



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS
ANTIRRETROVIRALES ACTUALES EN EL
TRATAMIENTO DE VIH SIDA EN MUJERES
EMBARAZADAS.**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

DIANA AZUCENA LÓPEZ SÁNCHEZ

TUTORA: Mtra. MARÍA EUGENIA PINZÓN TOFIÑO

MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A Dios por permitirme llegar a esta etapa de mi vida, porque nunca me dejó caer y en los momentos más difíciles me dio la fuerza para salir adelante.

A mi madre:

Por ser la mujer más importante y valiente en mi vida, por todas tus enseñanzas, consejos, tu amor, apoyo, sacrificio y esfuerzo constante. Gracias mamá eres la luz de mi vida y a unas palabras que una vez me dijiste llegué hasta aquí.

A mi padre:

Por ser un gran apoyo en mi vida, por tus regaños, gracias por tu alegría contagiante y tus ganas de darnos todo lo que pudiste. AUNQUE ESTEMOS LEJOS GRACIAS POR HABER SIDO MI PADRE Y DEMOSTRARME QUE AUNQUE NO ESTUDIASTE LOGRASTE MUCHAS COSAS.

A mis hermanos:

Por su apoyo incondicional, los regaños. Principalmente por los cuidados que le dieron y le siguen dando a mi hija Briana.

Gracias también a todas aquellas personas que no creyeron en mí por las fuerzas que me dieron de seguir adelante.

Mil gracias a la Dra. María Eugenia Pinzón Tofiño, por su tiempo y apoyo brindado a esta tesina.

A la máxima casa de estudios UNAM:

Que fue mi casa desde el CCH y lo seguirá siendo, a la FAC. De ODONTOLOGÍA por haberme dado un lugar dentro de ella, a todos mis profesores y pacientes que confiaron en mí y me dejaron aprender de ellos. MIL GRACIAS A TODOS

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	5
II.	ANTECEDENTES.....	6
III.	ETIOLOGÍA.....	8
IV.	PATOGENIA.....	11
V.	IMPORTANCIA DE LOS LINFOCITOS CD4 EN EL DESARROLLO DEL VIH.....	14
VI.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL VIH.....	17
VII.	DIAGNÓSTICO DEL VIH.....	21
VIII.	VIH Y EMBARAZO.....	26
IX.	PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO - FETAL.....	31
X.	COMPLICACIONES DEL VIH DURANTE EL EMBARAZO.....	33
XI.	TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL EMBARAZO.....	37
XII.	MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES.....	40
XIII.	REACCIONES ADVERSAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	45
XIV.	NUEVAS ESTRATEGIAS.....	48
XV.	CONCLUSIONES.....	51
XVI.	BIBLIOGRAFIA.....	53

I. INTRODUCCIÓN

Los factores relacionados con la respuesta al tratamiento antirretroviral en el embarazo son numerosos. Además de factores ambientales y alimentarios o la presencia de enfermedades oportunistas, se encuentra la variedad genética individual. Ésta afecta a las enzimas metabolizadoras, proteínas de transporte de fármacos, genes reguladores del sistema inmunológico y mucho más. La respuesta a un tratamiento antiviral depende de la disponibilidad del fármaco en el sitio diana que en el caso de antirretrovirales es intracelular. Además la concentración del fármaco debe ser la adecuada para evitar resistencias. En este proceso tienen una función importante algunas proteínas, como las enzimas metabolizadoras o las proteínas de transporte.

Las proteínas de transporte se encargan de regular el flujo de sustancias a través de las células de las principales barreras biológicas, como la barrera hematoencefálica o el paso a través del intestino. Por lo tanto las enzimas metabolizadoras, junto con las proteínas de transporte, son las principales responsables de una concentración óptima del fármaco en el organismo.

La epidemia de VIH-1 en México es un doble reto, en particular de cada individuo infectado en contra de la gran variación genética del virus y su constante escape del sistema inmune y en general de todos, el personal de salud, la sociedad, los activistas y desde luego cada uno de los que en su cuerpo sufren una constante agresión, para luchar en contra de la limitación de recursos económicos con la excelencia de nuestros recursos creativos.

II. ANTECEDENTES

Los inicios del virus VIH datan de los años 80, cuando se detectan varios casos de neumonía y sarcoma de Kaposi, una variante de cáncer de piel. El hecho de que estos casos en su mayoría tuvieran lugar en pacientes homosexuales, con otras patologías crónicas, dio pie a una investigación más exhaustiva que concluyó con una carencia similar en todos ellos, de un tipo de células sanguíneas.^{1,2,3}

Estos antecedentes de la enfermedad, a través de infecciones alternativas, nos hacen ver la capacidad del VIH para destruir el sistema inmunológico de los infectados, con el consiguiente desarrollo de infecciones de distinta índole, llegando a ser crónicas.

Posteriormente, la enfermedad empieza a conocerse como “La Peste Rosa” asociando la aparición de manchas rosas en la piel con la tendencia homosexual de la mayoría de estos primeros casos.^{1,2.}

De forma errónea, se extendió esta idea, aunque ya había constancia de otros afectados que también padecían la enfermedad como inmigrantes, receptores de transfusiones sanguíneas, personas que se inyectaban droga y mujeres heterosexuales.

En 1981 se registró un síndrome clínico nuevo caracterizado por inmunodeficiencia profunda y que atacaba a hombres homosexuales; se le llamó sida. Los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC) en Atlanta encontraron en hombre jóvenes neumonía por *Pneumocystis carinii* este hongo solo había afectado a pacientes con gran deficiencia inmunitaria.²

En Nueva York y San Francisco se informó acerca de varones homosexuales jóvenes y sanos que habían desarrollado Sarcoma de Kaposi.

Los primeros en aislar un retrovirus (VIH-1) en un caso de SIDA, fueron Luc Montagnier y Barré-Sinoussi, en el Instituto Pasteur, de París, en 1983. Desafortunadamente las disputas sobre la prioridad del hallazgo continuaron.³

En la actualidad esta epidemia ha afectado a personas de todos los países del mundo, varones mujeres y niños. Cada día se registran 5000 nuevos casos y se encuentran infectadas más de 41 millones de personas.

Es en 1984 cuando empiezan a considerar la enfermedad como epidemia, basándose en el estudio realizado a un grupo de personas contagiadas, que habían tenido parejas en común, extrayendo así patrones que lo demostraban.³

Otras teorías menos científicas, llegaron a negar que el SIDA proviniese de la infección del VIH y asociaban la enfermedad con el abuso de drogas de la época, como el popper, así como la gran actividad sexual con distintas personas.

El virus ya se bautiza entonces como *Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)*.³

En este mismo año, fruto de aislar el virus del SIDA y realizar posteriores estudios, dos científicos franceses lograron desarrollar un anticuerpo que identificaba a los infectados entre los grupos de riesgo. No estuvo este descubrimiento exento de polémica, al anticiparse a estos resultados un científico estadounidense, valiéndose de la investigación inicial llevada a cabo por los franceses y haciendo observaciones por su cuenta. La

polémica se resolvería en 2008, reconociendo el descubrimiento del virus con el Premio Nobel, a los dos científicos franceses.³

La segunda mitad de la década transcurrió con el aislamiento social hacia los infectados incluso por parte de sus familiares y amigos, fundamentalmente por el miedo a contraer el virus y fruto del desconocimiento de las formas de contagio, entre otros motivos. Se dieron casos de niños infectados que no encontraban colegio al que asistir porque los padres del resto de niños se negaban a que sus hijos compartieran aula con ellos, por ese terror que transmitía la palabra VIH, por esa falsa creencia de que cualquier contacto significaría el contagio de esa terrible enfermedad.

Una de las consecuencias de concentrar la atención en la comunidad homosexual, fue la propagación sin control de la enfermedad entre heterosexuales, más en concreto en zonas desprotegidas como África, Asia o Europa Oriental¹.

III. ETIOLOGÍA DEL VIH

El SIDA está producido por el VIH, un retrovirus humano no transformante que pertenece a la familia de los lentivirus. En este grupo se incluyen el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia del simio, el virus del visna de las ovejas, el virus de la inmunodeficiencia bovina y el virus de la anemia infecciosa equina.

En pacientes con VIH, se han aislado dos formas genéticamente diferentes, pero relacionadas, del VIH, llamadas VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 es el tipo más frecuente asociado al sida de los EE.UU., Europa y África central, mientras que el VIH-2 produce una enfermedad similar

principalmente en África occidental y la India, se dispone de pruebas específicas para el VIH-2 y se realiza sistémicamente cribado de la sangre recogida para transfusión para detectar seropositividad para el VIH-1 y VIH-2.²

Dentro de la clasificación de los retrovirus el VIH se encuentra dentro de la subfamilia *Lentiviridae* como VIH-1 y VIH-2, virus formados por una nucleocápside cilíndrica de tipo D.

De forma similar a la mayoría de los retrovirus, el virión del VIH es esférico y contiene un núcleo electrondenso de forma cónica rodeado por una cubierta lipídica derivada de la membrana de la de célula anfitrión (Fig. 1).

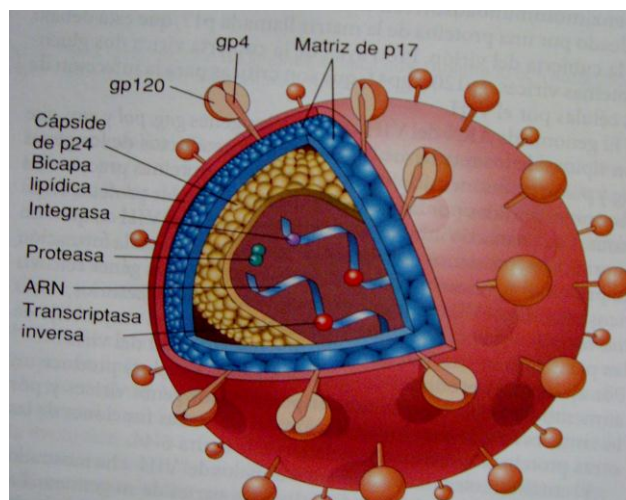


Figura 1. Estructura del virión del VIH.¹

El núcleo del virus contiene:

- 1) La principal proteína de la capsida, p24.
- 2) La proteína de la nucleocápside p7/p9.
- 3) Dos copias de ADN genómico.

