



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGIA

"DR DANIEL MENDEZ HERNANDEZ"

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS TEMPRANAS EN HIJOS DE MADRE CON VIH.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. FLOR DE JESUS ANGELES DONJUAN.

ASESOR DE TESIS:

DR. RODOLFO NORBERTO JIMENEZ JUAREZ.



MEXICO, D.F.

2012

DRA. VERONICA A. GAONA FLORES
COORDINADORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DE LA UMAE, HOSPITAL INFECTOLOGIA
"DR. DANIEL MENDEZ HERNANDEZ" C.M.N. LA RAZA

DRA LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. LA RAZA

DRA. LUZ ELENA BRAVO RIOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA
DE LA UMAE, HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. LA RAZA

DR. RODOLFO NORBERTO JIMENEZ JUAREZ
ASESOR DE TESIS
INFECTOLOGO PEDIATRA
DEL HOSPITAL DE INFECTOLOGIA
"DR DANIEL MENDEZ HERNANDEZ" C.M.N. LA RAZA

DRA. FLOR DE JESUS ANGELES DONJUAN
RESIDENTE DE PEDIATRIA
DE LA UMAE, HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" C.M.N. LA RAZA

Agradecimientos

A Dios por darme vida y la oportunidad de seguir adelante.

A mi familia, por estar a mi lado ahora ... y siempre.

Al Dr. Rodolfo Jiménez

Por toda la gran ayuda proporcionada a este proyecto.

INDICE

Resumen	5
Antecedentes.....	7
Justificación.....	15
Planteamiento del Problema.....	16
Objetivo.....	17
Hipótesis.....	18
Diseño de estudio.....	19
Métodos.....	20
Criterios de selección.....	20
Definición de variables.....	22
Resultados.....	25
Discusión.....	28
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31
Anexos.....	33

RESUMEN

ANTECEDENTES: La transmisión madre – hijo del VIH puede tomar lugar in útero, vía transplacentaria, intraparto por la exposición a la sangre materna, y post natal a través de la leche materna. Las características de la epidemiología del VIH en mujeres en edad reproductiva afecta de forma directa, el riesgo de la transmisión de la infección por la vía perinatal. El uso de la terapia antirretroviral como parte de la prevención de la transmisión madre a hijo del VIH, utilizando la monoterapia con zidovudina (AZT), ha resultado efectiva. Los trastornos hematológicos que traducen la toxicidad de la AZT incluyen la anemia, neutropenia, linfopenia, plaquetopenia, por mencionar algunos.

JUSTIFICACION: Actualmente es claro el beneficio de la terapia antirretroviral en la madre y la profilaxis en el producto; por lo que es menester reconocer los efectos adversos en los niños expuestos a la terapia antirretroviral. Entre los efectos adversos más comunes, se encuentran las alteraciones hematológicas: anemia, leucopenia y trombocitopenia. En nuestra unidad no conocemos la frecuencia de alteraciones hematológicas que tienen los hijos de madre con infección por VIH.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la proporción de hijos de madres con VIH, que recibieron tratamiento antirretroviral profiláctico post-natal, que tienen alteraciones hematológicas en las primeras 8 semanas de vida.

OBJETIVO SECUNDARIOS: Describir el tipo de alteraciones hematológicas que tienen los hijos de madres con VIH, que recibieron tratamiento antirretroviral profiláctico post-natal.

MATERIAL Y METODOS: Estudio clínico, retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal. Se incluyeron los hijos de madre con infección por VIH, que recibieron tratamiento profiláctico post-natal con zidovudina, atendidos en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, del CMN La Raza del IMSS, en el periodo del 1 de enero de 2007 al 31 de julio de 2011. Se excluyeron los pacientes quienes no contaban con una biometría hemática las primeras 8 semanas de vida. Los datos se recolectaron mediante la revisión de expedientes clínicos y se ingresaron a una base de datos diseñada en Excel, en donde se capturó la información. Se describieron las variables con sus correspondientes medidas de centralidad y dispersión. También se expresaron porcentajes en tablas de frecuencias simples.

RESULTADOS: Durante el periodo del 1º de enero 2007 al 31 julio del 2011 nacieron 48 hijos de madre con VIH. De estos, solo se logró el acceso a 20 expedientes. Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales 15 se encontraban en el primer mes de vida al momento de la toma de la biometría hemática. El 50% fueron hombres. El peso promedio de los pacientes fue de 2675gr a su nacimiento y la talla de 47.25 cm. Solo un paciente tuvo apgar bajo. El tiempo de diagnóstico de VIH materno oscila entre 1 y 156 meses antes del nacimiento (IQ 25-75, 6-72). El 95% de las madres de los pacientes contaron con terapia antirretroviral, de las cuales el 63.1% lo recibieron en el primer trimestre, 5.2% en el segundo trimestre y 31.5 % en el tercer trimestre. La terapia altamente activa durante las primeras 12 semanas de gestación, fue administrada a 12 madres (63.1%), 6 no lo recibieron (31.5%), y en el caso de una madre (5.2%) se desconoce si recibió el tratamiento durante este periodo de la gestación, por omisión del dato en el expediente. La carga viral materna fue detectable en el 55%, el 25% no detectable, y en el 20% no se tiene el dato. En cuanto al recuento de los CD4 maternos, se encontró mayor de 350 células en un 45%; 15% de 200 a 349 células, 15% menor de 200 células; en un 25% no se encontró el dato materno. Todos los pacientes fueron obtenidos por vía cesárea y de igual forma todos los pacientes recibieron terapia al nacimiento con zidovudina a dosis profiláctica.

