HIV Y EMBARAZO

2.1 ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

El *Virus de la Inmunodeficiencia Humana* (HIV) puede dar por resultado defectos inmediatos, insidiosos y en última instancia profundos en el sistema inmunitario; ello origina infecciones oportunistas y neoplasias. Los cambios en el sistema inmunitario durante el embarazo normal corren parejos con algunas de las modificaciones observadas ante infección por HIV; sin embargo, la inmunocompetencia general parece quedar preservada.

No todas las células humanas son vulnerables a la infección por HIV. La glucoproteína de superficie celular, CD4, encontrada en un subgrupo de células y en algunos monocitos y macrófagos, es importante para que ocurra unión con HIV. La cubierta de glucoproteínas *gp120* del HIV se une a la molécula CD4, y la célula susceptible capta el virus. Ibegbu y colaboradores⁽⁵⁾ han resumido las pruebas de que CD4 es el blanco de unión con HIV de la manera que sigue:

- 1) El HIV muestra tropismo para células CD4⁺.
- 2) Los anticuerpos monoclonales contra CD4 previenen la infección por HIV
- 3) Hay pruebas directas de unión entre HIV y células que portan CD.

⁽⁵⁾ COYNE B. LANDERS D., *Aspectos Inmunológicos del VIH.*, Clínicas de Ginecología y Obstetricia Vol. 17 N°4 Pp. 557-562

- 4) Se han demostrado complejos bimoleculares de CD4 y gp120;
- 5) La transferencia del gen para CD4 a células no susceptibles las hace susceptibles a infección por HIV.
- 6) El CD4 soluble se une al gp120

Durante el primer año de la seroconversión, se observa gran disminución de los recuentos absolutos de células T CD4⁺, pero no cambian las concentraciones de células T CD3⁺ (total) ni de CD8⁺ (supresoras/citotóxicas). Una reducción adicional del número de células T CD4⁺ es el precursor del SIDA manifiesto en sujetos seropositivos, con decremento desde 500/mm³ en el momento de la seroconversión hasta 100 a 200/mm³. En etapas tardías del SIDA disminuyen las células CD8⁺; además, la disminución de CD4 guarda proporción directa con la rapidez de la progresión de la enfermedad.

En pacientes positivos para HIV asintomáticos, la reacción proliferativa a antígenos de HIV *in vitro* es defectuosa aun cuando esos enfermos retienen la capacidad para reaccionar a antígenos bacterianos. Durante la evolución de infección por HIV se pierde la reacción a toxoide tetánico y *Candida albicans*.

Se cree que las células naturales asesinas (NK) actúan de manera directa para destruir células malignas e infectadas por virus y así son importantes en la inmunidad mediada por células. Esta actividad puede medirse *in vitro* mediante pruebas contra una línea blanco de células estándar:

las células efectoras a probar producirán destrucción de células blanco si hay actividad NK. En un estudio de actividad NK de mujeres infectadas por HIV, se probó a sujetos que tenían diferentes etapas de infección. Los pacientes con infección asintomática, así como aquellos con etapas más avanzadas de enfermedad por HIV, mostraron menos actividad NK que los testigos seronegativos.

El sistema inmunitario funcional de los adultos tiene varios componentes críticos en su respuesta a la infección por VIH que incluyen linfocitos B y T, células presentadoras de antígeno, antígenos de histocompatibilidad mayor (MHC) de tipo I (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) y tipo II (HLA-A, HLA-B, HLA-C), células asesinas naturales (NK), citocinas y complemento.

Antes de la infección u otra estimulación antigénica, los linfocitos B se encuentran como células "ingenuas". Después de su estimulación durante la infección, los linfocitos B forman dos subgrupos específicos para VIH, los que secretan activamente anticuerpos específicos contra el virus (células plasmáticas) y aquellos estimulados para empezar la secreción de anticuerpos ("células con memoria") en la presentación de antígenos de VIH por células dendríticas foliculares en los ganglios linfáticos u otro tipo de tejido linfoide. Las células B de memoria persisten durante periodos prolongados y las células plasmáticas resultantes secretan anticuerpos específicos para VIH de manera continua. Estos anticuerpos ceban a las células infectadas por tal virus para ser asesinadas por linfocitos T (células "K") mediante citotoxicidad celular

dependiente de anticuerpos, ingestión por macrófagos y activación del complemento.

De manera similar, hay linfocitos T como células "inocentes" y aquellas con memoria específica por una exposición previa al virus. La memoria de la células T depende de la presentación de fragmentos peptídicos procesados por células presentadoras de antígenos (células dendríticas, linfocitos B u otras que expresan MHC) y se presentan dentro de moléculas MHC en la superficie de la célula presentadora de antígeno. En el caso de una infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (y otros antígenos exógenos), los antígenos de superficie MHC de clase II se unen al receptor CD4 en los linfocitos T auxiliares (TH) ("restricción de clase II) para aumentar el antígeno de VIH para su reconocimiento y memoria. Sin embargo, las proteínas endógenas (autoantígenos o proteínas virales sintetizadas dentro del citoplasma de la célula huésped) son presentadas a linfocitos T citotóxicos CD8+ (CTL) y linfocitos supresores junto con antígenos de superficie de clase I MHC ("restricción de clase I") para generar CTL con memoria y supresores. La memoria citotóxica del linfocito T es de corta duración y requiere la estimulación continua para respuestas prolongadas constantes de CTL contra VIH. Las células CD8+ lisan algunas células infectadas y en otras suprimen la replicación viral. Los supresores CD8+ modulan la respuesta inmunitaria de linfocitos T. Estas respuestas linfocíticas CD8- pueden ocurrir antes de la producción de

anticuerpos por estimulación de linfocitos B y su pérdida se vincula con el inicio de síntomas clínicos y empeoramiento hacia SIDA.

Las células asesinas naturales y otros componentes inespecíficos del sistema inmunitario, como el complemento, no tienen memoria para infecciones específicas y no requieren interacción con MHC. En su lugar, bajo estimulación por citocinas o por efectos directos, pueden aumentar la destrucción de células infectadas de estos agentes.

Las citocinas son polipéptidos celulares que regulan la función inmunitaria celular mediante señales intercelulares, producto de la interacción con receptores específicos de la superficie celular. Se han descrito los patrones de secreción de citocinas y las respuestas correspondientes del sistema inmunitario para linfocitos T CD4+ (células T auxiliares) como tipos TH-1, TH-0 y TH-2.

A pesar de la nomenclatura para estos patrones, las citocinas también son secretadas por linfocitos T CD8+, linfocitos B, células NK y monocitos/macrófagos. Un patrón de tipo TH-1 se caracteriza por la secreción de citocinas que estimula una reacción inmunitaria fuerte mediada por células, en tanto que un patrón de tipo TH-2 se identifica por la secreción de citocinas que estimula una mayor reacción inmunitaria humoral con activación de células B y secreción de anticuerpos.

Se han valorado los efectos de varias citocinas sobre la velocidad de replicación de VIH in vitro utilizando diversos tipos celulares. Un estudio sugirió que las células de tipo TH-2 CD4+ son más susceptibles a la infección por el virus que las de tipo TH-1 CD4. Dentro de grupos de células infectadas, algunas citocinas invariablemente regulan de manera ascendente la producción de VIH y otras siempre causan regulación descendente.

Los efectos de otras citocinas pueden ser tanto de regulación ascendente como descendente y dependen de las condiciones in vitro que incluyen: tipo de célula infectada, edad del cultivo celular, duración de la infección, por VIH, y el que se agreguen citocinas antes o después que las células son infectadas por dicho virus. No se conoce la importancia de estos efectos observados in vitro para la secreción de citocinas in vivo por células B, T o macrófagos.

En personas infectadas por VIH, las citocinas y otros factores solubles son mediadores de interacciones críticas entre células T CD4+ y otros grupos de células inmunitarias activas que incluyen macrófagos, monocitos, B, NK y CTL. La disminución de la producción de citocinas de tipo TH-1 es predictiva de empeoramiento de la enfermedad por VIH en algunos estudios. Datos de diversas fuentes recientes se han interpretado como sugerentes de que esto podría ocurrir porque grandes cifras de células activadas de tipo TH-1 son preferencialmente destruidas por la inducción de citocinas TH-2 de muerte celular programada (apoptosis), en tanto que un pequeño porcentaje de células de tipo TH-2 son infectadas y muertas por la infección por VIH .

Esto causaría una pérdida más rápida de las células de tipo TH-1 durante la infección, con disminución de la reacción inmunitaria celular y aumento en un momento dado de la carga viral.

2.2 FUNCIONAMIENTO INMUNITARIO DURANTE EL EMBARAZO

El interés por los aspectos inmunológicos propios del embarazo antecede con mucho al reconocimiento de la infección por HIV. Se ha citado con frecuencia un incremento de la susceptibilidad a algunas infecciones virales como prueba de reacción inmunitaria alterada durante la gestación. Se cree ampliamente que la influenza es más grave en el transcurso del embarazo. La neumonía por varicela no es más frecuente durante el embarazo que en otros momentos; aun así, puede ser más grave. Se ha sugerido que otras infecciones virales, como el herpes simple, pueden ser más graves durante el embarazo.