4) Las tres enzimas víricas (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa).

p24 es el antígeno vírico que se detecta con más facilidad y es la diana de los anticuerpos que se utilizan para el diagnóstico de la infección por el VIH en el análisis de inmunoenzimoinmunoadsorción más utilizado. El núcleo vírico está rodeado por una proteína de la matriz llamada p17, que está debajo de la cubierta del virión. Protruyendo la cubierta vírica, dos glucoproteínas víricas, gp120 y gp41, que son críticas para la infección de las células por el VIH.^{2,3}

El genoma de ARN del VIH contiene los genes *gag*, *pol* y *env*, que son típicos de los retrovirus. Los productos de los genes *gag* y *pol* se traducen inicialmente en grandes proteínas precursoras que son escindidas por la proteasa vírica para dar las proteínas precursoras maduras. Los fármacos inhibidores de la proteasa del VIH-1, que son muy eficaces, previenen el ensamblaje vírico, inhibiendo la formación de proteínas lipídicas maduras. Además de estos tres genes retrovíricos estándar, el VIH contiene otros diversos genes accesorios, como *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vrp* y *vpu*, que regulan la síntesis y el ensamblaje de las partículas víricas infecciosas y la patogenicidad del virus.

El producto del gen *tat* (transactivador) produce un aumento de 1.000 veces la transcripción de los genes víricos y, por lo tanto, es crítico para la replicación del virus.

El análisis molecular de diferentes aislados del VIH ha mostrado una considerable variabilidad en diversas partes de su genoma. La mayoría de las variaciones está agrupada en regiones particulares de las glucoproteínas de la cubierta. Como la respuesta inmunitaria humoral contra el VIH se dirige contra su cubierta, esta variabilidad plantea problemas para el desarrollo de una vacuna contra un único antígeno. De acuerdo con el análisis genético el VIH se puede dividir en tres

subgrupos llamados M(principal o *main*), O (externo o *outlier*) y N (ni M ni O). los virus del grupo M son la forma más frecuente en todo el mundo y se subdividen en varios subtipos, que reciben el nombre de la A a la K. los diversos subtipos difieren en su distribución geográfica; por ejemplo el subtipo B es la forma más frecuente en Europa occidental y los EE.UU., mientras que el subtipo E es el tipo más frecuente en Tailandia. Actualmente el tipo C es el que está propagado con más rapidez en todo el mundo, y está presente en la India, Etiopía y el sur de África.

IV. PATOGENIA DEL VIH

Aunque el VIH puede infectar muchos tejidos, hay dos dianas principales: *el sistema inmunitario y el sistema nervioso central.*

Una inmunodeficiencia profunda que afecta principalmente a la inmunidad celular es el dato fundamental del SIDA. Esta alteración se debe a la infección y la pérdida grave de linfocitos T CD4, además de un deterioro de la función de los linfocitos T cooperadores supervivientes. Los macrófagos y las células dendríticas son también dianas de la infección por el VIH. El VIH entra a través de las mucosas y la sangre, e infecta primero a los linfocitos T, además de las células dendríticas y los macrófagos. La infección se establece en los tejidos linfáticos, en los que el virus puede permanecer latente durante periodos prolongados. La replicación activa del virus se asocia a una mayor infección de las células y a progresión hastaSIDA².

La enfermedad por VIH comienza con una infección aguda que es controlada solo parcialmente por la respuesta inmunitaria adaptativa, y progresa hasta una infección progresiva crónica de los tejidos linfáticos periféricos. El virus entra a través de los epitelios mucosos.

El ciclo vital del VIH supone la infección de las células, la integración del provirus en el genoma de la célula anfitrion, la activación de la replicación vírica la producción y la liberación del virus infeccioso.

El VIH infecta a las células utilizando la molécula CD4 como receptor y diversos receptores de quimiocinas como receptores. El requisito de CD4 para la unión explica el tropismo selectivo del virus por los linfocitos T CD4 y por otras células CD4, particularmente monocitos / macrófagos y células dendríticas. Sin embargo, la unión a CD4 no es suficiente para la infección. La proteína gp120 del VIH también se debe unir a otras moléculas de la superficie celular (correceptores) para su entrada a la célula. Receptores de quimiocinas, particularmente CCR5 y CXCR4 tienen esta función. Los aislados del VIH se pueden distinguir por su uso de estos receptores: las cepas R5 utilizan CCR5, las cepas X4 utilizan CXCR4 y algunas cepas (R5X4) tienen tropismo dual. Aproximadamente en el 90% de los casos el tipo R5 (M- trópico) del VIH es el virus dominante que se encuentra en la sangre de los pacientes con infección aguda y en las primeras fases de la evolución de la infección. Sin embargo, en la progresión de la infección se acumulan gradualmente virus T- trópicos pueden infectar a muchos linfocitos T e incluso a los precursores tímicos de los linfocitos T, y producir una mayor depleción y deterioro de los linfocitos T.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES ACTUALES EN EL TRATAMIENTO DE VIH SIDA EN MUJERES EMBARAZADAS.

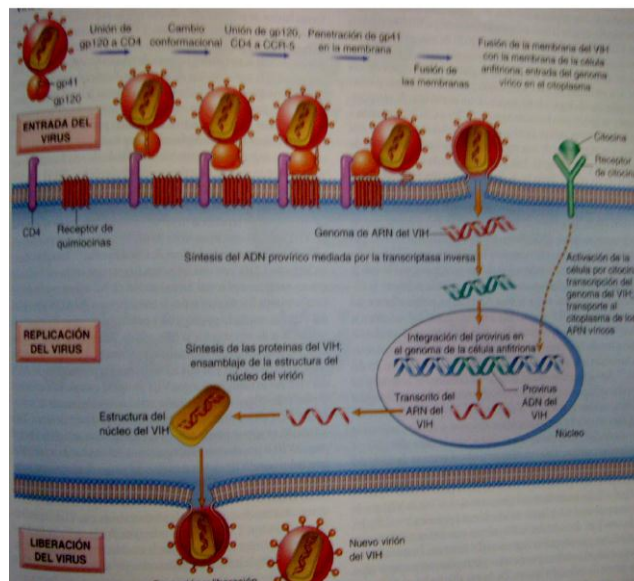


Fig. 2.¹ Ciclo vital del VIH, que muestra los pasos desde la entrada del virus hasta la producción de viriones infecciosos.²

Una vez interiorizado, el genoma de ADN del virus es sometido a transcripción inversa, lo que lleva a la síntesis de un ADN complementario (ADNc; ADN provírico) bicatenario. En los linfocitos T, el ADNc, de VIH puede permanecer en el citoplasma en una forma episódica lineal. En los linfocitos T en una división de ADNc, adopta una forma circular, entra en el núcleo y se integra en el genoma del anfitrión. Después de esta integración, el provirus puede estar en reposo durante meses o años, una forma de infección latente. De forma alternativa, el ADN provírico se puede transcribir, con la formación de partículas víricas completas que salen por gemación de la membrana celular. Esa infección productiva, cuando se asocia a una gemación vírica extensa, da lugar a la muerte de las células infectadas.

La finalización del ciclo vital del virus en células infectadas de forma latente se produce sólo después de la activación celular, y en el caso de la mayoría de los linfocitos T CD4, la activación del virus da lugar a la lisis celular.

La pérdida de linfocitos T CD4 se debe principalmente a la infección de los linfocitos y a los efectos citopáticos directos de los virus en replicación. Cada día se producen 100.000 millones de nuevas partículas víricas y de 1.000 a 2.000 millones de linfocitos T CD4 mueren cada día. Como la frecuencia de células infectadas en la circulación es muy baja, durante muchos años se sospechó que la inmunodeficiencia es desproporcionada a nivel de infección y no se puede atribuir a la muerte de las células infectadas³.

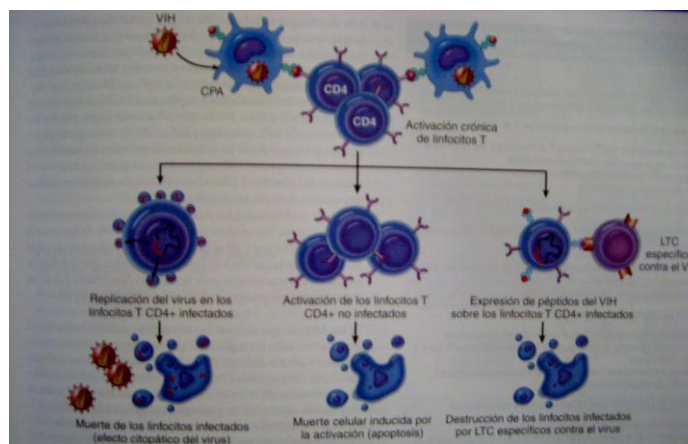


Fig 3. Mecanismos de pérdida de linfocitos T CD4 en la infección por el VIH, que muestran algunos de los mecanismos conocidos y propuestos de depleción de linfocitos T después del VIH.

V. IMPORTANCIA DE LOS LINFOCITOS CD4 EN EL DESARROLLO DEL VIH

Aunque morfológicamente los linfocitos son poco llamativos y parecen similares entre sí, realmente son heterogéneos y están especializados en cuanto a propiedades moleculares y funciones. Las principales clases de linfocitos y sus funciones en la inmunidad adaptativa se ilustran en la figura 4.

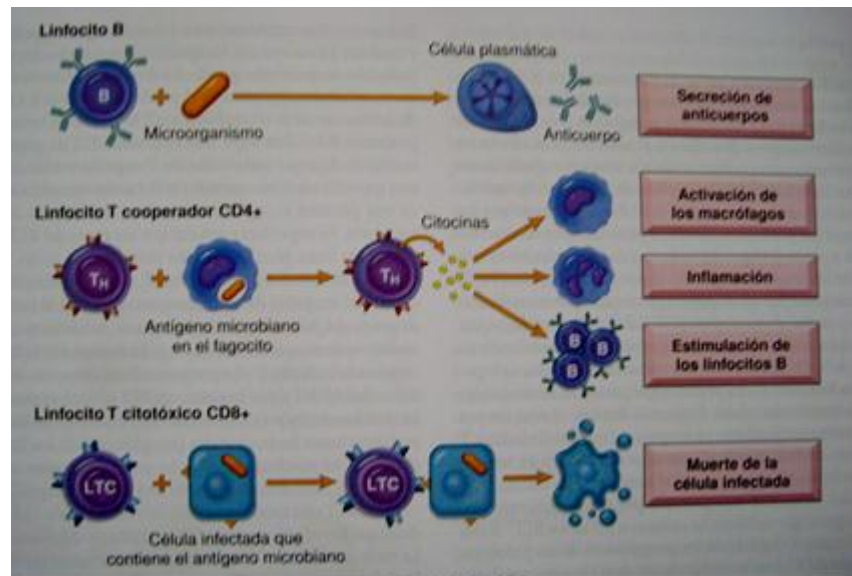


Fig 4. Principales clases de linfocitos y sus funciones en la inmunidad adaptativa.