Dentro de determinación de biometría hemática realizada dentro de los primeras 4 semanas de vida (promedio de 21.8 días), las alteraciones hematológicas reportadas fueron las siguientes: 15 pacientes (75%) presentaron anemia, un paciente (5%) linfopenia, 2 pacientes (10%) neutropenia, y 3 pacientes plaquetopenia (15%). Solo 12 de los hijos de madre con VIH contaban con determinación de subpoblación de linfocitos en las primeras 8 semanas de vida.

CONCLUSIONES: En éste estudio realizado en 20 pacientes hijos de madre con VIH, las alteraciones tempranas hematológicas encontradas en biometría hemática corresponden a anemia, plaquetopenia, neutropenia y linfopenia respectivamente. Es importante monitorizar los efectos colaterales de los antirretrovirales en los hijos de madre con VIH, debido a la alta frecuencia de ellos, e intervenir en caso necesario de forma oportuna. Por lo que nosotros proponemos una atención protocolizada en estos pacientes que incluya la monitorización por métodos de laboratorio, de efectos colaterales de antirretrovirales.

ALTERACIONES HEMATOLOGICAS TEMPRANAS EN HIJOS DE MADRE CON VIH.

ANTECEDENTES

VIH en el Mundo.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) ha cobrado la vida de más de 25 millones de personas desde que fue identificado por primera vez en 1981, por lo que se considera una de las epidemias más destructivas en los anales de la historia mundial [3]. Este síndrome es ocasionado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual pertenece a la familia de los retrovirus, subfamilia lentivirus, con características específicas que son determinantes en la compleja patogenia de la infección: su diversidad genética, genoma, ciclo vital, células susceptibles y su replicación mediante el mecanismo inverso al habitual de los virus ADN, por medio de la enzima transcriptasa inversa [20].

En la cúspide de la cuarta década de la epidemia de VIH-SIDA, el mundo continúa en la lucha contra la propagación de esta enfermedad. Desde 1999, el número de nuevas infecciones ha caído un 19%. En el 2010, para los 33.3 millones de personas que viven con el VIH -después de casi 30 años-, ha sido más accesible el obtener una terapia antirretroviral y atención médica especializada. La prevención es el arma más fuerte contra la lucha de ésta epidemia global. La mayor cobertura de acceso al tratamiento ha contribuido a una caída de 19% en muertes entre personas que viven con el VIH entre 2004 y 2009[4].

A nivel mundial a finales del 2004, 3.2 de cada 100 000 personas infectadas eran menores de 15 años. La transmisión perinatal se reporta en aproximadamente un 93% de casos de VIH en los niños menores de 15 años. El 6% restante adquiere la infección a través de productos sanguíneos y abuso sexual. Poco más del 1% ha sido reportado sin factores de riesgo identificables [4].

Las características de la epidemiología del VIH en mujeres en edad reproductiva afecta de forma directa, el riesgo de la transmisión de la infección por la vía perinatal. En el 2004 se estimó que el 27% de las 44. 615 mujeres reportadas como infectadas, eran adolescentes con potencial reproductivo real. Y se estima que el 72% de estas mujeres adolescentes y adultas infectadas adquirieron la enfermedad a través de contacto heterosexual [3] [12].

La distribución racial, étnica y geográfica de los casos de VIH en niños es paralela a la de las mujeres en edad reproductiva infectadas por VIH. La transmisión perinatal, es más frecuente en las poblaciones de raza negra en un 63%, y 23% en la hispana [12]. Otras vías de transmisión son mucho menos frecuentes. Más del 80% los niños infectados por vía vertical son diagnosticados antes de los 5 años de edad [3] [4].

En diciembre del 2010, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 2 a 3 millones de niños menores de 15 años viven con VIH, y más del 90% de ellos residen en África [4]. Anualmente se estima que medio millón de niños mueren a nivel mundial, por causa de ésta enfermedad [12].

VIH en México

México, en relación a la prevalencia de la infección por VIH en mayores de 15 años, ocupa el lugar 16º en América Latina y el Caribe, con una prevalencia de 0.3 casos por cada 100 personas de 15 a 49 años; y el lugar 42º en el mundo [3][18]. Desde el inicio de la epidemia y hasta el 15 de noviembre del 2010, existen 144,127 casos de VIH notificados, 82.2% (118,444) son hombres y 17.8% (25,683) son mujeres en edad reproductiva entre 15 y 44 años [18]. Todas las mujeres en edad reproductiva son capaces de ocasionar la transmisión del VIH a través de la vía perinatal [12].

Las cifras oficiales para el 2007 por las autoridades de salud de México (CENSIDA), señalan que el número de casos de niños con SIDA acumulados desde el año de 1983 son 2,783 casos, de los cuales 96% fueron por transmisión perinatal [3].

VIH perinatal como principal vía de transmisión en población pediátrica.

La transmisión madre – hijo del VIH, puede tomar lugar in útero, vía transplacentaria, intraparto por la exposición a la sangre materna, y post natal a través de la leche materna [5] [11].

El conocimiento acerca de la forma de transmisión es crucial para designar las estrategias de prevención. En los niños no amamantados, una tercera parte de la transmisión ocurre durante la gestación y los dos tercios restantes, al momento del parto. El riesgo absoluto de la transmisión intrauterina es aproximadamente del 5%, e intraparto del 13 al 18% [10].

La transmisión in útero ha sido documentada desde las 8 semanas de gestación por medio de aislamiento del virus en tejido de fetos abortados. La transmisión intraparto puede ocurrir por una variedad de vías, incluyendo exposición directa del producto con secreciones vaginales durante el nacimiento, infección ascendente posterior a ruptura de membranas o microtransfusiones maternas durante las contracciones uterinas [11] [21].

Estudios retrospectivos en gemelos recién nacidos hijos de madre infectada, quienes se obtuvieron por vía vaginal sustentan el aumento de la transmisión por esta vía a comparación de los obtenidos por cesárea, reduciendo así, la exposición del producto al contagio [5].