En diversos estudios se han descrito modificaciones de la inmunidad celular durante el embarazo humano normal, pero los resultados son muy discrepantes (**TABLA 2.1**). Se ha puesto mayor atención en las células T y en la NK. Las dificultades para interpretar muchos de esos estudios se derivan del tamaño pequeño de la muestra, la comparación de métodos de muestreo *transversales* o *longitudinales*, diferencias en los métodos de valoración celulares y falta de sujetos testigo apropiados.

TABLA 2.1: CAMBIOS EN EL FUNCIONAMIENTO INMUNITARIO DURANTE EL EMBARAZO NORMAL

Dato	Cambio
Célula T	Disminuidas
Células CD3 ⁺	Disminuidas (en casi todos los estudios)
Células CD4 ⁺	Sin cambio
Células CD8 ⁺	Inversión
Proporción CD4:CD8	Disminuída (en casi todos los estudios)
Proliferación IL-2	Disminuída (en algunos estudios)
Célula B	
Número	Sin cambios
Inmunoglobulinas	Sin cambios (en casi todos los estudios)
Célula NK	
Número	Disminuído (en algunos estudios)
Actividad	Disminuída

Castilla y colaboradores⁽⁶⁾ resumieron los resultados de 14 estudios de recuentos de linfocitos CD4⁺ durante el embarazo: casi todos mostraron disminución, pero en algunos no se encontraron variaciones. En el estudio transversal efectuado por esos autores, sobre 200 embarazadas, demostraron disminución de los recuentos de células T CD3⁺ y CD4⁺, y que no hubo cambios en el recuento de CD8⁺ en comparación con testigos no embarazadas. Este cambio origina proporción inversa entre CD4 y CD8.

⁽⁶⁾ CASTILLA J.A., RUEDA M.L. *Decreasing levels of circulating CD4T during human pregnancy.*, J. Reprod Inmunol., Vol 15 Pp. 103-111., 1990

Las valoraciones de proliferación usadas para evaluar el funcionamiento de células T durante el embarazo muestran resultados disparatados. Cuando se cultivan linfocitos con mitógenos, en algunos estudios se muestra proliferación disminuida durante la segunda mitad del embarazo, en tanto que en otros no se muestran modificaciones constantes.

Casi todos los estudios concuerdan en que la actividad NK disminuye durante la gestación, pero no se ha resuelto si esto se debe a número menor de células NK o a cambios en la actividad inherente de las células o a un decremento en una producción y prerequisite de IL-2. Se ha demostrado que la interleucina-2 está disminuida o no muestra cambios durante el embarazo. Se ha demostrado de manera más constante que el número de células B no se modifica durante todo el embarazo normal. En casi todos los estudios también se muestra que no cambian las inmunoglobulinas séricas.

En resumen, durante el embarazo hay cambios en algunas medidas específicas de inmunidad celular, y esas modificaciones evolucionan durante toda la gestación. No está clara la importancia de esos datos. Si bien hay alteraciones inmunitarias, se dispone de pocas pruebas de que durante el embarazo normal está alterada la inmunocompetencia clínica general.

2.3 PARTICIPACIÓN DE LA PLACENTA EN LA TRANSMISIÓN PERINATAL DEL VIH

Estudios realizados en todo el mundo para valorar la tasa de transmisión perinatal de VIH han encontrado tasas de transmisión que difieren de una región a otra y de un estudio a otro dentro de ellas. Las tasas en países desarrollados, incluyendo Estados Unidos y Europa, han variado de 14 a 33%. Se han encontrado tasas un poco mayores de 20 a 39%, en países subdesarrollados, particularmente los africanos.

Probablemente diversos factores han contribuido a las amplias variaciones en las tasas de transmisión comunicadas.

En primer lugar, diferentes estudios han utilizado diversos métodos para calcular e informar de las tasas de transmisión.

En una reunión de trabajo en Ghent, Bélgica, en 1992 dedicada a este problema, se propuso un esquema de consenso para hacer que los estudios fueran más comparables en términos de tasas de la transmisión perinatal. El uso de métodos estándar para calcular las tasas de la transmisión pudiera aminorar la variación en las comunicadas en el futuro.

Un segundo factor que pudiera explicar las diferencias geográficas en las tasas de transmisión perinatal es la variación en la prevalencia de factores que modifican estas tasas, como en amamantamiento o la enfermedad materna avanzada. Las tasas de transmisión perinatal son más altas en aquellos países, incluyendo muchos de África, donde se sigue recomendando el

amamantamiento a los hijos de mujeres infectadas por VIH, porque la mala calidad del agua aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad en los alimentados con biberón. En zonas en las que se introdujo la infección por VIH y se diseminó en etapas tempranas de la epidemia, una mayor prevalencia de enfermedad avanzada en mujeres de edad reproductiva puede causar mayores tasas de transmisión perinatal. Hasta el grado en que las diferencias geográficas en factores de riesgo persistan en el futuro, es probable que también lo hagan las diferencias en tasas de transmisión.

2.3.1 MECANISMOS POTENCIALES DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Puede ocurrir transmisión perinatal durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto, así como después del nacimiento. Para obtener información *con el fin de planear e instrumentar* intervenciones, ha sido útil catalogar la transmisión perinatal en tres tipos, según sea el momento:

- 1.- Intrauterina
- 2.- Intraparto
- 3.- Posparto por amamantamiento

Aunque es difícil precisar cuando se infecta un niño en etapa perinatal, se han propuesto las definiciones del momento de la transmisión para detectar VIH conforme los recursos tecnológicos se han vuelto más complejos. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) de DNA así como el aislamiento del virus se han utilizado para catalogar las infecciones perinatales con relación al momento

supuesto de la transmisión. Según una definición propuesta para precisar el momento de la transmisión, si una muestra sanguínea obtenida de un niño en las 48 horas previas o posteriores al nacimiento es negativa por PCR de DNA cualitativa o aislamiento de virus y después se encuentra que el niño está infectado por VIH, se puede clasificar al momento de transmisión como intraparto. Si una PCR de DNA de un niño, el aislamiento del virus o ambas cosas son positivas en una muestra tomada 48 horas antes o después del parto, se puede catalogar a la transmisión como intrauterina.

La aparición de infección intrauterina temprana se ha demostrado por estudios virales de la presencia de VIH en tejidos fetales de abortos del primero y segundo trimestre. Son pruebas adicionales de la infección intrauterina el hallazgo de que 25 a 50% de los niños infectados son PCR positivos al nacer, lo que sugiere que es muy probable que se hayan infectado antes del trabajo de parto y parto.

Sin embargo, se cree que casi toda la transmisión perinatal ocurre cerca del momento del parto, porque la mayoría de los niños infectados muestra datos del laboratorio de infección por VIH por primera vez sólo después de los primeros días de la vida. Casi todos los niños infectados no tienen marcadores detectables de infección por PCR o cultivo al nacer. El French Collaborative Study Group ha utilizado una técnica de modelado de Markov para revisar el momento de la transmisión perinatal con base en la aparición del antígeno p24 y

nuevas bandas de anticuerpos por técnica Western en lactantes. Es este estudio se calculó que 65% de los lactantes eran infectados durante el periodo intraparto. Un estudio de gemelos hijos de madres infectadas por VIH encontró que el primer gemelo tenía más probabilidades de estar infectado que el segundo, tal vez porque está más expuesto a las secreciones cervicovaginales durante el trabajo de parto y parto. Se puede transmitir el virus después del nacimiento durante la lactancia. Se ha aislado el virus de inmunodeficiencia humana de la leche materna y varios informes publicados han señalado al amamantamiento en la transmisión de VIH. Estos comunicados han demostrado mayor tasa de transmisión perinatal en niños amamantados e infección posnatal en aquellos amamantados que no estaban infectados al nacer. Un estudio de Kenya encontró que el amamantamiento durante 15 meses o más aumentaba significativamente el riesgo de seroconversión para VIH en niños.

Muchos estudios han revisado el estado de enfermedad y otros factores maternos como posibles riesgos de transmisión perinatal de VIH, encontrando una correlación entre lo avanzado del proceso patológico durante el embarazo y un aumento de las tasas de transmisión perinatal. Se han estudiado marcadores para la etapa avanzada de la infección por VIH en embarazadas, que incluyen disminución de los recuentos de linfocitos T CD4+, alta concentración de virus circulantes y la presencia de infección por VIH sintomática o SIDA. Se han hallado mayores tasas de transmisión en madres con cifras bajas o porcentajes de linfocitos CD4+. Sin embargo, no se sabe si

un bajo recuento de éstos constituye un factor de riesgo independiente para la transmisión perinatal o si es marcador de otros factores (p. Ej., mayor carga viral) que modifiquen más directamente la transmisión. Se han encontrado vínculos entre el aumento de la cifra del antígeno sérico p24 materno y la transmisión perinatal de VIH. Se ha desarrollado una prueba más sensible para la carga viral que cuantifica el RNA por PCR. El uso de esta prueba en el contexto de la investigación permite enumerar las secuencias virales de ácidos nucleicos en el plasma de pacientes infectadas por VIH. Un estudio en el que se usó PCR de RNA cuantitativa para estudiar la carga viral en una embarazada, encontró que a mayor carga viral mayor tasa de transmisión perinatal. Más estudios han valorado cifras de RNA en embarazadas y su vínculo con tasas de transmisión perinatal.