Los linfocitos y otras células que participan en las respuestas inmunitarias no están fijos en tejidos particulares, sino que son capaces de migrar entre los tejidos linfáticos, entre las circulaciones vascular y linfática. Esta característica permite que los linfocitos migren hacia cualquier foco de infección. En los órganos linfáticos, diferentes clases de linfocitos están separadas automáticamente de tal modo que interactúan entre sí sólo cuando son estimulados para hacerlo por su contacto con antígenos y con otros estímulos. Se dice que los linfocitos maduros que no han entrado en contacto con el antígeno para el que son específicos son *vírgenes* (sin experiencia inmunitaria).^{2,3}.

Los investigadores pueden diferenciar las diversas clases de células CD4 gracias a proteínas específicas que se encuentran en la superficie de la célula. La T-4 es una célula con moléculas CD4 en su superficie. Este tipo de célula se llama “CD4 positiva” o CD4+.

El VIH infecta las células CD4. El código genético del virus se incorpora en las células. Cuando las células CD4 se multiplican para combatir infecciones, hacen más copias del VIH.

Cuando alguien ha estado infectado con el VIH pero no ha empezado el tratamiento, el número de células CD4 disminuye. Este es un signo de que el sistema inmune se ha debilitado. Cuanto más bajo sea el recuento de células CD4, más posibilidades hay que la persona sea infectada.

El recuento de células CD4 es una medida clave para determinar la salud del sistema inmune. Cuanto más daño haya hecho el VIH, más bajo será el recuento. De acuerdo con el Centro para el Control de Enfermedades (CDC), se considera con SIDA a cualquier persona que tenga menos de 200 células CD4 o un porcentaje de CD4 menor al 14%⁴.

El recuento de células CD4 se usa junto con la carga viral, para estimar cuánto tiempo alguien se mantendrá saludable.

El recuento de células CD4 también se usa para determinar cuándo iniciar tratamiento con medicamentos.

Existen millones de familias diferentes de células CD4. Cada familia está diseñada para combatir a un tipo específico de germen.

Cuando el VIH disminuye el número de células CD4, algunas de esas familias pueden desaparecer y perder la capacidad de combatir algunos de los gérmenes para los que dichas familias estaban diseñadas. Por tal motivo se desarrollan enfermedades oportunistas.

VI. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección se pueden dividir en varias fases:

1) Síndrome retrovirico agudo:

La infección aguda (temprana) se caracteriza por la infección de los linfocitos T CD4 de memoria (que expresan CCR5) en los tejidos linfáticos mucosos y la muerte de muchos linfocitos infectados. Como los tejidos mucosos son el principal reservorio de linfocitos T del cuerpo, y un importante lugar de residencia de los linfocitos T de memoria, ésta pérdida local da lugar a una considerable depleción de linfocitos. Se pueden detectar pocas células infectadas en la sangre y en otros tejidos.^{1,2}

A la infección mucosa le sigue la diseminación del virus y la aparición de respuestas inmunitarias del anfitrión. Las células dendríticas de los epitelios en los lugares de entrada captan el virus y después migran hacia los ganglios linfáticos. Cuando están en los tejidos linfáticos, las células dendríticas pueden transmitir el VIH a los linfocitos T CD4 mediante contacto intercelular directo. Pocos días después de la primera exposición al VIH, se puede detectar la replicación del virus en los ganglios linfáticos.

2) Fase crónica media

En la que la mayoría de los pacientes está asintomática: los ganglios linfáticos y el bazo son focos de replicación continua del VIH y la destrucción celular. Durante este periodo de la enfermedad, hay pocas manifestaciones clínicas, o ninguna, de la infección por el VIH, por lo tanto este periodo es llamado de latencia clínico.

3) SIDA clínico:

Se caracteriza por la desorganización de las defensas del anfitrión, aumento importante de la viremia plasmática, enfermedad clínica grave y potencialmente mortal. Típicamente el paciente consulta con fiebre prolongada (≥ 1 mes), astenia, pérdida de peso y diarrea. Después de un periodo variable, aparecen infecciones oportunistas graves, neoplasias secundarias o enfermedad neurológica clínica y se dice que el paciente ya presenta SIDA.

El Centro para el Control de las enfermedades (CDC) en Atlanta, establece los grados de inmunodepresión relacionados con el conteo de CD4⁺ y la carga viral del paciente, asimismo establecen las enfermedades con categoría clínica².

Las infecciones oportunistas son responsables de la mayoría de las muertes en pacientes con VIH no tratados. Muchas de estas infecciones representan la reactivación de infecciones latentes, que normalmente se mantienen controladas por un sistema inmunitario robusto, pero que no se erradican por completo, porque los microorganismos infecciosos han evolucionado hasta coexistir con sus anfitriones.^{1,2}

Los padecimientos empleados como indicadores de diagnóstico de VIH/SIDA se enlistan a continuación:

Infección VIH asintomático	{ Linfadenopatía generalizada persistente (LGP), nódulos por dos o más lugares, extrainguinales, por lo de 1cm. De diámetro durante 3 meses o más. Enfermedad aguda primaria por VIH.
----------------------------------	---

Condiciones
sintomáticas

Son atribuibles a la infección por VIH o a un defecto de la inmunidad celular o tienen una evolución clínica o manejo específico por estar complicados por VIH.

Los ejemplos incluyen pero no se limitan a:

Angiomatosis bacilar.

Candidiasis vulvovaginal persistente (más de 1 mes) y mala respuesta al tratamiento.

Candidiasis orofaríngea.

Displasia cervical severa o carcinoma in situ.

Fiebre (38.5) o diarrea durante más de 1 mes.

Leucoplasia vellosa.

Herpes zoster (2 episodios en más de 1 dermatoma).

Purpura trombocitopenica idiopática.

Neuropatía periférica.

Enfermedad pélvica inflamatoria (si está complicada con abscesos tubo- ováricos).

Otras

Condiciones

Candidiasis esofágica, traqueal y bronqueal.

Coccidioidomicosis extrapulmonar.

Criptosporidiosis intestinal crónico (durante más de 1 mes).

Retinitis por citomegalovirus (CMV) o cualquier otra infección que no sea hígado, bazo ni ganglios linfáticos.

Encefalopatía por VIH.

Herpes simple con úlceras mucocutáneas durante más de 1 mes, bronquios o neumonía.

Histoplasmosis diseminada extrapulmonar.

Isosporidiosis crónica durante más de 1 mes.

Sarcoma de Kaposi.

Linfoma de Burkitt, linfoma inmunoblástico y linfoma primario del cerebro.

M. avium o M. kansasii extrapulmonar o pulmonar.

Micobacterias y otras especies diseminadas o extrapulmonares.

VII. DIAGNÓSTICO DEL VIH

Se basa en la sospecha de la infección con el conocimiento de factores de riesgo y la presentación clínica⁵.

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH sólo puede establecerse por métodos de laboratorio, ya que en ningún caso las manifestaciones clínicas son lo suficientemente específicas. Los métodos directos detectan al propio virus o alguno de sus componentes, como proteínas o ácidos nucleicos, mientras que los indirectos reconocen los anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunitario como respuesta a la infección vírica.

La detección por métodos directos o indirectos del VIH ha permitido no solo reconocer a las personas infectadas y establecer medidas preventivas adecuadas, sino que además constituye una ayuda esencial en el seguimiento de los pacientes para conocer el pronóstico de la enfermedad y la eficacia del tratamiento utilizado.^{4,5,6}

Tipos de Pruebas:

La demostración del antiVIH puede realizarse por los siguientes métodos:

- **ELISA (E**nzyme-Linked Immunosorbent Assay)
- **IFA (I**mmunofluorescent Assay)
- **Western Blot**

La prueba de ELISA es la primera que se hace porque resulta barata, sencilla y da resultados confiables. Si la prueba de ELISA sale negativa, no se hacen más pruebas. Cuando sale positiva, es preciso practicar la IFA o la Western Blot para confirmar los resultados. A continuación se presenta un algoritmo diagnóstico (figura 6) que presenta la prueba de ELISA y sus resultados:

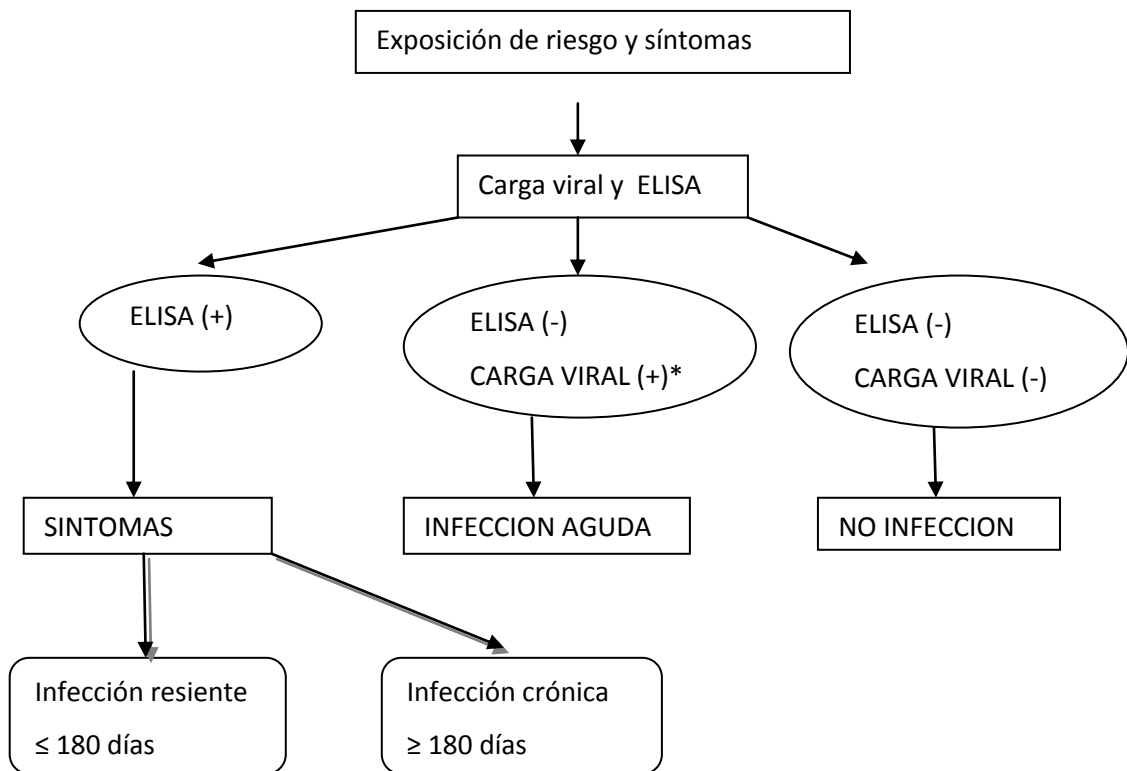


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la infección aguda, la infección reciente y la infección crónica por el VIH. ELISA: análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas. Fuente: Enfermedades Infecciosas, Inmunología y Microbiología. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. España⁵.

Los diferentes tipos de ELISA son:

• Anticuerpos marcados:

- ELISA Directo
- ELISA Indirecto
- ELISA sándwich
 - Doble (DAS) (Double Antibody Sandwich).
 - Heterólogo (HADAS)

• Antígeno marcado

- ELISA competitivo

Procedimiento para la toma de muestras: Se toma una pequeña muestra de sangre. La sangre se analiza para medir las cantidades de varios tipos de células. Las CD4 no son contadas directamente. Se hace un cálculo basándose en el número total de glóbulos blancos y la proporción de células CD4. Por eso, el recuento de CD4 no es exacto.⁶

Las pautas de tratamiento actual sugieren que se vigile el conteo de CD4 cada 3 a 6 meses cuando se empieza la terapia antirretroviral (TAR).

En cuanto el tratamiento ha incrementado los conteos CD4 en niveles altos, la prueba debe hacerse cada 6 a 12 meses.

El valor de las células CD4 puede cambiar. Los resultados de los análisis pueden variar de acuerdo a la hora del día, cansancio o estrés que una persona tenga.

Las infecciones pueden tener gran impacto en el recuento de células CD4. Cuando su cuerpo combate infecciones, el número de glóbulos blancos (linfocitos) aumenta. El recuento de CD4 también aumenta. Las vacunas pueden causar el mismo efecto. Es conveniente esperar para hacerse la prueba de CD4 unas dos semanas después de que se haya recuperado de una infección o de que haya recibido una vacuna.

Prueba de Western Blot

Detecta anticuerpos contra proteínas específicas del VIH-1 y VIH-2 requieren la presencia de al menos dos de cuatro bandas (incluyen gp160, gp120, gp41, gp24). Los resultados con una sola banda con o sin anticuerpos contra bandas adicionales se consideran indeterminados y requieren para ser positivos un estudio posterior con el mismo criterio. Es el método de confirmación estándar de la serología de VIH y durante la fase aguda suele ser negativo o indeterminado. A partir de las 4-8 semanas de la infección es positivo y durante las semanas posteriores se

añadirán bandas adicionales. La banda gp31 suele aparecer a las 8-12 semanas y su ausencia hace sospechar una infección reciente.⁵

Prueba de Inmunofluorescencia (IFA)

La técnica de IFA, debido a su subjetividad y complejidad técnica, no se considera adecuada para el uso rutinario como método confirmatorio

Ventajas y desventajas de la realización de pruebas para el SIDA

La decisión de tomar la prueba es una opción muy personal. No podemos tomar esa decisión en lugar de nadie. Solamente podemos aconsejar a las personas sobre los efectos que la prueba puede tener en sus vidas.

Ventajas:

- Las personas que saben que tienen el virus pueden comenzar a recibir tratamiento médico temprano y monitorear el estado de su sistema inmunológico.
- Los resultados pueden ayudar a una persona a evitar comportamientos de alto riesgo.
- La prueba ayuda al compromiso de mantener buenos hábitos de salud.
- Las personas que resultan ser negativas se sienten menos ansiosas.
- Las personas que desean un hijo pueden buscarlo sin el temor de la infección.

Desventajas:

- Las personas que resultan ser positivas pueden deprimirse y tener mucha ansiedad.
- Cuando la prueba no es anónima o totalmente confidencial, existe el riesgo de perder el trabajo o el seguro médico.

Interpretación de los resultados

Periodo De Ventana

"El periodo de ventana" o periodo de espera es el tiempo que una persona infectada tarda en desarrollar los anticuerpos al virus. Para el 97% aproximadamente de las personas infectadas, el periodo de ventana es de 3 meses. Después de 6 meses casi todas las personas que tengan el virus habrán desarrollado anticuerpos al mismo. Un resultado negativo 6 meses después del último riesgo es suficiente para descartar la posibilidad de infección. Algunas personas han oído que los anticuerpos son detectables antes de tres meses. Es cierto que la mitad de las personas infectadas tienen anticuerpos detectables tres semanas después de la infección, pero se estableció un periodo de espera de tres meses para que los resultados fueran confiables para casi todo el mundo.

El período de ventana con las últimas pruebas ELISA de cuarta generación varía de 10 a 14 días. Este periodo puede prolongarse máximo por 6 meses.^{4,5,6}

Interpretación de los resultados

Un resultado **positivo** significa:

- Que la persona es VIH-positiva.
- Que es portadora del virus y debe tomar precauciones para no transmitirle el virus a alguien más.

Un resultado **positivo NO** significa:

- Que la persona tenga el SIDA.
- Que necesariamente vaya a desarrollar el SIDA.
- Que sea inmune al SIDA por tener los anticuerpos.

Un resultado **negativo** significa:

- Que no se encontraron anticuerpos al VIH en la muestra de sangre.

Un resultado **negativo NO** significa:

- Que la persona no tenga el VIH
- Que la persona sea inmune al VIH o SIDA.
- Que tenga resistencia a la infección.
- Que nunca vaya a desarrollar el SIDA.

Un resultado "**indeterminado**" de la prueba Western Blot (poco común) significa:

- Que todo el procedimiento de prueba debe repetirse con otra muestra de sangre, normalmente varias semanas más tarde.

VIII. VIH Y EMBARAZO

El mecanismo de transmisión perinatal del VIH fue el primero en conocerse desde el inicio de la difusión de la enfermedad. En los estudios de Lapointe (1985) y de Jovaisas (1985) se llega a demostrar la presencia del VIH en tejido fetal, el primero en un prematuro de 28 semanas cuya madre falleció por SIDA terminal a las dos horas del parto y el segundo en un feto de 20 semanas nacido de madre seropositiva. Posteriormente, Sprecher en 1986 aisló el virus en líquido amniótico y en el timo de un feto de 16 semanas⁷.

Otros hechos que abogarían por la posible transmisión transplacentaria serían la presencia del virus en sangre periférica en la primera semana de vida en recién nacidos infectados y la rápida progresión de la enfermedad

en algunos niños, lo que demostraría que la infección se ha adquirido en etapas recientes de la gestación.

Tras estas evidencias, todos los autores aceptaron la vía transplacentaria de transmisión, creyendo que se produce entre las semanas 15 y 20 de gestación (Jovaisas, 1985; Sprecher, 1986), aunque en algunos casos el virus había sido aislado con anterioridad, por ejemplo, en vellosidad corial en la 8ª semana de amenorrea (Lewis, 1990). El virus también ha sido aislado a partir de cultivos placentarios (Hill, 1987)⁷.

La transmisión transplacentaria puede producirse de tres formas distintas: Por transferencia del virus libre en casos con antígenos maternos positivos.

Por el paso de linfocitos o macrófagos portadores del provirus en su material genético de la madre al feto (Shafer, 1988)⁷ y

Por una infección primaria de la placenta con posterior transmisión fetal, estando involucradas las llamadas células de Hofbauer (macrófagos placentarios) debido a su elevada concentración en placenta y por poseer receptores CD4 en su membrana (Shafer, 1988)⁷.

Durante casi tres décadas, el VIH y el SIDA han tenido efectos devastadores en innumerables vidas y familias, ocasionando muertes prematuras, enormes cargas médicas, financieras y sociales. Aunque las necesidades de la infancia siempre se han tenido en cuenta en la lucha contra el VIH, hasta cierto punto han quedado aisladas a segundo término por la magnitud de la epidemia entre la población adulta. Sin embargo, gracias a las nuevas evidencias y a la rápida adopción de medidas, la historia del SIDA y la infancia se está reescribiendo⁸.

En la actualidad, los niños y niñas constituyen el eje de las estrategias y las acciones destinadas a prevenir para hacer frente a las consecuencias de la epidemia. Según algunas estimaciones, todos los días nacen más

de 1.000 bebés con el VIH, y muchos mueren antes de cumplir dos años si no reciben medicamentos^{1.8}. Un alto número de madres siguen perdiendo la vida. Los adolescentes siguen infectándose con el VIH, porque carecen de los conocimientos necesarios para protegerse, o bien porque no tienen acceso a los servicios de prevención, y los que se infectaron al nacer luchan por conciliar su incipiente adultez con su condición de portadores del virus.

Al igual que otros agentes infecciosos, el VIH puede transmitirse al feto intraútero a través de la placenta, por colonización fetal en el momento del parto y a través de la leche materna.

A Toda mujer embarazada debe realizársele una prueba de ELISA para VIH en el primer trimestre, en caso de ser negativa repetir la prueba en el tercer trimestre⁹.

Son innumerables las razones que explican el por qué la mujer es más susceptible a la infección por VIH que el hombre, por lo que el personal de salud debe ser consciente de dichos factores para obtener una buena relación médico-paciente.