Aun cuando numerosos factores de riesgo, tanto maternos, obstétricos, y del recién nacido han sido modificados, el predictor más fuerte para la transmisión tanto intrauterina e intraparto son los niveles de RNA séricos (carga viral). De cualquier forma, la transmisión raramente ocurre en mujeres embarazadas con niveles bajos (<1000 copias/ml) o indetectables del virus, al momento del parto. Otro factor de riesgo materno para la transmisión, incluye mujeres con sintomatología clínica, infección aguda durante el embarazo y cuenta de linfocitos CD4 baja de la madre.

El uso de la terapia antirretroviral como parte de la prevención de la transmisión madre a hijo del VIH, es uno de los avances en el tratamiento de ésta enfermedad [19]. En la edad pediátrica se ha utilizado la monoterapia con zidovudina (AZT), la cual ha resultado efectiva. Los estudios subsecuentes realizados en periodo antenatal y postnatal, con terapias combinadas con zidovudina, lamivudina, nevirapina e inhibidores de la proteasa han sido útiles [5][17].

Desde el resultado del éxito en febrero de 1994 de los estudios sobre la prevención perinatal del VIH realizados por el Grupo de Estudios Clínicos de VIH en Pediatría (Pediatrics AIDS Clinical Trials Group Protocol. PACTG), los cuales incluía un régimen intensivo de zidovudina para la prevención de la transmisión de VIH madre-hijo, se inició una extensa investigación acerca de los efectos de los antirretrovirales y su nivel de seguridad tanto para la madre como para el recién nacido [16] [23].

La prevención de la transmisión del VIH perinatal llegó a ser realidad en 1994 cuando el PACTG mostró que la profilaxis con zidovudina administrada a las madres infectadas con VIH durante las etapas tempranas de gestación, y la profilaxis directa con el antirretroviral hacia el recién nacido reducía la transmisión de la enfermedad [10] [23].

En 1995 la Unión de Servicios de Salud Estatales (USPHS por sus siglas en inglés) emitió guías de recomendación universal, aconsejando el uso de la zidovudina en mujeres embarazadas para reducir la transmisión perinatal [6].

Estrategias para la prevención de la transmisión perinatal del VIH. .

En base al conocimiento del modo de transmisión del VIH, las organizaciones mundiales en su lucha contra la diseminación y el contagio de ésta enfermedad, han creado múltiples medidas de prevención de la transmisión madre – hijo del VIH, tomando en cuenta la experiencia sobre el resultado satisfactorio a éstas medidas [13].

Uno de los mayores logros en la investigación del VIH fue la creación de ensayos clínicos en población pediátrica por el grupo (PACTG 076) que administraron zidovudina a la mujer embarazada y el producto, reduciendo el riesgo de transmisión perinatal en casi 70% . En el PACTG 076, la administración de zidovudina comenzó oralmente de las 14 a 34 semanas de gestación en la madre [5].

Los medicamentos antirretrovirales reducen la transmisión perinatal por varios mecanismos, incluyendo reducir la carga viral de parto materna y profilaxis pre y post-exposición del recién nacido [6]. Actualmente se recomienda la terapia retroviral altamente activa a la madre, con regímenes que incluyan zidovudina además de la administración ésta intraparto y postparto al recién nacido, la cual debe de iniciar en las primeras 12 hrs de vida [5].

Atención del recién nacido

En el manejo inmediato al recién nacido se debe evitar el monitoreo invasivo y efectuar aspiración orofaríngea suave, lavado bucofaríngeo, y aseo de la piel como medidas generales en el paciente. En el manejo mediato se debe prohibir lactancia materna. En nuestra institución, en los hijos de madre con VIH no se aplica vacuna BCG al nacimiento.

En la evaluación del recién nacido se deben buscar elementos sugerentes de infección por VIH u otras infecciones congénitas, y/o efectos tóxicos de los antirretrovirales recibidos por la madre, además de efectuar seguimiento de largo plazo en búsqueda efectos adversos. La evaluación incluye examen físico, de laboratorio general y de pesquisa de infecciones de transmisión vertical [14].

TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN EL RECIEN NACIDO (TAR).

Por lo general, las directrices de la profilaxis en el recién nacido (RN) de madre con VIH son las siguientes:

- Todos los recién nacidos de madres VIH+ deben recibir profilaxis a partir de las 8 - 12 horas del nacimiento y durante las primeras 6 semanas de vida.

- Si la madre recibió durante el embarazo TAR según protocolo sin nevirapina, se le debe administrar al RN AZT por 6 semanas.
- Si la madre recibió durante el embarazo TAR según protocolo con nevirapina, se le debe administrar al RN AZT por 6 semanas y 2 dosis de nevirapina.
- Si la madre tiene infección por VIH resistente a AZT y recibió TAR alternativa, se le debe administrar al RN al menos uno de los análogos de 28 nucleósidos que la madre recibió durante el embarazo en base al estudio de resistencia.
- Si la madre no recibió TAR durante el embarazo pero se les administró AZT y nevirapina intraparto, se le debe administrar al RN AZT por 6 semanas y 2 dosis de nevirapina.
- Si la madre no recibió TAR durante el embarazo ni el parto, se le debe administrar al RN AZT por 6 semanas y 2 dosis de nevirapina.
- En situaciones especiales de alto riesgo tales como viremia materna persistente pese a TAR o infección por VIH con resistencia conocida a antirretrovirales se puede considerar el uso de TAR con 3 drogas en el RN por 6 semanas [5].