Otro factor que pudiera relacionarse con la transmisión perinatal es la cifra baja de vitamina A materna. En un estudio de embarazadas en Malawi, Africa, aquellas cuyos hijos se infectaron tenían niveles de vitamina A mucho menores que las madres de niños no infectados. Sin embargo, no se sabe si la cifra baja de vitamina A es directamente causante de un mayor riesgo de transmisión perinatal o si hay marcadores de otros trastornos, como la infección materna avanzada, que pudieran aumentar el riesgo de transmisión. Se están realizando estudios adicionales para valorar el papel de la concentración de la vitamina A en la transmisión perinatal en países desarrollados y en desarrollo.

Los estudios de revisión del papel de anticuerpos maternos de gran afinidad/avidez por la región hipervariable (V3) de gp120 de VIH en la transmisión perinatal han dado resultados controvertidos. Anteriormente se encontró una relación entre la presencia del anticuerpo materno contra gp120 y una disminución de la transmisión; sin embargo, los estudios más recientes no han podido repetir estos hallazgos.

La posible importancia de los anticuerpos neutralizantes de VIH autólogos aislados en la transmisión perinatal surgió recientemente. En dos estudios, las mujeres que no transmiten el virus tuvieron mayor frecuencia de neutralización autóloga. Se emitió la hipótesis de que las madres con actividad de anticuerpos neutralizantes autólogos disminuyeron la tasa de transmisión y que las mutantes resistentes a la neutralización, que han surgido bajo presión inmunitaria, pudieran aumentar el riesgo de transmisión de VIH al feto.

Factores vinculados con la cepa de virus que infecta a la embarazada también pudiera modificar la transmisión perinatal. Se ha clonado, secuenciado y comparado el DNA de VIH de pares madre-hijo en cuanto a homogeneidad genética. El análisis de los datos de genotipo de estos virus aislados de madre y lactante han mostrado que el grupo de virus transmitidos a los lactantes es más homogéneo que el de sus respectivas madres. Estos datos sugieren que se está transmitiendo una variante de la quasi especie materna al lactante pero que no es necesariamente el virus materno predominante. Se ha emitido la

hipótesis de que está ocurriendo "selección" bajo presión inmunitaria de la madre, porque se ha transmitido selectivamente una variante de neutralización resistente.

No se ha precisado que el VIH se transmita al lactante en células infectadas o partículas libres de un plasma infectado. Un estudio encontró que el virus transmitido tenía mayor relación con el grupo de DNA proviral linfocítico en algunos casos y con el grupo de RNA viral plasmático en otros, lo que sugiere que el virus transmitido pudiera estar libre de células o relacionado con ellas.

2.3.1.1 FACTORES PLACENTARIOS

Para que el VIH pase de la madre al producto durante el embarazo debe atravesar las tres capas tisulares primordiales que separen las circulaciones materna y fetal: el trofoblasto, el núcleo mesenquimatoso y las células endoteliales de los capilares fetales, barreras que pueden servir para proteger a casi 75% de los niños de madres infectadas por dicho virus. En la capa trofoblástica, las células del sincitiotrofoblasto forman una barrera que evita el transporte de macromoléculas y células maternas con excepción de IgG, que pudiera transportarse de manera pasiva de madre a feto. En el núcleo mesenquimatoso, los macrófagos placentarios (células de Hofbauer) expresan el antígeno CD4 y potencialmente pueden ser infectados por VIH. La infección y subsiguiente replicación viral dentro de células Hofbauer pudiera facilitar el paso progresivo de virus de la sangre materna a la fetal. La capa

endotelial de los capilares fetales es una barrera selectiva que permite el fácil transporte de oxígeno y pequeñas moléculas (glucosa) pero es menos permeable a las moléculas grandes.

Se ha demostrado que una variedad de virus libres y asociados con células, bacterias y parásitos atraviesan la interfase placentaria entre madre y feto. Sin embargo, el grado en el que esto ocurre durante el embarazo más bien que en el trabajo de parto y el parto, no se conoce completamente. Aunque la infección fetal por VIH se ha demostrado, se cree que casi todas las transmisiones virales ocurren durante el trabajo de parto y el parto por cambios traumáticos entre las circulaciones uterina, placentaria y fetal. La placenta tiene actividad hormonal e inmunitaria, y siguen sin comprenderse los efectos locales de este último tipo (p. Ej., respuesta celular y actividad de citocinas) que potencialmente promueven o evitan la transmisión madre a hijo de VIH.

Estudios epidemiológicos sugieren que la infección o inflamación del corion y el amnios (corioamnionitis) puede contribuir a la transmisión de VIH de madre a hijo, y la frecuencia de corioamnionitis ha sido más alta en mujeres infectadas por VIH que en las no infectadas. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para comprender mejor el efecto de la infección o inflamación local y su contribución a la transmisión perinatal de VIH e investigar si las intervenciones específicas pudieran prevenir alguna transmisión por estos mecanismos.

2.3.1.2 EXPOSICION DURANTE EL PARTO

La exposición del recién nacido a la sangre materna infectada por VIH y las secreciones cervicovaginales durante el trabajo de parto y el parto pudieran aumentar el riesgo de transmisión intraparto del virus. Puesto que tal exposición puede ser diferente para los niños nacidos por vía vaginal y los extraídos por cesárea, varios estudios han revisado la relación entre la vía del parto y la transmisión perinatal. No obstante, los resultados de estos estudios han sido inconcluyentes: aunque en un gran número de ellos no hay diferencias, en otros se encontró una mayor tasa de transmisión en los nacidos por vía vaginal que por cesárea.

Dos metaanálisis han intentado revisar la forma de nacimiento como factor de riesgo de transmisión perinatal. Villari y colaboradores combinaron seis estudios pareados y encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de transmisión a niños nacidos por cesárea y aquellos por vía vaginal (OR = 0.65 $P = 0.04$). Un segundo metaanálisis de éstos y cinco estudios adicionales amplió los hallazgos hasta 3 202 niños de 11 estudios y calculó que la proporción de posibilidades para transmisión entre niños nacidos por cesárea y aquellos por vía vaginal era de 0.80 ($P = 0.05$). Sin embargo, debido a que los intervalos de confianza para la razón de posibilidades fueron de 0.63 a 1.0, los hallazgos de este análisis pudieran ser compatibles con el riesgo más bajo de transmisión durante la cesárea o equivalente al del parto vaginal. Estos dos estudios tienen dos limitaciones

mayores: no distinguen entre cesárea electiva y la de urgencia y no pudieron determinar la importancia de los factores maternos de confusión. Se pueden hacer estudios adicionales para aclarar mejor el papel del parto en la transmisión perinatal de VIH.

Si el riesgo de esta transmisión es menor con la cesárea, esto pudiera vincularse en parte con el posible efecto de la rotura prematura prolongada de membranas prolongada (ROM) o el trabajo de parto sobre la transmisión durante el parto vaginal. Un grupo realizó un análisis en la ciudad de Nueva York, donde se revisó la relación entre la duración de la rotura de membranas y la transmisión perinatal del virus, después de estratificar los datos con respecto a los porcentajes de linfocitos CD4+ maternos. Los resultados indicaron que las mujeres con ROM de cuatro horas o mayor y porcentajes de linfocitos CD4+ menores de 20% tenían mucho más probabilidades de transmitir perinatalmente el virus a sus hijos (RR = 4.53; intervalo de confianza de 95 % = 1.14 a 1.81; $P = 0.02$). Sin embargo, otros estudios no han demostrado efecto de la duración de ROM sobre la transmisión perinatal de VIH. Un estudio pareado en Kinshasa, Zaire, no encontró diferencia en el riesgo de transmisión entre mujeres con ROM de 10 horas o más de duración y aquellas con menos.

En un estudio prospectivo pareado en la ciudad de Nueva York, la rotura prematura pretérmino de membranas definida como la que ocurre antes del inicio de trabajo de parto y menos de 37 semanas de gestación, se vinculó con

un mayor riesgo de transmisión perinatal de VIH, sobre todo en mujeres con porcentajes bajos de linfocitos CD4+ (RR = 4.33; intervalo de confianza de 95 % = 1.78 a 10.5; $P = 0.003$). En general son difíciles las comparaciones del efecto de ROM entre los estudios, porque se han utilizado diversos parámetros para la comparación (p. Ej., la ROM pretérmino se revisó en un estudio y se compararon diferentes duraciones de ROM en otros).

Los procedimientos cruentos, como la episiotomía, el uso de electrodos de cuero cabelludo y la medición del pH en sangre de cuero cabelludo fetal, pueden aumentar el riesgo de contacto del niño con sangre materna u otros líquidos infectados y, por tanto, el riesgo de transmisión perinatal de VIH. En un estudio pareado prospectivo de California, tales procedimientos cruentos se vincularon con un mayor riesgo de transmisión. El European Collaborative Study también encontró aumento del riesgo de transmisión cuando se utilizaron de manera no sistemática electrodos para cuero cabelludo fetal. Un tercer estudio halló una tasa de transmisión de 29% en un grupo de 31 embarazadas VIH positivas bajo valoración de pH en cuero cabelludo fetal o vigilancia electrónica a través de un electrodo colocado en él y una tasa de transmisión de 25.6% en un grupo de 117 embarazadas VIH positivas que no se sometieron a procedimientos cruentos; esta diferencia no fue significativa desde el punto de vista estadístico.