Dentro de estos se deben conocer:

- La transmisión sexual del virus es mayor del hombre a la mujer que viceversa, presentando mayor riesgo aquellas mujeres que presenten una mucosa vaginal adelgazada o desprovista de mecanismos fisiológicos de defensas (púberes, postmenopáusicos).
- Vaginosis asintomática de transmisión sexual, las que frecuentemente no son diagnosticadas alterando la integridad de la mucosa vaginal.
- Dependencia al hombre económica, social y emocionalmente, lo que le dificulta el rechazo a tipos de relaciones sexuales de alto riesgo.
- Pautas culturales que alientan la promiscuidad en el varón, lo que aumenta el riesgo de contagio en las monógamas.

– Falta de fácil acceso a métodos preventivos controlados por la mujer (preservativos femeninos)^{9,10}.

Estudios epidemiológicos sugieren que las tasas de embarazos en mujeres seropositivas que no han presentado SIDA son comparables con aquellas no infectadas, mientras que las que desarrollaron la enfermedad la probabilidad de embarazarse es menor.

La mayoría de las mujeres descubren su portación o enfermedad durante el embarazo o posterior al parto, diagnosticando la infección en su descendencia.

Afortunadamente, la gestación no parece alterar la evolución o la historia natural de la infección por VIH, ya que se ha descrito un descenso del recuento de células CD4 durante el embarazo, estas vuelven a su línea basal después del parto. En ausencia de complicaciones, tales como drogadicción o enfermedades crónicas, la incidencia de patología obstétrica no aumenta permaneciendo el aborto espontáneo, restricción del crecimiento intrauterino, parto de pretérmino y muerte fetal dentro de prevalencias esperables. Sin embargo, en gestantes con un compromiso significativo del sistema inmunitario ($CD4 < 300/dl$) el riesgo de las complicaciones infecciosas se incrementan.

El manejo clínico de una gestante seropositiva se debe basar en una evaluación minuciosa de su estado de salud inicial, realizándose un examen físico completo, dando especial atención a aquellos signos que nos orienten a patología infecciosa oportunista y evaluando su estado inmunitario actual.

Dentro de los exámenes de laboratorio que rutinariamente deben realizarse destacan:

Parámetros infecciosos:

- Serología rubéola.
- Urocultivo.
- Antígeno de superficie de virus hepatitis B.
- RPR (Reagina Plasmática Rápida) o VDRL (Venereal Disease Research Laboratories) para detectar sífilis.
- Serología para hepatitis C.
- PPD (Derivado Proteico Purificado) para tuberculosis.
- Serología para Toxoplasma gondii.
- Serología para citomegalovirus.
- Cultivo para gonococco, Chlamydia, Micoplasma y Ureaplasma.

Parámetros inmunológicos:

- Recuento de CD4
- Evaluación de carga viral (CVP).¹⁰

Todas las evaluaciones de diagnóstico prenatal pueden realizarse sin contraindicación, salvo aquellas técnicas invasivas que signifiquen un riesgo adicional al feto de ser infectado (biopsia de vellosidad corial, amniocentesis, cordocentesis).

El suministro de tratamiento antirretroviral en las pacientes embarazadas es una emergencia y debe ser iniciado tan pronto se tenga el diagnóstico.

Las drogas antirretrovirales en la embarazada infectada con VIH no diferirán de la no embarazada.

IX. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNO-FETAL

Desde que los primeros ensayos clínicos demostraron la eficacia de los medicamentos antirretrovirales en la reducción de la transmisión materno-infantil del VIH, las pruebas científicas y programas se han incrementado considerablemente. Sobre la base de esta evidencia, se han logrado notables avances en la prestación de servicios de prevención, atención y tratamiento del VIH a las mujeres y los niños en países de bajos y medianos ingresos.

En 2010, la OMS revisó las directrices sobre prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo, así como alimentación infantil, y terapia con antirretrovirales, e hizo un decreto para administrar regímenes antirretrovirales altamente eficaces para prevenir el contagio materno-infantil e incluyendo terapia para las madres gestantes que la necesitan para preservar su salud y, por primera vez, profilaxis a la madre o al bebé durante la etapa de amamantamiento, en los lugares donde la lactancia materna es la opción más segura. Los lineamientos revisados permitirán mejorar sustancialmente las tasas de supervivencia, la salud de las madres y los bebés, así mismo reducir de manera significativa los nuevos casos de infección por el VIH entre los lactantes.¹¹

La transmisión maternofetal es la causa de prácticamente todos los casos de infección por VIH en niños. La tasa de transmisión vertical ha variado en diferentes estudios entre 13-48%, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos, dado que, aunque la mayor parte de la transmisión ocurre al final del embarazo y durante el parto, la lactancia materna es también una forma de transmisión muy efectiva, causando el 40% de los casos de transmisión vertical en países subdesarrollados.

Además, en el mundo desarrollado, el éxito del tratamiento antirretroviral de alta eficacia y las noticias difundidas por los medios de comunicación sobre la disminución de la transmisión vertical han reavivado el interés por la procreación tanto en parejas en que ambos miembros están infectados por el VIH como en parejas discordantes.

Aunque varios factores (maternos, virales, placentarios, obstétricos, lactancia, fetales, neonatales, etc.) pueden influir en el riesgo de transmisión vertical, la carga viral plasmática de la madre durante el embarazo y en el momento del parto es el factor predictor fundamental de transmisión. Existe una clara correlación entre nivel de carga viral plasmática materna y riesgo de transmisión. Sin embargo, no existe un nivel de la carga viral plasmática por encima del cual la transmisión sea del 100%. También es importante insistir en el hecho de que no hay un dintel de carga viral plasmática por debajo del cual se garantice ausencia de transmisión (se ha descrito una tasa de transmisión de 0,96% en mujeres con carga viral plasmática < 1000 copias/mL tratadas con antirretrovirales, y de 9,8% de mujeres no tratadas con carga viral plasmática inferior a 1000 copias/mL, lo cual demuestra la importancia del tratamiento antirretroviral de alta eficacia incluso en madres con carga viral plasmática baja).^{10,11,12.}

Para una correcta prevención de la transmisión vertical de la infección por VIH es imprescindible el conocimiento de la situación de infectada por parte de la mujer embarazada. Por ello es obligado ofrecer a toda embarazada, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos, la realización de la serología frente al VIH. Este primer paso es básico para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical. Teniendo en cuenta los conceptos anteriores, las estrategias que se han perfilado como más importantes en los últimos años, además de evitar la lactancia, han sido el tratamiento antirretroviral de alta eficacia y la cesárea programada, que van a ser las piedras angulares para intentar disminuir la transmisión vertical.

Se recomienda un examen de detección del VIH antes de cualquier embarazo cuando existan antecedentes de prácticas de riesgo de cualquiera de los dos integrantes de la pareja.

En la mujer con el VIH o compañera de un hombre con el VIH, la contracepción y el uso del preservativo son recomendables de manera general.

Si el hombre o la mujer tiene el VIH, no se aconseja la procreación, para evitar el riesgo de infección al futuro bebé, o reinfección de la mujer.

En el caso de que una mujer con el VIH haya podido llegar al término de su embarazo, la recomendación sobre la lactancia deberá ser de acuerdo a su situación específica ya que puede transmitir el virus a través de la leche.^{11,12}

X. COMPLICACIONES POR VIH DURANTE EL EMBARAZO

Cada año aproximadamente 6.000 mujeres con VIH dan a luz. Muchas no saben que tienen el virus. Una mujer infectada puede pasar el virus a su bebé durante el embarazo, nacimiento o la lactancia. Los medicamentos pueden reducir el riesgo dramáticamente de que la mujer le transmita el virus a su bebé al momento de nacer.

Estado clínico materno

El estado clínico de la madre y la duración de la enfermedad pueden influenciar la tasa de transmisión. Éste se evalúa por las manifestaciones clínicas y por el recuento de linfocitos. Los estudios sobre niveles de linfocitos CD4 y CD8 positivos y riesgo de transmisión vertical fueron contradictorios (Goedert, 1989; Ryder, 1989) se asoció con un aumento de la infección neonatal. Se encontró una asociación entre el recuento de

linfocitos CD4 positivos inferior a 700/mm³ y el aumento de la tasa de transmisión vertical.^{7,10}

Este aspecto tenía gran interés en las pacientes que consultaban al inicio del embarazo, ya que si se detectaba un valor de CD4 inferior a 700, el riesgo de transmisión era aproximadamente el doble con respecto a las pacientes con normalidad inmunológica. Otra cifra de CD4 relacionada con una mayor transmisión fue aquella por debajo del 29% de CD4. La paciente afectada de alguna enfermedad de las llamadas oportunistas, tienen un mayor riesgo de transmisión perinatal, al igual que aquellas en las que la primoinfección se produce durante el embarazo, ya que es en este momento de la infección donde la viremia es alta, aumentando el riesgo de transmisión vertical⁹.