La dosis recomendada de zidovudina para la profilaxis post-exposición en recién nacidos de término es de 2 mg/kg de peso corporal oralmente cada 6 horas y durante las primeras seis semanas de vida, comenzando a la hora de nacimiento como sea posible, preferiblemente dentro de 6 a 12 horas de entrega. Si se administra por vía intravenosa, la dosis es de 1,5 mg/kg de peso corporal cada 6 horas [2].

En nuestra unidad, no se usa en forma rutinaria la nevirapina como dosis única o dos dosis al recién nacido y se utiliza generalmente AZT en todos los recién nacidos por 6 semanas.

EFFECTOS COLATERALES DE LOS RETROVIRALES EN LOS RECIEN NACIDOS

La transmisión perinatal es la fuente más común de infección por VIH en la edad pediátrica a nivel mundial. La administración de drogas antirretrovirales durante el embarazo ha disminuido significativamente la transmisión madre – hijo del VIH. Mientras algunos estudios han sustentado la seguridad de la terapia profiláctica perinatal en esquemas cortos, otros estudios realizados en Europa y Norte América han demostrado un efecto significativo en la hematopoyesis de los recién nacidos expuestos a VIH in útero y con terapia antirretroviral profiláctica. A medida que ha incrementado el acceso a la terapia antirretroviral, en ambas situaciones, in útero y durante la etapa de lactancia, la toxicidad a ésta, ha sido considerada y revisada [1].

La Zidovudina es un análogo nucleótido inhibidor de transcriptasa reversa el cual ha sido extensamente estudiado en adultos y niños infectados con VIH y mostró tener efectos antivirales moderados para el tratamiento de los pacientes con infección por VIH, en todos los estadios de la enfermedad [2]. Los efectos adversos a corto plazo, reversibles y asociados con su uso en adultos y niños han sido ampliamente documentados incluyéndose la anemia, neutropenia, elevación de los niveles de enzimas hepáticas, por mencionar algunos [24] [25]

Los principales efectos secundarios asociados con la toma de AZT son hematológicos: anemia, neutropenia y leucopenia [1]. Los trastornos hematológicos traducen la toxicidad de la AZT sobre la médula ósea, ya que *in vitro* inhibe la replicación de los precursores hematopoyéticos a concentraciones terapéuticas. La anemia, en general megaloblástica casi siempre es macrocítica, aunque algunas veces es normocítica. La leucopenia puede mejorar con la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF o GM-CSF). La trombocitopenia es menos frecuente, sin embargo se encuentra registrada como uno de los efectos adversos tóxicos de AZT [24].

Beal realizó un estudio en hijos de madres con VIH en Botswana, en el que se valoró la toxicidad hepática y hematológica al tener exposición *in útero* y durante el parto a terapia HAART, además de administración de zidovudina post natal. Sus resultados muestran la presencia de alteraciones hematológicas, entre las cuales se destacan: anemia, neutropenia y plaquetopenia. En el grupo de recién nacidos y lactantes de hasta 1 mes de edad, 21.7% de los expuestos a terapia HAART tuvieron neutropenia (grado de toxicidad 3 y 4) comparado con el 5.5% de recién nacidos medicados con AZT. [7]

Por otro lado, basados en argumentos teóricos acerca de las consecuencias a largo plazo no conocidas a la administración de AZT, el PACTG realizó un monitoreo prospectivo, de acuerdo a los efectos tardíos de la terapia antirretroviral, reportándose que a 6 años de seguimiento, los efectos adversos que se desarrollaron durante la administración de retrovirales fueron reversibles en la población estudiada [22].

La toxicidad tanto hematológica como hepática asociada a exposición antenatal y postnatal a terapia antirretroviral, se encuentra presente sobre todo, haciendo referencia a la neutropenia temprana presentada en el recién nacido. Los resultados sugieren que la exposición *in útero* de recién nacidos hijos de madre portadora de VIH, con terapia profiláctica, incrementan el riesgo de anormalidades hematológicas de leves a severas [7] [10].

JUSTIFICACION

Actualmente de los 33.3 millones de personas infectadas por VIH a nivel mundial se estima que el 2 a 3 millones corresponden a niños menores de 15 años de edad. De estos, más del 90% la transmisión fue vía perinatal.

En la actualidad es claro el beneficio de la terapia antirretroviral en la madre y la profilaxis con retrovirales en el producto; por lo que es menester reconocer los efectos adversos en niños expuestos a la terapia. Esto ya ha sido caracterizado en otras poblaciones, sin embargo, hasta el momento es desconocida en nuestro medio. Entre los efectos adversos más comunes, se encuentran las alteraciones hematológicas, (anemia, leucopenia, trombocitopenia) y otras menos frecuentes a nivel hepático y producto de la disfunción mitocondrial.

El tratamiento antirretroviral, representa una de las bases de la prevención para la transmisión vertical del VIH. Sin embargo, éste no es inocuo para el paciente; de aquí radica la importancia de conocer la frecuencia de efectos adversos a la administración de retrovirales en forma profiláctica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del C.M.N. La Raza del IMSS, se atienden a niños nacidos de madres con infección por VIH. Algunos estuvieron expuestos *in útero* a antirretrovirales y a todos se les da profilaxis con zidovudina por 6 semanas post- natal.

Las alteraciones hematológicas son el efecto colateral más frecuente, evidenciadas por medio de la biometría hemática.

¿Cuántos de los hijos de madres con VIH, que recibieron tratamiento antirretroviral profiláctico post-natal tienen alteraciones hematológicas?

OBJETIVOS DE ESTUDIO:

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la proporción de hijos de madres con VIH, que recibieron tratamiento antirretroviral profiláctico post-natal, que tienen alteraciones hematológicas en las primeras 8 semanas de vida.

OBJETIVO SECUNDARIOS

- Describir el tipo de alteraciones hematológicas que tienen los hijos de madres con VIH, que recibieron tratamiento antirretroviral profiláctico post-natal.