Se ha demostrado que la lactancia materna es una vía posparto de transmisión de VIH de madre a hijo. Cuando se compararon lactantes que recibían seno materno y los alimentados por fórmula en los mismos grupos de estudio, se observaron mayores tasas de transmisión en los primeros. Un metaanálisis revisó el riesgo de transmisión del virus durante la lactancia en dos formas. En cuatro estudios de madres infectadas en etapa posnatal, el riesgo de transmisión por amamantamiento fue de 29% (intervalo de confianza del 95% = 16 a 42 %). En cinco Estudios de madres infectadas antes del parto, se encontró un riesgo adicional de transmisión por lactancia de 14%. Esta tasa fue mayor que la atribuida a la transmisión intrauteriana o intraparto. El riesgo de transmisión del virus a niños no infectados a los seis meses de edad y que continuaron amamantándose fue de casi 10% en un estudio, lo que sugiere un riesgo continuo sustancial de la transmisión posparto tardía por el amamantamiento.

Se han revisado otros factores como de posible riesgo para la transmisión perinatal de VIH. La edad materna más avanzada se encontró relacionada con mayor riesgo en un estudio ($P > 0.05$); este riesgo fue independiente de la cifra de antígeno p24 y la etapa de la enfermedad. Sin embargo, numerosos estudios no encontraron vínculo entre la edad materna y la transmisión perinatal.

El fumar cigarrillos se vinculó con una mayor transmisión perinatal en un estudio de madres con recuento prenatal de 20% de linfocitos CD4+. La

conducta sexual es un factor de riesgo de transmisión perinatal, según se revisó en un grupo de mujeres de Butare, Rwanda, donde se halló que el coito sin protección con un mayor número de compañeros sexuales (definido como tres o más) durante los últimos cinco años se vinculó con mayores tasas de transmisión perinatal ($P > 0.001$). En un estudio en Kinshasa, Zaire, se encontró anemia materna y fiebre relacionadas con mayor riesgo de transmisión de VIH al lactante. En el mismo grupo, el riesgo de infección por este virus era más alto en los recién nacidos pretérmino y postérmino. Un parto pretérmino se vinculó con transmisión perinatal, pero no se sabe que factor es la causa y cuál es el efecto. Los datos que demuestran mayores tasas de transmisión en mujeres con cifras más altas de linfocitos CD4+ y CD8+ han sugerido que una infección más temprana pudiera vincularse con un riesgo más alto de transmisión.

Sin embargo, un estudio de 19 mujeres con seroconversión durante el embarazo no mostró mayor riesgo de transmisión en este grupo.

El comprender los múltiples factores que se cree participan en la transmisión perinatal de VIH es imperativo para planear intervenciones eficaces a fin de disminuir dicha transmisión. La **TABLA 2.2** señala categorías de factores de riesgo y estrategias potenciales de prevención vinculadas con estos factores.⁽⁷⁾

⁽⁷⁾ ORLOFF S., SIMONDS R., STEKETEE R. & ST LOUIS M., **Determinantes de la transmisión perinatal del VIH**, Clínicas de Ginecología y Obstetricia., Vol 23 Nº 3 Pp. 354-358., 1997

TABLA 2.2: FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISION PERINATAL DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y ESTRATEGIAS DE PREVENCION RELACIONADAS

Categorías de Factores de Riesgo	Estrategias Potenciales de Prevención
Infección materna y etapa de la enfermedad Aumento de la carga viral Disminución del recuento de linfocitos CD4+ Enfermedad materna avanzada	Tratamiento antirretroviral
Exposición fetal a líquidos corporales maternos. Trabajo de parto prolongado, rotura de membranas o ambos, corioamnionitis Parto vaginal Uso de electrodos en cuero cabelludo	Tratamiento obstetrico (p. ej., cesárea, tratamiento de la corioamnionitis) Lavado vaginal con microbicidas Evitar instrumentaciones innecesarias Vacunas
Respuesta inmunitaria materna Factores inmunitarios maternos Anticuerpos neutralizantes	Inmunoterapia pasiva. Ig-VIHIG
Exposición posparto Amamantamiento	Alimentación con fórmula en países desarrollados
<p><i>VIH = Virus de la Inmunodeficiencia Humana</i> <i>VIHIG = Globulina Hiperinmune contra VIH</i></p>	

2.4 MANEJO DURANTE EL PERIODO ANTEPARTO

Se ha hecho una fuerte acción para ofrecer de manera sistemática la práctica de pruebas prenatales para HIV, y como resultado, el obstetra puede ser el primer médico que encuentra la paciente después que se conocen los resultados de las pruebas. Esto significa que el obstetra debe funcionar como asesor y explicar el significado de la prueba positiva, incluso el pronóstico en general, los efectos desorientadores del embarazo, el riesgo de transmisión de

virus al feto y al recién nacido, así como el cuidado especializado y la vigilancia que pueden necesitar la mujer y su hijo. Las enfermas quienes se sabe son positivas para HIV en el momento del cuidado prenatal, han de recibir asesoría similar. Es necesario disponer de tiempo adecuado para este tipo de sesiones.

El resultado en mujeres positivas para HIV depende de la etapa de su enfermedad. Desde este punto de vista, es posible clasificar a las pacientes en tres categorías clínicas amplias:

- 1). Asintomáticas
- 2). Con complejo relacionado con SIDA (ARC) o SIDA, y
- 3). con SIDA en etapas terminales.

Se comentará el manejo para cada una.

2.4.1 PACIENTES ASINTOMATICAS

Es posible que muchas mujeres con enfermedad por HIV no estén conscientes de su estado de HIV sino hasta que se dispone de los resultados de una prueba prenatal. Otras pueden estar conscientes de su estado por medio de pruebas efectuadas en sus parejas sexuales o en hijos previos. Aunque no tengan síntomas en el momento del diagnóstico, pueden presentarlos en cualquier momento durante el embarazo, con consecuencias en potencia graves para sí mismas y el feto. También se han considerado los efectos inmunosupresores propios de un embarazo normal, aunque no hay pruebas adecuadas de que la gestación acelere el proceso morboso por HIV.

Durante el primer contacto con la enferma, se obtiene un interrogatorio completo, que debe incluir antecedentes sexuales, número de parejas sexuales y estado para HIV si se conoce. El interrogatorio obstétrico incluirá la evolución de embarazos previos y resultados de los mismos, con hincapié especial en cualesquier fenómenos inhabituales o infecciones (p. Ej., neumonía, diarrea) y enfermedades previas transmitidas por contacto sexual y su tratamiento. Es necesario verificar la salud de los hijos previos, y si cualquiera no está vivo, han de investigarse las circunstancias de las muertes.

Durante la primera visita se lleva a cabo exploración física detallada, con especial atención a cualquier dato de infecciones relacionadas con HIV como candidiasis bucal, linfadenopatía y herpes genital u otras enfermedades transmitidas por contacto sexual actuales o pasadas. Se excluirán infecciones pasadas o presentes por micobacterias, mediante interrogatorio y examen, así como por medio de pruebas intradérmicas, aunque debe recordarse que estas últimas pueden dar resultados negativos falsos en presencia de inmunosupresión grave. Además de pruebas de detección para sífilis y gonorrea, que se practican casi universalmente, se efectuarán cultivos para Clamidia y pruebas serológicas para hepatitis si no forman parte de las pruebas de detección sistemáticas prenatales. Durante la primera visita también deben obtenerse títulos basales de anticuerpos contra otros microorganismos oportunistas que tienen consecuencias prenatales especiales durante el embarazo (p. Ej., toxoplasmosis) como se muestra en la **TABLA 2.3**

**TABLA 2.3: METODO PARA EMBARAZADAS POSITIVAS PARA HIV,
HEALTH SCIENCE CENTER, BROKLYN, NEW YORK.**

Prenatal

Linfocitos CD4 cada trimestre (cada mes si $< 350\text{mm}^3$)

Primera visita

Anticuerpos contra toxoplasma, citomegalovirus, sífilis (VDRL)
y tuberculosis (Matoux)

Cultivos para gonococos y Chlamydia

Antígenos de virus de la hepatitis B (de superficie) y criptocóccos

Beta-2-microglobulina

Análisis secuencial mixto de 12 variables (SMA 12)

Vacuna Pneumovax

Parto

Orina para pruebas para citomegalovirus

En pacientes seronegativas se repiten los títulos de Toxoplasma y
Citomegalovirus

Tratamiento prenatal y posparto

Si $\text{CD4} < 500 \text{ mm}^3$, se discute acerca de zidovudina (AZT)

Si $\text{CD4} < 200$ o $< 20\%$, se discute profilaxia con pentamidina

El trabajo de laboratorio efectuado durante la primera visita se complementa con valoración de marcadores celulares y serológicos de la progresión de infección por HIV. Entre los marcadores celulares deben considerarse la proporción de linfocitos CD4 y CD8, el recuento absoluto de CD4 o la fracción de células CD4 como un porcentaje de los linfocitos totales, puesto que esos datos tienen importancia especial al considerar profilaxia. Los marcadores serológicos de progresión de enfermedad por HIV incluyen concentraciones séricas de beta-2-microglobulina y de neopterina (producto de macrófagos estimulados). Esos dos son marcadores de estimulación inmunitaria, y sus concentraciones aumentan con la progresión de la

enfermedad por HIV. No suele disponerse de valoraciones de neopterinina en suero, pero es relativamente fácil obtener pruebas para beta-2-microglobulina.