Enfermedades de transmisión sexual

La presencia de enfermedades de transmisión sexual en aquellas pacientes seropositivas provoca un aumento de la carga viral a nivel genital, aumentando también la plasmática, por lo que aumenta la posibilidad de transmisión perinatal. Distintos autores han descrito un aumento en la tasa de transmisión vertical en pacientes afectadas de Sífilis, vaginosis bacteriana y malaria a nivel placentario, así como en pacientes con un elevado grado de células inflamatorias a nivel del tracto genital.^{7,10}

Déficit de vitamina A

Uno de los factores de transmisión de los que más se ha hablado en los últimos años es el déficit severo de vitamina A. La vitamina A es esencial para el mantenimiento de la integridad de la superficie de las mucosas, para modular la respuesta normal de los anticuerpos, la función y crecimiento de las células T y B. El aumento del riesgo de transmisión

podría ser debido a una alteración de la inmunidad de las mucosas que provocaría alteraciones tanto en el ámbito genital como en la superficie placentaria. Otro posible mecanismo sería el relacionado con un desarrollo defectuoso del sistema inmunológico fetal, aumentando la susceptibilidad de éste a la infección.^{7,10}

Inmadurez fetal

Los niños nacidos antes de la 38ª semana son susceptibles a baja concentración de anticuerpos maternos transferidos al feto. Una mayor tasa de infección neonatal podía deberse también a que el neonato prematuro era más sensible a la infección por su baja inmunocompetencia. Por otra parte, existe un aumento de la tasa de inmadurez en aquellas pacientes con una disminución de la cifra de linfocitos CD4 positivos o por la frecuente existencia en ellas de flora vaginal patógena capaz de desencadenar el parto prematuro. La ruptura prolongada de membranas es el factor con mayor importancia.^{7,10}

Maniobras intraparto

La utilización de electrodos internos de frecuencia cardiaca fetal y la realización de microtoma de calota, para el estudio de equilibrio ácido-base, están relacionados con un mayor riesgo de transmisión, por lo que no se recomienda su práctica.^{7,10}

Tiempo de amniorrexis

Uno de los factores de riesgo reconocido y aceptado en la actualidad, es la duración del segundo estadio del parto y el tiempo desde la ruptura de las membranas hasta la expulsión. Es un factor determinante en la transmisión perinatal y podría explicar la asociación de la transmisión con la vía de parto. Cuando la duración de la ruptura de membranas era superior a 4 horas la tasa de transmisión vertical aumenta, mientras que cuando era inferior o igual a las 4 horas, la tasa disminuye por el tiempo

de contacto del feto y los líquidos presentes en la ruptura de membranas.^{7,10}

Tipo de parto

La vía de parto, es decir vía vaginal o vía cesárea, es otro de los factores de riesgo más debatidos en los últimos años. En 1987, Mok no encontró asociación entre la vía del parto y la tasa de transmisión vertical (Mok, 1987). Posteriormente, otros autores corroboraron sus hallazgos (Blanche, 1989; Goedert, 1991). En el Estudio Colaborativo Europeo de 1992 se empezó a apreciar un cierto efecto protector de la cesárea frente al parto vaginal, en cuanto a la transmisión vertical, aunque las diferencias no fueron significativas (ECS, 1992). Este efecto protector se producía en aquellas cesáreas realizadas de forma programada o electiva, es decir, antes del inicio de los diferentes mecanismos del parto (dinámica uterina, amniorrexis...).^{7,10,11}

En los estudios realizados hasta ese momento, no se diferenciaba la realización de una cesárea urgente de una electiva, factor muy importante, pues las diferencias son muy obvias, dado que en el caso de la cesárea urgente, realizada durante el curso de parto, ya han podido intervenir multitud de factores que pueden favorecer la transmisión vertical, como son la duración del tiempo de amniorrexis, la dinámica uterina, etc.

La práctica de la cesárea electiva en los casos de infección materna era asimismo controvertida porque, aunque empíricamente podía prevenir la transmisión de la enfermedad (Newell, 1990), debemos tener en cuenta que durante la intervención también se produce contacto del neonato con la sangre y las secreciones maternas. Era necesario objetivar el potencial efecto protector de la cesárea electiva frente al parto vaginal.^{7,10}

Para ello se llevó a cabo un estudio aleatorio que constaba, en su fase final, de 1500 gestantes seropositivas a las que se dividió entre parto vaginal y cesárea electiva, para poder llegar a una conclusión definitiva (MOD Trial “Mode Of Delivery Trial”). Tras la finalización de este estudio se llegó a la conclusión de que se produce una reducción de la tasa de transmisión en aquellas pacientes en las que la gestación se finaliza mediante cesárea electiva (ECS, 1999).⁷

En el caso de la cesárea urgente, realizada durante el curso de parto, ya han podido intervenir multitud de factores que pueden favorecer la transmisión vertical, como son la duración del tiempo de amniorrexis, la dinámica uterina, etc.; esto sucede por el contacto del neonato con la sangre y las secreciones maternas⁷.

XI. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN EL EMBARAZO

¿Qué son los antirretrovirales?

Son medicamentos empleados para dificultar la replicación de los retrovirus, de máxima utilidad en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana causante del SIDA.

Antes de la utilización de los fármacos antirretrovirales durante la gestación, el obstetra estaba limitado a la observación de lo que acontecía durante la gestación de la paciente seropositiva. Sólo se podía prevenir la aparición de determinadas enfermedades oportunistas, mediante la utilización de fármacos como la Pentamidina, para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis Carinii*, basándonos en la cifra de linfocitos CD4, y evitar algunos de los factores de transmisión conocidos hasta ese momento.

Desde la publicación en 1994, por Connor et al. Del tratamiento con Zidovudina (ZDV), durante el embarazo, parto y posteriormente al recién nacido, el panorama cambió substancialmente (ACTG 076) (Connor, 1994). Podíamos intervenir de una forma más activa, haciendo más para evitar no sólo la aparición de estas enfermedades, si no disminuir la transmisión vertical. En 1994 se publican las recomendaciones, por parte del CDC, sobre el uso de Zidovudina a partir de las 14 semanas de gestación (Public- Health-Service, 1994).^{7,11}

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEÓSIDOS

Primera elección:

- Zidovudina y Lamivudina.

Alternativa:

- Didanosina, Emtricitabina,
- Stavudina, Abacavir.

No indicar:

- Combinación de Didanosina más Estavudina, por peligro de acidosis láctica.

Incluir Zidovudina endovenosa en la culminación del embarazo y en suspensión en el recién nacido (ACTG 076).

INHIBIDORES DE PROTEASA (IP):

Primera elección:

- Nelfinavir: 1250 mgs cada 12 hrs (5 tabletas de 250 mgs de Saquinavir cada 12 hrs)

- Saquinavir/Ritonavir: 1000/100 mgs cada 12 hrs. (2 tabletas de 500 mgs de

Saquinavir más 100 mgs de Ritonavir cada 12 hrs).

Alternativas:

- Lopinavir/Ritonavir (4 cápsulas cada 12 horas)

- Indinavir.

NO NUCLEÓSIDOS:

- Nevirapina

Es el único no nucleósido recomendado, no indicar en mujeres con niveles de linfocitos CD4 mayor de 250, por rash y riesgo de toxicidad hepática incrementado.

Si la paciente viene recibiendo drogas antiretrovirales y tiene incluido Efavirenz en el esquema, este debe ser sustituido por otra droga, debido a los potenciales efectos teratogénicos de la droga.

OTRAS CONSIDERACIONES

Monoterapia y/o biterapia con antirretrovirales en la embarazada se asocian con desarrollo de resistencia por lo cual deben evitarse estos esquemas.

ESQUEMAS RECOMENDADOS

- **Primera Elección:** Zidovudina + Estaduvina + Nelfinavir.
- **Segunda Elección:** Zidovudina + Estaduvina + Saquinavir /Ritonavir
- **Sospecha de Resistencia:** incluir en el esquema el IP: Lopinavir/Ritonavir.
- **No recomendado:** Nevirapina por los riesgos elevados de toxicidad hepática, especialmente en embarazadas con un conteo de CD4 mayores de 250 cel/mm³, en estos casos, si se decide utilizar considerar riesgo/beneficio. En dosis única se asocia con elevado porcentaje de resistencia, tanto en la madre como en el recién nacido, pudiendo comprometer la elección del tratamiento futuro de la mujer embarazada.

XII. MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIRRETROVIRALES

Para replicarse, el virus de inmunodeficiencia humana requiere de la presencia de 2 proteínas virales: la transcriptasa inversa y la proteasa. La transcriptasa es la encargada de convertir la información genética del virus en ADN en la célula infectada (transcripción inversa). La proteasa, una enzima codificada, es la responsable del ensamblaje de las

poliproteínas necesarias para la maduración y replicación de los viriones infecciosos (ensamblaje). Los dos grupos principales de antirretrovirales están basados en inhibir la acción de las enzimas transcriptasa inversa y proteasa. Los nucleósidos análogos, también llamados inhibidores de la transcriptasa inversa, inhiben la enzima mediante la competencia con los trifosfatos nucleósidos naturales por unirse a esta, evitando así la transcripción inversa. Los nucleósidos no análogos también inhiben la transcriptasa inversa, pero lo hacen indirectamente, uniéndose a la enzima por un sitio lejano del lugar de unión. Los inhibidores de la proteasa (IP) poseen una estructura química que imita el substrato proteico endógeno. Por tanto, los inhibidores de la proteasa pueden bloquear el proceso de postraslación de la proteína del VIH, lo que conduce a la producción de partículas virales inmaduras, no infecciosas. Los inhibidores de la proteasa se encuentran entre los agentes antirretrovirales más potentes, debido a su habilidad de romper el ciclo de replicación y de prevenir que el VIH infecte otras células. Estos agentes son activos contra las células afectadas tanto de forma aguda como crónica. Sin embargo, para mantener su eficacia y prevenir la aparición de resistencia se requiere la constante exposición al medicamento en altas concentraciones en plasma.

El mecanismo por el cual la Zidovudina reduce la transmisión vertical no ha sido totalmente definido. El efecto de la Zidovudina sobre la carga viral no es el principal responsable de la eficacia en la disminución de la transmisión vertical del VIH. El paso transplacentario del fármaco parece ser crucial para la prevención de la transmisión. En estudios de perfusión placentaria se ha observado cómo la Zidovudina sufre un proceso de fosforilización dentro de la placenta, metabolizándose a trifosfato activo (Garland, 1998; Patterson, 1997), que puede ser el responsable de la protección contra la exposición intraútero. Este proceso es único para la Zidovudina, pues no ha sido observado en ninguno de los otros fármacos utilizados con este fin.⁷

La introducción de los inhibidores de la proteasas marcó otro hito en la historia del tratamiento del paciente infectado por el VIH, y su asociación con los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, puso en marcha lo que a partir de entonces se llamaría “HAART” (Highly Active Antirretroviral Therapy) o terapia antirretroviral de alta eficacia.^{7,11,13}

El tratamiento consta de dos mecanismos diferentes, uno con antirretrovirales y el otro con medicamentos profilácticos. El específico para VIH es con medicamentos combinados, y el momento idóneo para iniciarlo es antes de que existan síntomas o de que exista una cuenta de CD4⁺ menor a 500 células. El cuadro 1 especifica las opciones de tratamiento:

Cuenta de CD4	Carga viral	Terapia inicial	Terapia posterior si existe progresión
500 – 350	Menor a 10 ⁵ (10,000 copias)	Un nucleósido (ddl)	Dos nucleósidos
350 – 200	Con promedio de 10 ⁵	Dos nucleósidos (AZT+ddl o AZT + 3TC)	Dos nucleósidos + IP
Menor de 200	Mayor a 10 ⁵ (100 000)	Dos nucleósidos + inhibidor de proteasa (IP)	Un nucleósido + un inhibidor de TR no nucleósido + IP

Cuadro 1. Selección del tratamiento adecuado con la cuenta de CD4 y/o carga viral.^{1,2,5,13}

Los antirretrovirales se dividen según su capacidad para inhibir las enzimas transcriptasa inversa o proteasa del VIH. Estos a su vez se subdividen en inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos lo cual se muestra en el cuadro 2. La Didanosina y la Zidobudina alcanzan buenas concentraciones en células muy activas mientras la Estaduvida es activa en reposo, en tanto que la Evirapina, la Derlavirdina y el Efavirenz actúan en otras fases de la transcripción inversa.