HIPOTESIS

Para fines del siguiente protocolo, no se requiere hipótesis por ser un estudio descriptivo.

DISEÑO DE ESTUDIO

Retrospectivo.

Observacional.

Descriptivo.

Transversal

MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Hijos de madre con infección por VIH, que recibieron tratamiento profiláctico post-natal con zidovudina, que se atienden en el Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”, del CMN La Raza del IMSS, en el periodo del 1 de enero de 2007 al 31 de julio de 2011.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- Hijos de madre con VIH.
- 2.- Que fueron tratados con antirretrovirales profilácticamente.
- 3.- Que se les tomó por lo menos una biometría hemática en las primeras 8 semanas de vida.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- Hijos de madre con VIH, sin tratamiento antirretroviral profiláctico postnatal.
- 2.- Hijos de madre con VIH, sin biometría hemática reportada en las primeras 8 semanas de vida.
- 3.- Expediente perdido o incompleto.

ANALISIS DE DATOS

DETERMINACION ESTADISTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por ser un estudio descriptivo, no es necesario el cálculo del tamaño de la muestra.

SISTEMA DE CAPTACION DE INFORMACION

Se usara una hoja de recolección de datos, para posteriormente vaciarla a Excel.

ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFORMACION

Se utilizara estadística descriptiva, se calcularan medidas de tendencia central y de dispersión. En el supuesto de que la distribución sea normal se reportará la media con la DE (desviación estándar), en caso de no cumplirse los supuestos para una distribución de la variable en estudio se reportará la media con el RIQ (Rango intercuantílico 25-75). No se utilizará estadística inferencial.

ESPECIFICACION Y DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable independiente

Tratamiento antirretroviral a la madre e hijo.

Variable dependiente

Alteraciones hematológicas en hijos de madre con VIH.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

***Edad:** Parámetro cronológico que denota el tiempo de existencia de una persona, para fines del estudio expresado en meses.

***Género:** Se menciona si el producto es masculino o femenino de acuerdo a su sexo.

***Peso:** Parámetro somatométrico, que se refiere al volumen de un cuerpo expresado en kilos.

***Talla:** Parámetro somatométrico que denota la longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo expresada en centímetros.

***Tratamiento retroviral a la madre:** Es el tipo de esquema terapéutico otorgado a la madre, y en específico al tipo de antirretroviral que ya se ha utilizado en dicho tratamiento. Para fines de este estudio nos referimos a si lo recibió o no durante el embarazo. (Si o No).

***Tiempo de tratamiento retroviral durante su embarazo:** Es el lapso de tiempo en que se expone a la madre y al producto al tratamiento antirretroviral. Tiempo en meses desde el inicio de la terapia hasta el nacimiento.

***Tratamiento retroviral altamente activo en primeras 12 semanas del embarazo? (Si o No).**

***Carga viral de la madre:** Se refiere a la cantidad de copias del virus en la sangre de la madre infectada por VIH. La última cifra en el expediente.

***CD4 de la madre:** Se refiere en específico, a la cuantificación de linfocitos T CD4 en sangre materna, midiendo así la competencia inmunológica de la madre, se tomara como referencia la más cercana al nacimiento. La última cifra en el expediente.

***Modo de nacimiento:** Comprende el tipo de nacimiento del producto, por vía vaginal o abdominal (cesárea).

***Anemia:** Por definición, es la condición la cual se encuentra determinada por una disminución de la masa eritrocitaria que condiciona una concentración baja de hemoglobina en la sangre del paciente (<15g/dl RN, <12g/dl lactantes).

***Neutropenia:** Es la disminución aguda o crónica de granulocitos de la sangre, condición que puede predisponer al cuerpo humano a contraer infecciones. En la edad neonatal y lactantes se denota con <1 500 pmn/mm³.

***Plaquetopenia:** Descenso en el número de plaquetas circulantes a nivel sérico del paciente. En el neonato y lactantes se considera plaquetopenia con cifras menores a 150 000/mm³.

***Linfopenia:** Disminución del número habitual de linfocitos a nivel sanguíneo. Este parámetro en el recién nacido y lactantes se considera debajo de 2000 linfocitos/mm³.

OBTENCION DE DATOS

El estudio se realizará en el servicio de Pediatría del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se revisaran los expedientes clínicos, para la captura de de las variables previamente descritas, de hijos de madre con infección por VIH del periodo comprendido del 1 de enero de 2007 al 31 de julio de 2011.

PERSONAL PARTICIPANTE EN LA INVESTIGACION

Dr. Rodolfo Norberto Jiménez Juárez (Infectologo Pediatría).

Dra. Flor de Jesús Ángeles Donjuán (Residente de 4º Año de Pediatría Médica).

RECURSOS Y MATERIALES

Computadora tipo laptop para procesamiento de datos.

Material de oficina rutinario.

FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

Recursos propios del investigador.

RESULTADOS

Durante el periodo del 1º de enero 2007 al 31 julio del 2011 nacieron 48 hijos de madre con VIH. De estos, solo se logró el acceso a 20 expedientes.

Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales 15 se encontraban en el primer mes de vida al momento de la toma de la biometría hemática. El 50% fueron hombres. El peso promedio de los pacientes fue de 2675gr a su nacimiento y la talla de 47.25 cm. Solo un paciente tuvo apgar bajo.

El tiempo de diagnóstico de VIH materno oscila entre 1 y 156 meses antes del nacimiento (IQ 25-75, 6-72). El 95% de las madres de los pacientes contaron con terapia antirretroviral, de las cuales el 63.1% lo recibieron en el primer trimestre, 5.2% en el segundo trimestre y 31.5 % en el tercer trimestre. La terapia altamente activa durante las primeras 12 semanas de gestación, fue administrada a 12 madres (63.1%), 6 no lo recibieron (31.5%), y en el caso de una madre (5.2%) se desconoce si recibió el tratamiento durante este periodo de la gestación, por omisión del dato en el expediente.