Al final de la primera vista, se instruye a la paciente para que informe cualesquier síntomas nuevos, entre ellos infecciones de la parte alta de las vías respiratorias, fatiga excesiva, falta de aumento de peso, o pérdida del mismo, dado que esos pueden ser síntomas temprano de infecciones oportunistas. Se administra vacuna .Pneumovax para ayudar al sistema inmunitario, y se programan exámenes de vigilancia a los intervalos habituales.

Durante visitas posteriores, los exámenes deben incluir valoraciones repetidas para otras enfermedades transmitidas por contacto sexual, entre las que destaca la sífilis. Se solicitarán recuentos de CD4 en cada trimestre del embarazo o cada mes si son de menos de 300 mm^3 . Si los recuentos de CD4 disminuyen por debajo de 500 mm^3 .

2.4.2 PACIENTES CON SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA O CON COMPLEJO RELACIONADO CON EL SIDA.

Quien ya tiene síntomas o muestra antecedentes de infecciones oportunistas relacionadas con el SIDA, se encuentra bajo riesgo especial; las consecuencias de las infecciones no sólo son graves para ella, sino que cualesquier intervención o medicaciones pueden tener efectos peligrosos sobre el feto. Por ende, esas enfermas deben recibir asesoría energética durante la

primera visita acerca de su pronóstico y se les permitira tomar una decisión acerca de continuar el embarazo. También se les asesora respecto a los riesgos y a la tasa de transmisión de la infección hacia el feto.

Dado que en la mayoría de las pacientes de este grupo ya tienen síntomas o han sufrido una infección oportunista previa, es probable que los recuentos de CD4 sean menores de 500 mm^3 , lo cual es una limitante para profilaxia con AZT.

La investigación preliminar tanto con mujeres como con hembras de macaco embarazadas muestra que el fármaco que en realidad cruza la placenta y el embarazo no parece alterar mucho la farmacocinética, se comenta con las embarazadas que el tratamiento con AZT durante la segunda mitad del embarazo si los recuentos de CD4 están muy disminuidos. Se informa a los pacientes acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento durante la gestación. Los riesgos especiales durante el embarazo que se discuten incluyen la posibilidad de anemia que, cuando se relaciona con la anemia fisiológica propia del embarazo, puede reducir con rapidez el hematocrito. También es posible que haya afección del feto, debido al riesgo teórico de anemia, incluso hidropesía, así como retraso del crecimiento intrauterino. Es obvio que la farmacoterapia estaría contraindicada en quienes ya tienen esos padecimientos. Quienes aceptan la terapéutica en el transcurso del embarazo son objeto de estudios de laboratorio basales: Biometría Hemática Completa

(que incluya recuento plaquetario), Enzimas Hepáticas y Concentración Sérica de Creatinina. Si la hemoglobina es de menos de 11 g/dl, se administra una transfusión antes del tratamiento.

La mayoría de las enfermas de este grupo, en virtud de un antecedente de infecciones oportunistas, también puede ser idónea para profilaxia secundaria, a saber, profilaxia contra infecciones oportunistas después de recuperación luego de un episodio previo. Es necesario considerar los efectos desconocidos de esos fármacos sobre la evolución del embarazo y el feto.

En la **TABLA 2.4** se listan algunas de las infecciones oportunistas más frecuentes que afectan individuos positivos para HIV. De esas, predomina la neumonía por *Pneumocystis carinii*; los episodios iniciales se relacionan con mortalidad de 5 a 10%. La mortalidad aumenta mucho ante episodios subsecuentes. Por ende, casi todos los regímenes profilácticos se dirigen contra *Pneumocystis*. Si bien la AZT reducirá el riesgo de recurrencia, en estudios de vigilancia de pacientes que tuvieron un episodio más temprano de neumonía por *Pneumocystis* se ha demostrado una tasa de recurrencia elevada en ausencia de profilaxia específica contra ese microorganismo.

En el Health Science Center en Brooklyn, las embarazadas que tienen recuentos de CD4 de menos de 200 mm³ o CD4 de menos de 20% del total de linfocitos, son idóneas para profilaxia contra *Pneumocystis*. Se explican los

TABLA 2.4: INFECCIONES OPORTUNISTAS EN SIDA

Microorganismo	Enfermedad	Tratamiento	Riesgo perinatal planteado por el fármaco
<u>Pneumocystis carinii</u>	Neumonía	Trimetoprim/sulfametoxazol	Malformaciones congénitas, kernicterus
<u>Toxoplasma gondii</u>	Masa del sistema nervioso central	Pentamidina Sulfadiacina/pirimetamina	Desconocido Desconocido/kernicterus
<u>Cryptococcus neoformans</u>	Meningitis	Anfotericina	Hepatotoxicidad Hepatotoxicidad Desconocido
<u>Microbacterias</u>	Pulmonar/sistémica	Isoniacida (INH) Rifampicina Piracinamida (no satisfactoria para micobacterias atípicas)	Hepatotoxicidad Hepatotoxicidad Desconocido
<u>Cándida</u>	Candidiasis bucal/esofágica	Ketoconazol	Desconocido
<u>Herpes simple</u>	Lesiones mucocutáneas	Aciclovir	Desconocido
<u>Citomegalovirus</u>	Neumonía Encefalitis Infección sistémica	Ganciclovir	Desconocido

riesgos y los beneficios del tratamiento a la enferma, y a continuación se le pide que lea y firme una forma de consentimiento antes de la terapéutica. Como un requisito para esta última, se excluye neumopatía activa mediante una radiografía de tórax así como una prueba de Matoux y una tinción de esputo para bacterias acidorresistentes, negativas. En seguida se administra pentamidina en aerosol cada mes. El examen de vigilancia incluye vigilancia estrecha por si apareciera neumonía por *Pneumocystis* debido a disminución de las concentraciones profilácticas de los fármacos, que es probable que ocurra en los ápices pulmonares.⁽⁸⁾

2.5 MANEJO INTRAPARTO

El primer objetivo del cuidado intraparto apropiado es prevenir la diseminación intranosocomial de la infección. El HIV se ha aislado a partir de sangre, secreciones vaginales, placenta, líquido amniótico y tejido fetal. Si bien el riesgo de transmisión es bajo, todas esas fuentes podrían infectar al trabajador del cuidado a la salud. Las pautas del control de infección deben aplicarse de modo universal, no limitarse a pacientes con enfermedad conocida por HIV. Siempre se utilizarán guantes en tanto se extrae sangre o se manipulan secreciones o el feto. En un estudio sobre diversos tipos de guantes se concluyó que los guantes de vinilo para examen fueron adecuados para prevenir el paso del HIV. Las agujas no deben volver a colocarse en su cubierta

⁽⁸⁾ NANDA D., infección por VIH Durante el embarazo., Health Science Center at Brooklyn., 1994

ni romperse y se desecharán en dispositivos especiales inmediatamente después del uso. Otras precauciones incluyen el empleo de protección ocular, batas repelentes al agua, mascarillas y lavado de manos frecuente. En el transcurso del parto, es necesario tener cuidado de no succionar meconio con el catéter tradicional de De Lee para aspiración operado con la boca. En su lugar, el catéter para aspiración se fija a tubería larga conectada a aspiración de pared que se emplea para aspirar meconio en el momento del parto de la cabeza.

La segunda preocupación intraparto se relaciona con el feto. Dado que la tasa de transmisión placentaria de infección es de alrededor de 25 a 35%, todos los fetos deben considerarse en potencia no infectados, y han de tomarse precauciones para prevenir la diseminación de la infección desde la madre. Como la piel fetal intacta actúa como una barrera protectora, se tendrá cuidado de conservar la integridad cutánea, y cuando sea posible han de evitarse procedimientos, como vigilancia con penetración corporal mediante el cuero cabelludo y práctica de pruebas para pH en el cuero cabelludo fetal.

En contraste con su eficacia en la infección primaria por herpes, la cesárea no parece prevenir la enfermedad neonatal por HIV, y no hay pruebas sustanciales de que la infección se adquiriera *in útero*. En el momento del parto vaginal, es necesario limpiar al feto de todas las secreciones maternas y antes de punción con aguja debe esterilizarse el sitio de la piel donde se efectuará ⁽⁹⁾

⁽⁹⁾ Idem

2.6 MANEJO POSPARTO

Aun cuando todos los recién nacidos de madres infectadas tienen anticuerpos contra HIV al nacer, sólo alrededor de 25 a 35% presentan la enfermedad. Dado que la mayoría de los lactantes no tiene infección prenatal se tomarán precauciones para prevenir diseminación horizontal de la infección. Hasta ahora no hay pruebas de que el contacto casero cercano origine infección, de modo que puede permitirse a la madre que manipule a su lactante con cuidado para prevenir exposición a secreciones maternas.