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogas de nucleósidos (ITIN)	Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa (ITINN)	Inhibidores de proteasa
Abacavir	Nevirapina (Viramune)	Indanavir (Crisivan),
*Didanosine (ddl)	Delavirdina (Rescriptor)	Ritonavir (Norvir),
Lamibudine (3TC)	*Efavirenz (Sustiva)	Saquinavir (Invitase/Fortovase)
Lamibudine + zidobidine (Convivir)		Amprenavir (Ageenrase)
*Estavudina (d4T Zalcitabine)		Nelfinavir
Zidovudine (ZDZ, AZT)		
*Están contraindicados por el alto riesgo de acidosis láctica potencialmente mortal en la madre ¹⁰ .		

Cuadro 2. medicamentos empleados en el tratamiento del paciente con VIH/SIDA y niveles en los q actúan.^{1,2,5,13}

Los inhibidores de proteasa son fármacos potentes y activos en distintas fases de la replicación del virus que evitan la acumulación de viriones infectados antes de que estos abandonen la célula. Los más empleado es la terapia antirretroviral activa

La combinación de la terapia antirretroviral activa es la siguiente:

- Indinavir/Zidovudina/Estaduvina
- Ritonavir/Zidovudina/Estaduvina
- Nelfinavir/Zidovudina/Estaduvina
- Nevipapina/Zidovudina/Didexoxiinosina
- Nevirapina/Indinavir/Estaduvina

La meta de la terapia antirretroviral durante el embarazo es reducir por una parte la carga viral materna a niveles indetectables sin provocar efectos teratogénicos en el producto y por otra, disminuir el riesgo de la transmisión vertical. Para lograr este objetivo actualmente existen 14 drogas antirretrovirales disponibles , las cuales deben emplearse dentro

de esquemas que sean individualizados para cada paciente, elección que debiera basarse en el tratamiento previo de la mujer (si lo estuviera siguiendo), estado actual de la paciente y su motivación, carga viral y su resistencia a drogas, recuento de CD4, recomendándose la utilización de la Zidovudina dentro del esquema ya que ha sido la única droga protocolizada que ha demostrado su eficacia en proteger al feto de la transmisión vertical⁷.

Todas las gestantes VIH+ salvo aquellas con hipersensibilidad demostrada, deberán recibir Zidovudina intravenosa durante el parto, empezando una hora antes en caso de parto vaginal, y entre dos y tres horas antes en caso de cesárea. Las dosis recomendadas son 2mg/kg la primera hora y posteriormente perfusión continua a un ritmo de 1 mg/kg/hora hasta el final del parto. Además, todos los recién nacidos deberán recibir tratamiento con Zidovudina iniciado en las primeras 8 horas de vida y mantenido durante 4-6 semanas¹⁴. Las dosis serían de 2mg/kg vía oral o 1,5 mg/kg intravenoso cada 6 horas.

La mujer en tratamiento antirretroviral, que goza de un buen estado inmunológico (CD4 por encima de 500/mm³ y carga viral indetectable), la cesárea no mejoraría la transmisión vertical. Así, seguimos el protocolo según los siguientes supuestos:

- Mujer con >36 semanas, sin tratamiento, con VIH-1 desconocida: finalización a las 38 semanas, tratamiento con Zidovudina intraparto + cesárea electiva + tratamiento al neonato.
- Mujer en tratamiento antirretroviral con VIH-1 >1000: a las 38 semanas: tratamiento con Zidovudine intraparto + cesárea electiva + tratamiento al neonato.
- Paciente tipo C: 36 semanas, con tratamiento antirretroviral, VIH-1 indetectable: en este caso se permite el parto vaginal, valorando las condiciones obstétricas, la paridad, la posible duración del

mismo, sin olvidar la realización del tratamiento intraparto con Zidovudina.

- Paciente tipo D: programada para cesárea electiva que inicia el parto/amniorrexis espontánea: valorar condiciones obstétricas y tiempo de amniorrexis, para parto vaginal o cesárea urgente^{7,10}.

XIII. REACCIONES ADVERSAS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Las reacciones adversas especialmente de Estaduvina y en menor medida de Zidovudina y Didonosina, es un cuadro de acidosis láctica y esteatosis hepática cuya incidencia es baja pero si no se reconoce puede llegar a ser mortal (1 episodio x cada 1000 pacientes/ año). La causa es probablemente secundaria a una toxicidad por inhibición de la ADN- polimerasa. Puede haber manifestaciones clínicas y acidosis si el lactato es superior a 5- 10 mmol/L. La clínica subaguda y poco específica. Puede haber astenia, disnea y manifestaciones de insuficiencia hepática. Se debe tener un alto grado de sospecha pues a pesar de la alta rareza de este caso puede ocasionar la muerte. Por tanto, es importante efectuar un diagnóstico precoz.^{13,14}

El tratamiento consiste en retirar los Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleosidos de la pauta antirretroviral y monitorear los niveles plasmáticos de lactato. El uso de determinados inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos particularmente análogos de timina, se asocia también con el desarrollo de lipoatrofia. Los factores de riesgo del síndrome de lipoatrofia son multifactoriales. Las pautas que incluyen Estaduvina han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia y de hiperlipemia. De los efectos secundarios farmaco- específicos es

importante saber reconocer la hipersensibilidad asociada al Abacavir pues aunque no es muy frecuente puede llegar a ser fatal (5-8% de los casos). Suele aparecer en forma temprana (antes del primer mes) y evoluciona rápidamente. La clínica consiste en fiebres, mialgias, síntomas respiratorios, gastrointestinales y exantemas lo que hace que este efecto sea difícil de distinguir de otros procesos. Si no se suspende el Abacavir o si se hace, y se vuelve a reintroducir, puede aumentar la gravedad de los síntomas habiendo incluso fallecimientos, por tanto ante un síndrome de hipersensibilidad a Abacavir no se debe volver a utilizar el fármaco¹³.

Los efectos secundarios grupo- específicos más importantes de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos son el exantema (no necesariamente cruzado entre Nevirapina y Efavirenz) y la hipertransaminasemia que en general son leves o moderados, siendo frecuente los casos de síndrome de Stevens- Johnson y de hepatitis grave que se relaciona más con la Nevirapina. De los efectos fármaco- específico es importante explicar a los pacientes que el Efavirenz puede originar hasta en más del 50% de los casos síntomas neurológicos transitorios (mareos, somnolencia, insomnio, sueños vívidos, confusión etc.) que suelen desaparecer a las 2-4 semanas y que obligan a interrumpir el tratamiento. En pacientes con antecedentes psiquiátricos importantes este fármaco debe evitarse si es posible. Los efectos secundarios más frecuentes de la familia de los Inhibidores de la proteasa son la dislipemia y la resistencia a la insulina. El riesgo es mayor cuando se utiliza Ritonavir ya sea como único Inhibidor de proteasa o como potenciador de otro Inhibidor de proteasa.

El nuevo inhibidor de proteasa Atazanavir tiene un perfil metabólico más favorable que el resto de los inhibidores de proteasa. La dislipemia se puede manifestar en forma de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y disminución de HDL- colesterol. La resistencia a la insulina suele ser asintomática aunque puede desencadenar diabetes con manifestaciones clínicas en un 2% de los pacientes. Estas alteraciones metabólicas suelen

ser más frecuentes en pacientes con redistribución de la grasa corporal. A corto plazo no se ha observado una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares, aunque estudios de cohortes durante un período de tiempo superior a un año han demostrado que la duración del tratamiento antirretroviral de alta eficacia es un factor de riesgo independiente para desarrollar cardiopatía isquémica. El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipoatrofia) y de acumulo de grasa central -abdomen, mamas, cuello (lipoacumulación). En la actualidad, la etiopatogenia de la lipodistrofia es desconocida. Aunque se considera como un efecto secundario del tratamiento antirretroviral de alta eficacia no queda claro si éste es la única causa de este problema.^{13,14}

La incidencia de lipodistrofia en pacientes que comienzan el tratamiento antirretroviral de alta eficacia aumenta progresivamente con el tiempo. Durante los primeros años del tratamiento antirretroviral de alta eficacia la estimación de lipodistrofia moderada o grave en estos pacientes al cabo de 2 años era del 20%, pero no se sabe bien cuál es su incidencia en la actualidad con el uso de los antirretrovirales más recientes.

La osteopenia es 3 veces más frecuente en infectados por VIH que en seronegativos según un análisis de 12 estudios transversales, pero no se conoce con certeza cuál es la importancia relativa de los distintos factores invocados como favorecedores. Es posible que factores propios del paciente como la edad, el sexo y el tabaquismo, sean más importantes que los ligados a la infección VIH o su tratamiento. El papel del tratamiento antirretroviral de alta eficacia sigue siendo discutido; sin embargo parece claro que los inhibidores de la proteasa, antaño incriminados, no serían los principales responsables. La osteopenia cursa con síntomas; solo sus consecuencias potenciales (fracturas) son sintomáticas. El diagnóstico se realiza por densitometría. Se desconoce si la osteonecrosis es un efecto adverso del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Es muy poco frecuente afecta sobre todo al cuello del fémur

y puede ser unilateral o bilateral. No se conocen los factores de riesgo aunque se han relacionado con el tratamiento de corticoides.^{13,14}

XIV. NUEVAS ESTRATEGIAS

Las interrupciones supervisadas del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (interrupción estructurada del tratamiento) se plantearon inicialmente con alguno de los siguientes objetivos:

- 1) Estimulación de la respuesta inmune celular en pacientes con carga viral plasmática indetectable (auto-inmunización);
- 2) Reversión de mutaciones del VIH, en pacientes en mult fracasado, antes del reinicio de un tratamiento antirretroviral de alta eficacia de rescate, y
- 3) Reducción de la exposición al tratamiento antirretroviral de alta eficacia, principalmente en pacientes con carga viral plasmática indetectable, para prevenir o revertir efectos adversos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y en menor grado, disminuir el gasto sanitario (vacaciones terapéuticas). Prácticamente se han abandonado los dos primeros planteamientos al no obtener resultados positivos.