La carga viral materna fue detectable en el 55%, el 25% no detectable, y en el 20% no se tiene el dato. En cuanto al recuento de los CD4 maternos, se encontró mayor de 350 células en un 45%; 15% de 200 a 349 células, 15% menor de 200 células; en un 25% no se encontró el dato materno. Todos los pacientes fueron obtenidos por vía cesárea y de igual forma todos los pacientes recibieron terapia al nacimiento con zidovudina a dosis profiláctica.

Dentro de determinación de biometría hemática realizada dentro de los primeras 4 semanas de vida (promedio de 21.8 días), las alteraciones hematológicas reportadas fueron las siguientes: 15 pacientes (75%) presentaron anemia, un paciente (5%) linfopenia, 2 pacientes (10%) neutropenia, y 3 pacientes plaquetopenia (15%). Solo 12 de los hijos de madre con VIH contaban con determinación de subpoblación de linfocitos en las primeras 8 semanas de vida. El promedio de linfocitos totales fue 6464; CD3 , promedio 59.7%; CD3 +CD8+, promedio 17.4%; CD3+CD4+ promedio, 39.64; CD3+CD4+CD8, promedio 0.49%.

Cuadro 1. Características generales de la muestra estudiada.

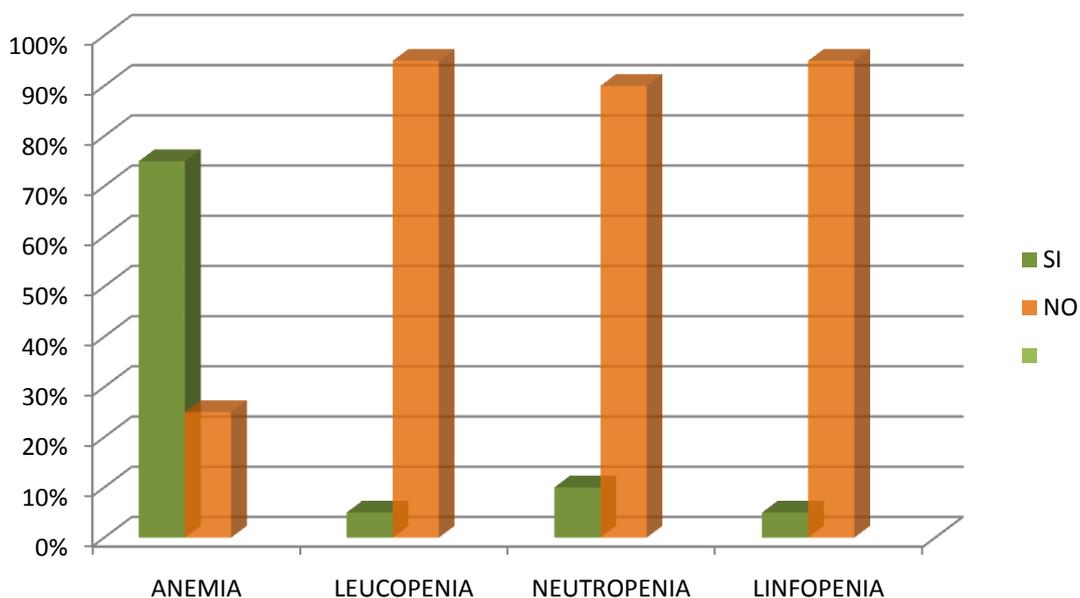
Característica	
Edad, n (%)	
Recién Nacido (28 días de vida)	15 (75)
4-8 semanas de vida	5 (25)
Masculino, n (%)	10 (50)
Peso, Media (DE)	2675 g (599.10)
Talla, Media (DE)	47.25 cm (2.65)
Tiempo de diagnóstico de VIH materno Media, (DE)	51.57(5.18) meses
Tratamiento antirretroviral a la madre, n (%)	19 (95)
Tratamiento antirretroviral en el embarazo, n (%)	
1er. TRIMESTRE	12 (63.1)
2º TRIMESTRE	1 (5.2)
3er. TRIMESTRE	6 (31.5)
TAAR en las primeras 12 SDG, n (%)	12 (63.1)
Carga Viral Materna, n (%)	
Detectable	5 (25)
CD 4 materno, n (%)	
>350 células	9 (45)
200 – 349 células	3 (15)
< 200 células	3 (15)
No reportados	5 (25)
Modo de nacimiento	
Cesárea, n (%)	20 (100)

n: pacientes(DE) Desviación estándar

Cuadro 2. Características hematológicas de la muestra estudiada.

Característica	
Anemia, n (%)	15 (75)
Hb, Media (RIQ 25-75)	12.36 (10.85-13.62)
HTO, Media (RIQ 25-75)	35.17 (31.50-38.47)
Leucopenia, n (%)	1 (5%)
Leucocitos, Media (DE)	10 566.84 (6222.53)
Neutropenia, n (%)	2 (10%)
Neutrofilos, Media (RIQ 25-75)	3651 (2045-4157)
Linfopenia, n (%)	1 (5%)
Linfocitos, Media (RIQ 25-75)	5359 (3125-6800)
Trombocitopenia, n (%)	3 (15%)
Plaquetas, Media (RIQ 25-75)	388.9(271000-495000) *

*Cuenta plaquetaria en miles. RIQ rango intercuantil.