Una preocupación de importancia ha sido la alimentación al seno materno, dado que se ha aislado HIV a partir de la leche materna y en varios informes la infección neonatal se ha atribuido a alimentación al seno materno. Sin embargo, en casi todas esas circunstancias, la madre tenía enfermedad por HIV de inicio reciente, adquirida por recibir sangre infectada durante el parto. La viremia que acompaña a la fase inicial de enfermedad por HIV puede haber sido la causa de la infección del lactante. Tanto los Centers for Disease Control (CDC) como el American College of Obstetricians and Gynecologists han recomendado que las mujeres positivas para HIV no alimenten al seno materno a sus hijos. Esta recomendación tiene sentido donde hay alternativas seguras para la alimentación al seno materno, pero en países menos industrializados, donde la mortalidad por alimentación en biberón es elevada, no sería apropiado rehusar la alimentación al seno materno.

El cuidado posparto no está completo si no se recomienda anticoncepción ni se previenen embarazos futuros. También es necesario vigilar con sumo cuidado a esas pacientes con frotis de Papanicolaou periódicos, dado que en ellas la incidencia de displasia es alta. Por último, se requiere envío para el cuidado por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de enfermedad por HIV.⁽¹⁰⁾

⁽¹⁰⁾ **Idem**

CAPITULO III

RIESGOS Y CUIDADOS

3.1 MANEJO DE RIESGOS DE EXPOSICIÓN PARA EL GINECOOBSTETRA

Las recomendaciones de los CDC para procedimientos de control de infección para HIV, hepatitis B y otros microorganismos patógenos transportados por la sangre, en la situación del cuidado a la salud evolucionaron hacia una política conocida como "*Universal Blood and Body Fluid Precautions*" o simplemente las *Universal Precautions*. Bajo este método, la sangre y ciertos líquidos corporales de todos los pacientes se consideran en potencia infecciosos para HIV y otros microorganismos patógenos. Fue pertinente que se incluyeran líquidos corporales así como sangre, porque el HIV se ha aislado a partir de semen, secreciones vaginales, saliva, lágrimas, leche materna, líquido cefaloraquídeo, líquido amniótico y orina. Además, los líquidos sinovial, pleural, peritoneal y pericárdico quedaron incluidos.

Hasta ahora, se han identificado tres mecanismos para adquisición ocupacional de infección: inoculación parenteral de sangre por medio de punciones con agujas o heridas por punción, contaminación de piel no intacta con sangre, y exposiciones de mucosas a salpicaduras.

3.1.1 PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN

A partir de lo mencionado, queda de manifiesto que las estrategias para prevenir adquisición ocupacional de infección por HIV serán una cuestión de protección con barreras apropiada, técnica adecuada de control de la infección y una gran parte de sentido común. Este último es una característica inherente de cada médico individual, pero en las "*Recommendations for Prevention of HIV Transmission in Health Care Settings*" se han emitido sugerencias respecto a las dos primeras medidas preventivas y será el objetivo de esta sección.

- **Guantes:**

"...Deben utilizarse guantes para tocar sangre y líquidos corporales, mucosas o piel no intacta de todos los pacientes, para manipular instrumentos o superficies ensuciados con sangre o líquidos corporales y para practicar punción venosa y otros procedimientos de acceso vascular..."

Como se comentó, se ha aislado HIV a partir de las secreciones vaginales. La práctica estándar de utilizar guantes en tanto se efectúan exámenes pélvicos proporcionará protección contra esta exposición potencial a secreciones infectadas. La necesidad de emplear guantes para procedimientos de punción venosa es obvia, pero el uso de los guantes también permite manipular con seguridad los materiales contaminados por sangre relacionados, como tubos para sangre, algodones con alcohol y estiletes Intracath. Su necesidad en el quirófano es evidente, pero, como se discutió, quizá se requiera

emplear doble guante para reducir la frecuencia de contaminación con sangre a consecuencia de punciones inadvertidas. Cuando se utiliza doble guante parece mejor ponerse primero un par que sea medio número más grande, y después uno del tamaño habitual del usuario. De esta manera, se conserva sensibilidad táctil máxima, y se evita atrapamiento de aire en bolsas pequeñas en la punta de los dedos, lo que suele ocurrir cuando los guantes se colocan en el orden inverso. *Hasta la fecha, no hay diferencias informadas en la eficacia de barrera entre el empleo de látex o de vinil en la fabricación de guantes, y el tipo de guantes seleccionado debe depender de la naturaleza de la tarea a desempeñar.*

- ***Anteojos protectores:***

“... Deben utilizarse máscaras y anteojos protectores o protectores faciales durante procedimientos que es probable que generen gotas de sangre o de otros líquidos corporales, para prevenir exposición de las mucosas bucal, nasal u ocular...”

Durante procedimientos ginecológicos es frecuente que salgan chorros de sangre a partir de vasos cortados. En casos obstétricos, sean cesárea o parto vaginal, las salpicaduras con sangre o líquido amniótico sanguinolento son más la regla que la excepción. Por esas razones, es necesario utilizar algún tipo de anteojos protectores cuando se efectúen cualquiera de esos procedimientos.

La variedad de anteojos protectores disponibles es más bien grande. En el extremo más simple de la gama se encuentran los anteojos estándar, con lentes correctores o sin ellos. Esos ofrecen las ventajas de facilidad de uso y comodidad; la única desventaja potencial es la falta de protecciones laterales en el caso de una salpicadura lateral. Con todo, se dispone de armazones con protecciones laterales o, como alternativa, es posible utilizar anteojos de camino ("goggles") si no se requieren lentes correctores. Se dispone de gran variedad de diseños de anteojos de camino, incluso desechables. Otra opción son los anteojos para ciclismo, que están disponibles con lentes claros y que se ajustan con comodidad sobre toda la cuenca del ojo, incluso las caras laterales. Otra alternativa, en particular para quienes utilizan lentes correctores, son los protectores faciales, que también están disponibles en diversos diseños. Algunos se sujetan sobre anteojos estándar, con extensión de la protección por arriba y alrededor de los lados de los anteojos, así como cobertura en dirección inferior hasta un nivel por debajo de la barbilla. Otros están fijos a alguna forma de equipo para la cabeza, que varía desde una banda de elástico simple hasta un armazón de plástico ajustable al cual está fijo el protector facial sobre una articulación giratoria, de manera parecida a una máscara de soldador. En el extremo más complicado de la gama está un sistema de casco que consiste en una pieza para la cabeza que sostiene un protector de plástico para la cara y está circundado por una capucha de papel desechable que se ajusta estrechamente alrededor del protector facial, de modo que no se requiere mascarilla quirúrgica. Hay un sistema de circulación de aire fijo a la pieza para

la cabeza, operado por un ventilador pequeño, activado por una batería que se coloca en el cinturón. Este sistema cerrado está planeado para ofrecer protección máxima contra chorros de sangre, salpicaduras, gotas o fragmentos pequeños de tejido o hueso.

- **Batas:**

"... Durante procedimientos con penetración corporal que es probable que originen salpicaduras de sangre u otros líquidos corporales es necesario utilizar batas o delantales de materiales que proporcionen una barrera eficaz. Todos los trabajadores del cuidado a la salud quienes atienden partos vaginales o practican cesáreas o que ayudan durante los mismos deben utilizar guantes y bata al manipular la placenta o el lactante hasta que se hayan eliminado la sangre y líquido amniótico de la piel del lactante y han de utilizar guantes durante el cuidado posparto del cordón umbilical...."

En el pasado, las batas quirúrgicas utilizadas en el quirófano típicamente estaban fabricadas de tela por razones de comodidad. Para las recomendaciones anotadas, esas vestimentas quizá son inadecuadas como barreras a menos que se suplementen de alguna manera. Una solución parcial es utilizar un delantal desechable de plástico bajo la bata quirúrgica. Esos delantales son económicos y se ajustan sobre los hombros; protegen el tórax y el abdomen y se extienden hasta el nivel de la mitad del muslo. Aun así, no protegen los brazos. La protección de los brazos con barreras puede lograrse al

utilizar "mangas" de papel desechables sobre la ropa quirúrgica. Esas mangas sólo fueron planeadas para manejar contaminaciones menores de la bata por demás estéril, pero son relativamente impermeables y sirven relativamente bien para el propósito de barrera. Como alternativa, algunas de las batas de papel más nuevas son bastante impermeables y sirven como barreras eficaces. A este respecto son en particular útiles las batas de papel ideadas para procedimientos urológicos. Algunas de esas tienen reforzamiento adicional con plástico en las áreas que cubren el tórax y los brazos para aumentar su impermeabilidad a la contaminación con líquidos. Esas batas reforzadas son útiles para procedimientos ginecológicos mayores o, en particular, para cesáreas, en las cuales es frecuente la contaminación debido al volumen de sangre o de líquido amniótico. Una desventaja de esas batas reforzadas es que pueden estar incómodamente calientes cuando se utilizan durante periodos prolongados. Para partos vaginales sistemáticos, quizá son adecuadas las batas de papel "impermeable" estándar con delantal de plástico por debajo o sin el. Los delantales de plástico solos quizá son barreras insuficientes incluso para partos vaginales, porque no protegen los brazos.

- ***Agujas e instrumentos afilados:***

"...Para prevenir lesiones por pinchaduras con agujas, estas últimas no deben volverse a colocar en su cubierta doblar o romper a propósito con las manos, quitar de jeringas desechables, o manipularlas por lo demás con la mano. Después de usarlas, las jeringas y agujas desechables, las hojas de

bisturí y otros instrumentos afilados deben colocarse en recipientes que resistan a punciones para desecharlos...”