El planteamiento teórico de la Interrupción estructurada del tratamiento para la autoinmunización era conseguir mediante brotes de replicación viral intermitente, la estimulación de la respuesta inmune específica frente al VIH con el fin de conseguir una baja replicación viral que permitiera mantener a los pacientes libres de tratamiento antirretroviral de alta eficacia durante períodos prolongados. Algunos estudios demostraron que aunque era posible inducir una respuesta inmuno específica frente al VIH,

el porcentaje de pacientes que controlaron la replicación viral en ausencia de tratamiento antirretroviral de alta eficacia era muy bajo.^{13,14}

Las Interrupción estructurada del tratamiento previas a un tratamiento antirretroviral de alta eficacia de rescate con el objetivo de revertir las resistencias genotípicas a los fármacos antirretrovirales y mejorar la respuesta al mismo no han demostrado beneficio virológico e inmunológico y por el contrario existía un mayor riesgo de progresión clínica.

En un contexto similar, en pacientes con carga viral plasmática detectable y en mult fracasos, se han experimentado las llamadas interrupciones parciales de tratamiento (Inhibidores de la proteasa). Estas consisten en interrumpir generalmente los Inhibidores de la proteasa, manteniendo el tratamiento con Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, a los cuales el virus es resistente. Esta estrategia permite contener la replicación viral, al perpetuar las mutaciones virales que condicionan una baja capacidad replicativa, prolongando la supervivencia, al menos temporalmente, de linfocitos CD4.

En pacientes con resistencia a Lamivudina, el continuar con dicho fármaco incluso en monoterapia, parece asociarse a una mejor respuesta virológica e inmunológica comparada con la interrupción completa del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Las interrupciones estructuradas del tratamiento para reducir la exposición al tratamiento tienen como objetivo evitar o revertir toxicidades, mejorar la calidad de vida, y además, reducir costos, manteniendo la eficacia clínica e inmunológica.^{13,14}

Los riesgos serían el aumento rápido de carga viral, la presentación de un síndrome retroviral agudo, la posibilidad de deterioro inmunológico y progresión de la enfermedad, la aparición de resistencias y el aumento en la capacidad de transmisión del VIH. No es fácil comparar los resultados

de los estudios publicados o comunicados por diferencias en el diseño, el tipo de pacientes incluidos, los criterios para suspender o reiniciar el tratamiento, etc. Algunos estudios han mantenido interrupciones fijas mientras que en otros las interrupciones estructuradas del tratamiento se han basado en las cifras de CD4, e incluso de la carga viral plasmática.

XV. CONCLUSIONES

La consecuencia más importante de la inmunodeficiencia es un aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

La naturaleza de la infección en un paciente determinado depende en gran medida del componente del sistema inmunitario defectuoso.

Defectos en la inmunidad humoral: infecciones causadas por bacterias piógenas.

Defectos en la inmunidad celular: infecciones por virus y otros microorganismos intracelulares.

Inmunodeficiencias combinadas: susceptibilidad a infecciones por todo tipo de microorganismos.

Los pacientes con inmunodeficiencias también son más susceptibles a presentar determinados tipos de cánceres.

El incremento de la incidencia de cáncer se observa sobre todo en las deficiencias de linfocitos T, ya que tienen una función importante en la vigilancia contra los virus encógenos y los tumores que producen.

Además algunas deficiencias se asocian a una mayor incidencia de autoinmunidad. El mecanismo de esta asociación no se conoce pero podría reflejar una deficiencia de los linfocitos T reguladores, que en circunstancias normales mantienen la autotolerancia.

La inmunodeficiencia puede deberse a defectos de la maduración o la activación de los linfocitos o alteraciones de los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa e innata.

Las inmunodeficiencias son heterogéneas, clínica y anatomopatológicamente, debido en parte a que las distintas enfermedades afectan a componentes diferentes del sistema inmunitario.

Se debe monitorizar la tolerancia y las reacciones adversas agudas del tratamiento antirretroviral durante las primeras 2-4 semanas, llevando a cabo las modificaciones necesarias en función de los fármacos implicados. Para ello, debe facilitarse el contacto entre el paciente y los profesionales. Se deben evitar los fármacos que puedan potenciar patologías preexistentes. Se recomienda solicitar un perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento antirretroviral y monitorizar cada 2-4 meses glucemia, colesterol y triglicéridos en plasma. Se aconseja también evitar, en la medida de lo posible, los inhibidores de proteasa en pacientes con antecedentes de dislipemia, diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares.

En el momento actual el diagnóstico de la infección por VIH en la embarazada permite prevenir la transmisión a su hijo, con una alta efectividad. En aquellas mujeres en riesgo especial, debe repetirse la prueba en el tercer trimestre. En aquellas mujeres que llegan al parto sin conocer su seroestado VIH, es fundamental la cesárea electiva ya que es capaz de disminuir la transmisión en un 50%.

La supresión adecuada de la replicación viral en la madre es probablemente la mejor medida para disminuir el riesgo de transmisión vertical. El tratamiento de la madre debe contemplar no solo el tratamiento antirretroviral sino otros aspectos como: acceso ágil a programas de metadona, profilaxis de infecciones oportunistas, etc.

La mayoría de las personas se inclina a pensar que la gente que practica sexo más seguro son aquellas que tienen temor de adquirir el VIH de sus parejas porque no saben si las parejas sexuales son o no VIH positivas, o aquellas que saben que su pareja o parejas son VIH positivas.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8va. Ed. España. Edit. Elsevier Saunders, 2010. P.p. 236-248,850,851,928.
2. Leyva Huerta Elva Rosa, Gaitán Cepèda Luis Alberto. Patología general e inmunología. 1ª. Ed. México. Edit. Trillas, 2008. P.p. 341-345,502-512.
3. Carrillo E, Villegas A. El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. Revista de investigación clínica. Vol.56, Num.2 México abr. 2004. P.p.130-133.
4. Pascual A, Cachafeiro A, Funk ML, Fiscus SA. Comparison of an assay using signal amplification of the heat-dissociated p24 antigen with the Roche Monitor human immunodeficiency virus RNA assay. J Clin Microbiol 2002; 40:2472-5.
5. Miró J.M., Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección aguda por el VIH-1. Enfer. Infecc. Microbiol. Clin. Vol. 22, Num. 10 Barcelona España 2004. P.p. 643-659.
6. Pérez M, Guevara U, Covarrubias A, Delgado J, Villafaña J de J, Espin E. Características del dolor en el enfermo con VIH/ SIDA Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. Vol. 47, Num. 4 México mayo 2009. P.p.363-366.
7. Paya A, Rueda C, Carreras R. Infección VIH y embarazo. Actualización Ginecología y Obstetricia Clínica. Vol. 4, Num. 3 Barcelona 2003 P.p.128-142.
8. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia La infancia y el SIDA UNICEF 5º inventario de la situación EE.UU. 2010 P.p. 1-51

9. Scott GB, Rodman JH, Scott WA, et al. For the PACTG 354 Protocol Team. Pharmacokinetic and virologic response to ritonavir (RTV) in combination with zidovudine (ZDV) and lamivudine (3TC) in HIV10infected pregnant women and their infants. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA. February 24-28, 2002. (Abstract 794W).
10. Valdés R. VIH – SIDA y embarazo: actualización y realidad en Chile. Rev. Chil. Obstet. Ginecol. Vol. 67. Num. 2 Chile 2002. P.p.160-166
11. Iribarren J. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer embarazada. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 19, 2001; 314-335.
12. Azkune H., Ibaruren M. Prevención de la transmisión del VIH (vertical, ocupacional y no ocupacional). Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2011; 29(8); 615-625.
13. Iribarren J, Labarga P, Rubi R, Berenguen J, Miro J, Antel A, Gonzales J, Moreno S, Arrizabalaga J, Chamorro L, Clotet B, Gatell J, Aldeguer J, Martínez E, Polo R, Tuset M, Viciano P, Santamaría JM, Kindelán JM, Rivera E, Segura F. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2004;22(10): 564-642.
14. Aldeguer J, Pulido F, Polo R, Antela A, Arribas J, Arrizabalaga J, Berenguer J, Clotet B, Galindo JM, Gatell JM, González J, Iribarren JA, Kindelán JM, Labarga P, Lozano F, Martínez E, Miralles C, MiróJM, Moreno S, Podzamczar D, Portilla J, Ribera E, Riera S, Rivero A, Rubio R, Santos J, Santamaría JM, Sanz J, Segura F, Soriano V, Tuset M, Viciano P. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la

inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2007).

Recomendaciones de TARV Gesida y PNS (enero 2007).

15. Rodríguez S, Soriano V. Farmacogenética de la respuesta al tratamiento antirretroviral. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2008; 26 supl. 6: 10-7.

16. ONUSIDA. Transmisión del VIH de la madre al niño. Colección prácticas óptimas de ONUSIDA. 2005; 11 suppl A:165-172.

17. Jordán M, Bennett D, Bertagnolio S, Gilks C, Sutherland D. Encuestas de la Organización Mundial de la Salud para vigilar la prevención de la fármacorresistencia del VIH y factores asociados en centros centinela de tratamiento antirretroviral. *International Medical Press.* 2008; 13 suppl 2: 15-23.

18. Montoya C. Células dendríticas en la infección por el VIH. *Dermatología Rev. Mex.* Vol. 53, Num. 1, enero- febrero 2009. P 49

19. <http://aidsinfo.nih.gov/infoSIDA>

20. <http://www.onusida.com/>

21. www.censida.salud.gob.mx