Gráfica 1. Alteraciones hematológicas en hijos de madres con VIH. (Expresadas en porcentaje)

DISCUSION

La transmisión perinatal del VIH es la vía de transmisión más común en la edad pediátrica a nivel mundial. La administración de drogas antirretrovirales durante el embarazo ha disminuido significativamente la transmisión madre – hijo de esta enfermedad, y es claro, que la terapia antirretroviral en la madre y la profilaxis en el producto, logran grandes beneficios en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo su administración también puede traer efectos colaterales, mismos que no han sido explorados en nuestra población.

Nuestro estudio se encuentra limitado por su diseño retrospectivo, y observacional, además de la falta de estandarización en el registro de datos de los expedientes, su ubicación en el sistema de archivo y de atención a estos pacientes. Uno de los criterios de inclusión que corresponde a la toma de por lo menos una biometría hemática dentro de los primeras 8 semanas de vida no pudo ser registrada en 28 pacientes (58% de la población inicialmente contemplada) ya que no cuentan con este criterio indispensable en sus expedientes, éstos se encuentran incompletos o extraviados.

En la población analizada, el 95% de sus madres habían recibido terapia antirretroviral previamente y todos los pacientes fueron medicados con profilaxis con zidovudina como monoterapia. Ya está documentado ampliamente en la literatura que la terapia HAART lleva consigo y de forma inherente, efectos adversos, como lo son: acidosis láctica, transaminasemia, esteatosis hepática, y más frecuentemente la toxicidad hematológica; esta última es el caso particular de la zidovudina. En hijos de madre con VIH que recibieron profilaxis con zidovudina, los reportes citan como alteraciones hematológicas más frecuentes, la leucopenia (10-50%), la anemia severa (5- 10%), y la trombocitopenia (40%), recomendándose inclusive la modificación de la terapéutica, suspensión de la misma o administración de hemoderivados en caso de presentarse éstos efectos.

El estudio de Beal, en hijos de madres con VIH en Botswana, valoró la toxicidad hepática y hematológica al tener exposición *in útero* y durante el parto a terapia HAART, además de administración de zidovudina post natal. Esto en base a las tablas de grados de severidad y efectos adversos de fármacos, en adultos y población pediátrica con VIH de 1994, se reporto la presencia de alteraciones hematológicas (grado 3 y 4), en el siguiente orden: anemia, neutropenia y plaquetopenia.

En nuestro estudio, las alteraciones hematológicas reportadas en las primeras 8 semanas de vida, en orden de frecuencia fueron anemia, plaquetopenia y neutropenia.

La prevalencia de anemia en la población pediátrica general en nuestro país es de 23.7%, en niños menores de 5 años de edad, ya sea de zonas rurales y urbanas. En contraste, la prevalencia de anemia en la población estudiada expuesta a antirretrovirales, ya sea antenatal o de forma neonatal, corresponde a un 75%, lo cual dista mucho de los valores de prevalencia referidos en la población general.

La gravedad de las alteraciones hematológicas de acuerdo a la división por gravedad de los efectos adversos a antirretrovirales en sujetos con VIH del 2004 difiere de nuestra definición operativa para este estudio de anemia, leucopenia, neutropenia y plaquetopenia, debido a que nosotros utilizamos los valores de referencia en la población general pediátrica [26]. Esta decisión la tomamos con base en que los efectos biológicos ya descritos de la anemia en población infantil corresponden a retardo en el crecimiento, alteraciones en el desarrollo cognitivo y en la competencia del sistema inmunológico.

De acuerdo a los datos utilizados en población con VIH nuestros pacientes no estarían clasificados con anemia, sin embargo el efecto biológico de tener una hemoglobina menor a la de la población general es importante, de ahí las recomendaciones en población general desde el punto de prevención y tratamiento de anemia. De la misma forma el efecto biológico de la neutropenia y linfopenia hacen que este grupo de niños este en desventaja inmunológica comparados con niño que nacen de mujeres sanas, de aquí que este reportado una mayor tasa de enfermedades infecciosas en hijos de madre con VIH además de la disfunción inmunológica que ya están descritas.

La importancia de las alteraciones hematológicas en los niños hijos de madres con VIH , son relevantes sobre todo en pacientes quienes se conocen expuestos a antirretrovirales, esto para conocer sus efectos hematológicos predominantes, y normar de esta forma una conducta terapéutica hacia el riesgo – beneficio del paciente, y las medidas que pudiesen tomarse ante la presentación de dichos efectos, teniendo en cuenta, el predisposición a mayores complicaciones de forma concomitante a nivel hematológico, infeccioso e inmunológico.

CONCLUSIONES

En éste estudio realizado en 20 pacientes hijos de madre con VIH, las alteraciones tempranas hematológicas encontradas en biometría hemática corresponden a anemia, plaquetopenia, neutropenia y linfopenia respectivamente

La tasa de alteraciones hematológicas no es comparable con los reportes en otras poblaciones, debido a la diferencia que existe en las definiciones operacionales utilizadas. En la muestra de este estudio, fueron utilizadas variables aplicadas en la población pediátrica general, encontrándose que en comparación de ésta, tuvo una tasa más alta de alteraciones hematológicas.

Es importante monitorizar los efectos colaterales de los antirretrovirales en los hijos de madre con VIH, debido a la alta frecuencia de ellos, e intervenir en caso necesario de forma oportuna. Por lo que nosotros proponemos una atención protocolizada en estos pacientes que incluya la monitorización por métodos de laboratorio, de efectos colaterales de antirretrovirales.