La mayoría de los médicos, ya está familiarizada con las recomendaciones anteriores y se recuerdan con facilidad en situaciones como flebotomía o al colocar una venoclisis. Sin embargo, hay al menos otras dos ocasiones en las cuales han de recordarse ese tipo de precauciones. La primera podría considerarse como una situación especializada de flebotomía, a saber, obtención de sangre arterial y venosa para análisis de gases a partir de un segmento del cordón umbilical en el momento del parto. En los últimos años se ha puesto cada vez más atención a los registros en papel de la vigilancia cardíaca fetal, las puntuaciones Apgar y el estado neonatal durante los primeros minutos a horas de vida respecto al resultado final para el lactante. En este contexto, los gases en sangre de cordón umbilical pueden proporcionar información en potencia útil. Empero la sangre de cordón también es en potencia infecciosa, y las muestras deben obtenerse con las mismas precauciones que en cualquier otra flebotomía. Se dispone de equipos comerciales que facilitan la eliminación de agujas y recolocación de las jeringas en sus cubiertas con tapones de caucho para permitir manipulación segura y análisis exacto de las muestras.

La segunda circunstancia se relaciona con la manipulación intraoperatoria de instrumentos afilados, como hojas de bisturí. El Dr. Philip Mead ha

recomendado eliminar la entrega mano a mano de instrumentos cortantes en el quirófano, recomienda el uso de palangana para vómito como intermediario entre la enfermera quirúrgica y el cirujano. La enfermera coloca un escalpelo en la palangana y pasa esta última al cirujano, quien toma el escalpelo de la palangana para usarlo y después la regresa a la enfermera de manera inversa con el uso de la palangana como un intermediario más seguro que la mano o que dejar el escalpelo sobre los campos quirúrgicos.

- ***Diversos:***

Cabe considerar varios otros temas que resultan benéficos para el médico al protegerlo, en particular en una situación obstétrica. Se dispone de botas de papel impermeable recubiertas de plástico, que se ajustan sobre los zapatos y se extienden hasta justo por debajo de la rodilla. Esas botas son en especial útiles para cesáreas, durante las cuales suele acumularse sangre y líquido amniótico alrededor de los pies del cirujano o del ayudante, dependiendo de la inclinación de la mesa de operaciones. Lo mismo resulta cierto para partos vaginales, durante los cuales a menudo se acumula considerable líquido en los pies de la mesa. Con el mismo tenor, los empaques más nuevos de campos quirúrgicos para cesáreas tienen pliegues recubiertos de plástico o bolsas de plástico reales incorporadas en la sábana de laparotomía, que circundan la abertura del campo para la incisión. Esas bolsas están planeadas para recolectar la sangre y el líquido amniótico que acompañan al parto del lactante y de la placenta, para minimizar el derramamiento hacia otras partes

del campo quirúrgico y del suelo. En un momento conveniente antes de completar el procedimiento y de retirar los campos, las bolsas pueden vaciarse con el uso de la cánula de aspiración, lo cual facilita la eliminación tanto de los campos quirúrgicos como de la sangre y el líquido excesivos.

También debe evitarse la aspiración de meconio mediante succión en un tubo. Es se aplica tanto a la succión de meconio ideada por De Lee a partir de la nasofaringe y la bucofaringe en tanto la cabeza del recién nacido aún está en el perineo, así como a un tubo endotraqueal cuando el lactante está intubado para succionar meconio desde debajo de las cuerdas vocales. Para practicar aspiración en el perineo, puede utilizarse un catéter de aspiración endotraqueal estándar. Conectada a la aspiración de pared, se logra aspiración intermitente al colocar un dedo enguantado sobre la abertura en el mango conforme se recoloca el extremo del catéter en la faringe del lactante. Para tubos endotraqueales, se dispone de varios dispositivos. El más simple es un conector de plástico transparente. Se fija un extremo al tubo endotraqueal después que este último se ha colocado en la tráquea del lactante; el otro extremo del conector se fija a la aspiración de pared. Al colocar un dedo enguantado sobre una abertura al lado del conector, es posible aplicar aspiración conforme se extrae con lentitud el tubo de la tráquea.⁽¹¹⁾

⁽¹¹⁾ CROMBLEHOLME W., Manejo de Riesgos de exposición para el ginecoobstetra., San Francisco General Hospital, Sn. Fco. Ca. 94140., 1996

Como se comentó, las probabilidades de infección por HIV adquirida por factores ocupacionales son bajas. Con todo, pese a usar el sentido común y las precauciones discutidas, en un servicio que tenga gran demanda será inevitable que ocurran exposiciones accidentales.

3.2 CUIDADO DE RECIÉN NACIDOS EXPUESTOS AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La identificación de un número cada vez mayor de lactantes y niños con *Virus de la Inmunodeficiencia Humana* (HIV), la mayoría de los cuales ha recibido la infección en el periodo perinatal, anuncian un tiempo en el cual se solicitará a un número creciente de pediatras que atiendan a lactantes nacidos de mujeres con infección por HIV diagnosticada.

Es característico que el recién nacido en quien más tarde se encuentra infección no presente síntomas durante su permanencia en la sala de cunas. Los signos y síntomas de infección por HIV suelen detectarse en el transcurso del primer año de vida. Con frecuencia se han registrado durante etapas tempranas de la lactancia: hepatosplemegalia, linfadenopatía, falta de crecimiento y desarrollo, anormalidades en el desarrollo neurológico, candidiasis bucal persistente y dermatitis seborréica extensa (que dura dos o más meses). La edad media para la aparición de las infecciones oportunistas es de nueve meses.

Las manifestaciones de infección por HIV en niños pueden ser subclínicas, leves, moderadas o graves; cuando son evidentes, afectan múltiples sistemas de órganos y se caracterizan por deterioro clínico progresivo y aparición final de disfunción inmunitaria grave, con infecciones oportunistas y cánceres secundarios. Al contrario de los adultos, los niños con infección por HIV presentan con elevada frecuencia parotitis crónica, neumonía intersticial linfocítica, e infecciones bacterianas graves y recurrentes (p. Ej., meningitis neumonías, osteomielitis, artritis séptica, septicemia)

3.2.1 CUIDADO DEL RECIEN NACIDO EN LA SALA DE PARTOS

En estudios prospectivos que valoran la transmisión perinatal de HIV se ha comprobado que los recién nacidos en quienes más tarde se diagnóstica infección por HIV no difieren al nacer de los no infectadas. Estos recién nacidos tienen antecedentes maternos, modo de parto, frecuencia de complicaciones obstétricas, puntuación de Apgar y exploración física inicial y similares. Más aun, los recién nacidos expuestos al HIV no difieren de sus testigos seronegativos. Por tanto, las recomendaciones para el cuidado de recién nacidos expuestos son similares a las que suelen utilizarse para todos los recién nacidos. Los pasos comprendidos son *aspiración, conservación de la temperatura corporal y reanimación.*

- ***Aspiración:***

La aspiración del exceso de secreciones claras y sangre así como de meconio de la boca e hipofaringe del recién nacido debe llevarse a cabo suave y exhaustivamente con un equipo mecánico que permita controlar tanto la presión negativa generada como el momento en que debe efectuarse la aspiración. Por ende, se evitarán equipos tradicionales como el dispositivo de De Lee que requiere succión con la boca.

- ***Conservación de la temperatura corporal:***

Inmediatamente después del parto, por lo general se coloca al recién nacido en un lugar tibio y se le seca por completo para reducir la pérdida de calor corporal por evaporación. Con el objeto de evitar exposición a material en potencia infectado de la piel del lactante, el personal debe utilizar guantes. Es necesario limpiar el área de temperatura tibia entre cada paciente y se desecharán las toallas usadas según los procedimientos de control de infecciones.

- ***Reanimación:***

Los recién nacidos expuestos a HIV, cuyo estado exige reanimación, deben tratarse de la misma manera que otros recién nacidos. Es necesario utilizar guantes, así como equipos de aspiración mecánica, y en el área de reanimación se dispondrá de bolsas generadoras de presión positiva y mascarillas, apropiadas, que eviten la ventilación de boca a boca o de boca a

tubo endotraqueal. Cualquier medicamento o expansión de volumen requeridos ha de administrarse a través de la vena umbilical. Puesto que la expansión del volumen lleva consigo el riesgo de introducir materiales en la piel y el muñón umbilical, debe tenerse especial cuidado en la limpieza de estas áreas con soluciones antisépticas antes de introducir el catéter. En consecuencia, se desaprueba la práctica de administrar sangre placentaria heparinizada por medio de un equipo de filtración de sangre. En su lugar se recomiendan las preparaciones de albúmina o de Ringer con lactato. Finalmente, el personal que manipula sangre de cordón y tejidos placentarios, debe utilizar guantes todo el tiempo.

3.2.2 CUIDADOS AL RECIÉN NACIDO EN LA SALA DE CUNAS

Una vez que se han efectuado la atención sistemática o las medidas de urgencia en la sala de partos, se traslada al recién nacido a la sala de cunas regular o al área de cuidado intensivo para su atención y observación subsecuente. El cuidado incluye *cuidados de la piel, del cordón, de los ojos, así como administración de vitamina K, procedimientos con penetración corporal, aislamiento, alimentación y egreso de la sala de cunas.*

- **Cuidado de piel, cordón, ojos, y administración de vitamina K:**

La limpieza por lo general se difiere hasta que se ha estabilizado la temperatura corporal del recién nacido. El baño con agua tibia y jabón minimiza el riesgo de infección por microorganismos en potencia contaminantes. Se

precisa tratamiento local del cordón con antimicrobianos, como bacitracina y triple tintura. Quienes desempeñan estas actividades deben utilizar guantes estériles durante las mismas. Después de completar lo anterior, los recién nacidos expuestos a HIV deben recibir profilaxia contra oftalmía neonatal. La administración parenteral de vitamina K debe efectuarse a través de piel limpia para evitar la introducción de microorganismos. Es necesario desechar las agujas y jeringas utilizadas de conformidad con las pautas para el control de infecciones.

Después de completar el cuidado de piel, cordón y ojos, así como la administración de vitamina K, no se recomienda usar guantes para actividades, como pesar, vestir, limpiar y alimentar al recién nacido.

- **Procedimientos con penetración corporal:**

El lancetazo en el talón, las punciones venosas y arteriales, la inserción, enjuague y lavado de cualquier sangre de las líneas umbilicales, la punción lumbar, la inserción de tubo en el tórax, la circuncisión o cualquier otro procedimiento que incluya contacto potencial con sangre o líquidos corporales deben llevarse a cabo con guantes estériles y sobre áreas de piel por completo limpias.

- **Aislamiento:**

Como se afirmó, en caso de recién nacidos expuestos a HIV siempre se utilizan precauciones referentes a sangre y líquidos corporales. No es necesario

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

aislar a lactantes de madres positivas para HIV a menos que haya otras indicaciones específicas para ello, como enteritis, heridas con drenaje, sífilis congénita o citomegalovirus, herpes, rubéola u otras infecciones virales.

Se debe permitir a estos lactantes que entren en contacto con sus madres tan pronto como sea posible, siempre y cuando estas mujeres se laven las manos bajo supervisión y porten batas de hospital limpias que eviten el contacto del recién nacido con productos contaminados. Deben estimularse estas interacciones tempranas de la madre con su hijo, mas siempre debe ir precedidas de educación de la madre acerca de las medidas de control de la infección.

Debido a las características epidemiológicas de las poblaciones en las que se presenta infección por HIV durante el embarazo y el parto, el personal de obstetricia y de sala de cunas debe estar consciente de otras enfermedades infecciosas que pueden estar presentes, como hepatitis B, herpes, sífilis, y otros padecimientos transmitidos por contacto sexual, de ahí la necesidad de establecer medidas dirigidas a identificar, tratar y controlar estos padecimientos.

- **Alimentación al seno materno:**

Si los lactantes nacidos de madres positivas para HIV reciben alimentación al seno materno, corren el riesgo de exposición adicional a HIV. En Estados Unidos, donde hay fácil acceso a los medios alternos para alimentar al niño, se recomienda a estas mujeres que no amamenten a sus hijos. Más

aún, cuando se atiende a embarazadas quienes tienen riesgo de infección por HIV pero que aún son seronegativas, se les debe recordar la posibilidad de seroconversión y transmisión de HIV por medio de alimentación al seno materno.

- ***Procedimiento de egreso de la sala de cunas:***

Los pediatras deben estar informados del estado de HIV sérico de la madre o de su estado clínico, de manera que puedan planear atención médica al lactante, así como vigilancia del mismo, especiales. Dado que a menudo coexisten el uso de drogas por parte de la madre, la vida desorganizada que suele carecer de los recursos materiales y humanos necesarios para el cuidado del niño y la infección por HIV, así como debido a que pueden fracasar los esfuerzos por estabilizar la enfermedad adictiva de la madre y su situación de vida, los niños expuestos suelen requerir atención adoptiva. Los padres adoptivos deben recibir informes acerca del estado sérico del niño, así como educación sobre las consecuencias de la exposición, para permitirles buscar atención médica adecuada e informar a quienes les proporcionan dicha atención. Dado que el riesgo de transmisión de HIV en ausencia de exposición a sangre en hogares es en extremo bajo, es necesario restablecer la confianza de los padres adoptivos acerca de la naturaleza benigna de su interacción diaria con el niño y con otros niños. Sin embargo, la exposición a sangre o a secreciones o excreciones sanguinolentas del lactante expuesto a HIV debe manejarse con barreras precautorias apropiadas, como guantes.

3.2.3 VIGILANCIA PEDIATRICA

La atención óptima a lactantes nacidos de madres seropositivas para HIV requiere cuidadosas y cercanas valoraciones médicas periódicos en cuanto a desarrollo y psicosociales, además de intervenciones específicas. Esta atención se funda en el conocimiento del estado sérico del niño y la comprensión por parte de quien proporciona cuidado a la salud, de los problemas relacionados con esta infección crónica multisistémica. Desde el punto de vista médico, además de las valoraciones sistemáticas, estos pacientes requieren un esquema modificado de inmunizaciones, vigilancia de exposición a ciertas enfermedades infecciosas, profilaxia posexposición, exploración física orientada a HIV y estudios inmunológicos y serológicos especiales. En estos niños se precisa vigilancia frecuente, detección de retrasos del desarrollo, además de valoraciones formales con el especialista en desarrollo que realice envíos apropiados para intervención temprana ya que muchos de estos niños tienen riesgo de minusvalideces originadas por exposición a narcóticos *in utero* y a otros factores ambientales, así como a una relación alterada entre madre e hijo, lo anterior sin considerar si después se les encuentra infectados por HIV. Desde el punto de vista psicosocial, estos niños y sus familias requieren frecuente revisión de sus necesidades y valoraciones constantes, así como coordinación y administración de múltiples servicios.

3.2.3.1 CONTENIDO DE LA VISITA PEDIATRICA

Durante la visita inicial es imperativo registrar los datos acerca del embarazo, el trabajo de parto y el parto, así como los antecedentes de su permanencia en la sala de cunas y el postparto. Debe ponerse especial atención en los antecedentes del niño con referencia a exposición a hepatitis B, sífilis y otras enfermedades transmitidas por contacto sexual, y de nuevo, drogas. En cualquier caso, es necesario seguir la guía para el manejo de otras exposiciones. Los lactantes nacidos de madres cuyo estado serológico para hepatitis B y sífilis se desconozca o no se pueda obtener, deben valorarse en este momento mediante estudios serológicos.

Durante el examen físico, el pediatra, además de seguir los pasos regulares, debe llevar a cabo una valoración orientada a HIV. Debe recordarse que según estos criterios, los datos del examen físico serán múltiples y haber estado presentes al menos dos meses antes que puedan relacionarse con HIV. Por tanto, el asesor de los progenitores en el momento de la visita inicial debe discutir cualquier dato de modo que se reconozca la posibilidad de infección por HIV en el niño y se refuerce la necesidad de vigilancia continua sin que se llegue al diagnóstico de manera prematura y equívoca.

Durante cada visita subsecuente, deben explorarse de nuevo las áreas esbozadas. Se lleva a cabo guía anticipatoria y detección adecuada para la edad para problemas como ferropenia, intoxicación por plomo, tuberculosis y nefropatía.

CONCLUSIONES

- 1.- En los próximos años se probarán diversas técnicas ideadas para bloquear la transmisión perinatal de HIV. Los resultados satisfactorios de cualesquiera de esas técnicas (AZT, CD4 soluble, anti-gp120) demostrarán incluso con mayor precisión la importancia clínica de identificar a quienes están infectados.
- 2.- El desarrollo de pruebas de diagnóstico que usen el líquido oral u orina como GACELISA serán particularmente útiles en niños y lactantes.
- 3.- El papel del ginecoobstetra es vital en el diagnóstico temprano de VIH, en mujeres embarazadas, así como en la asesoría y guía de éstas antes, durante y después del embarazo

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Castilla J. A., Rueda M. L. **Decreasing level of circulating CD4T during human pregnancy.**, J. Reprod. Immunol., Vol. 17 No. 4
- 2.- Coyne B., Landers D., **Aspectos Inmunológicos del VIH.** Clínicas de Ginecología y Obstetricia., Vol, 17 No. 4
- 3.- Crombleholme W., **Manejo de riesgos de exposición para el ginecoobstetra.**, San Francisco General Hospital, Sn Fco., Ca. 94140, 1996
- 4.- Gwinn M., Wortley P., **Diagnóstico de Infección por HIV en Mujeres.** Center for Disease Control and Prevention Atlanta, Ga. 30333., 1997
- 5.- Nanda D., **Infección por HIV Durante el Embarazo.** Health Science Center at Brooklyn., 1994.
- 6.- Orloffs, Simons R., Steketee R., & St. Louis M. **Determinantes de la Transmisión Perinatal del VIH.**, Clínicas de Ginecología y Obstetricia., Vol. 23 No. 4., 1997
- 7.- Smith, Rogers M., **Inmunodeficiencia Humana en Mujeres y Niños.** Clínicas de Ginecología y Obstetricia., Vol. 23 No. 2., 1996
- 8.- Viscarello R., **Evolución del Síndrome Adquirida.** Clínicas de Ginecología y Obstetricia, Vol. 17 No. 4., 1990
- 9.- Wells K, Poisz B., **Datos Biológicos de los Retrovirus.** Clínicas de Ginecología y Obstetricia, Vol. 17 No., 1990.