BIBLIOGRAFIA

1. Baroncelli S. Pinnetti C. Genovese O, et al. **Hematological effects of zidovudine prophylaxis in newborn infants with and without prenatal exposure to zidovudine.** J Med Virol. 2011 Mar;83(3):551-6
2. HIV/AIDS. **Recommendations for use antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States.** May, 2010.
www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL02042002034.pdf
3. **Información Epidemiológica del VIH/SIDA en México, 2010.** Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. México 2010.
4. **GLOBAL REPORT UNAIDS REPORT ON THE GLOBAL AIDS EPIDEMIC 2010.** Cap 4. 94-96.
www.unaids.org/globalreport/global_report.htm
5. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection.** August 2010
www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PediatricGuidelines001034.pdf
6. PANEL DE EXPERTOS DE LA SECRETARÍA DEL PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA (SPNS), GRUPO DE ESTUDIO DESIDA (GESIDA), SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA (SEIP). et al. **Recomendaciones sobre profilaxis postexposición frente al VIH,VHB y VHC en adultos y niños** Emergencias 2009; 21: 42-52.
7. Woong Hwan Baea, Carolyn Westerb,c, Laura M. Smeatond, Roger L. Shapirob,c,e, Shahin Lockmanb,c,f, Kenneth Onyaitb, Ibou Thiorb, and M. Essexb C. **Hematologic and hepatic toxicities associated with antenatal and postnatal exposure to maternal HAART among infants.** AIDS. 2008 August 20; 22(13): 1633–1640
8. Avy Violari. Paed Mark F. Cotton, James A. McIntyre, F.R.C.O.G. for the CHER Study Team et al. **Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants.** N Engl J Med. 2008 November 20; 359(21): 2233–2244.
9. Andrea L. Ciaranello, George R. Seage, et al. **MD Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: Balancing efficacy and infant toxicity.** AIDS. 2008 November 12; 22(17): 2359–2369
10. Gorbea Robles M. **Transmisión materno-infantil del VIH/SIDA. La otra cara de la pandemia.** Vol. 75, Núm. 5 Sep.-Oct. 2008 pp 241-246.
11. Fonseca. C. Prieto F. E. **Managing HIV during pregnancy and in exposed newborn children.** Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 56 No.1 • 2005 • (68-81).
12. ONUSIDA/OMS – 2005 **Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) Organización Mundial de la Salud (OMS).** 2005. 1-63. www.unaids.org/es
13. Susan M. King, Committee on Pediatric AIDS and Canadian Paediatric Society, **Evaluation and Treatment of the Human Immunodeficiency Virus-1—Exposed Infants.** Infectious Diseases and Immunization Committee. *Pediatrics* 2004;114:497-505 .
14. Mark W. Kline and Karen G. O'Connor . **Disparity Between Pediatricians' Knowledge and Practices Regarding Perinatal Human Immunodeficiency Virus Counseling and Testing.** *Pediatrics* 2003;112:e367.

15. Gibb DM, T Duong, P A Tookey, M Sharland, G Tudor-Williams, V Novelli, et al. ***Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland*** . BMJ VOL. 327 . 2003. 1-6.
16. Sharland M., Castelli G., Ramos J. T., et al. ***PENTA (Pediatric European Network for Treatment of AIDS). European guidelines for HIV- infected children***. HIV Medicine 2002; 3: 215- 226. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12139662
17. Cooper E. R., Charurat M., Mofenson L., et al. ***Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission***. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 2002; 29: 484 -494.
18. David A Mateo de Acosta Andino, Marín Rentería, Nieves A Andino Valdés, et al. ***Prevención de la transmisión madre -hijo del VIH/SIDA en países en vías de desarrollo***. Rev Hosp Gral Dr. M Gea González 2002;5(3-4):59-74
19. Ángel Alejo García Mauricio, Joaquín Romero Cachaza y M^a Luisa García Gestoso. ***Infección de VIH en Pediatría: Guía Práctica***. 2002. Capítulo 45. 540-568.
20. Alvaro Pascual Hernández y José Luis Corral Arias. ***El virus de inmunodeficiencia humana. Immunopatogenia. Infección de VIH en Pediatría: Guía Práctica***. 2002. Capítulo 1. 29-36.
21. Roland Clayton Merchant, and Reza Keshavarz. ***Human Immunodeficiency Virus Postexposure Prophylaxis for Adolescents and Children***. PEDIATRICS Vol. 108 No. 2 August 2001. 1-13.
22. Tawee Chotpitayasunondh, Nirun Vanprapar, R. J. Simonds, Kulkanya. Et al. ***Safety of Late In Utero Exposure to Zidovudine in Infants Born to Human Immunodeficiency Virus-Infected Mothers: Bangkok***. Pediatrics 2001;107
23. Mary Culnane, MaryGlenn Fowler, Sophia S. Lee, et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. ***Lack of Long-term Effects of In Utero Exposure to Zidovudine Among Uninfected Children Born to HIV-Infected Women***. JAMA, January 13, 1999—Vol 281, No. 2. 151-157.
24. Englund J., J. Baker C, Raskino C. et al. ***ZIDOVUDINE, DIDANOSINE, OR BOTH AS THE INITIAL TREATMENT FOR SYMPTOMATIC HIV-INFECTED CHILDREN*** . NEJM. Volume 336 Number 24. 1997. 1705-15.}
25. Edward M, Rhoda S, Richard G. et al. ***Reduction of maternal- infant transmission of human immunodeficiency virus type-1 with zidovudine treatment***. NEJM , Vol 331 , 1994.
26. ***Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events***. December 2004, Vol 1. 16-17.

ANEXOS

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA" I.M.S.S.
U.M.A.E. HOSPITAL DE INFECTOLOGIA
"DR DANIEL MENDEZ HERNANDEZ"

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INICIALES DEL PACIENTE: _____

NO. DEA FILIACION: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

EDAD: _____ PESO: _____ TALLA: _____

GENERO: MASCULINO () FEMENINO ()

¿Tuvo tratamiento retroviral a la madre?: (SI) (NO)

¿Cuál fue el tiempo de tratamiento retroviral durante su embarazo: _____

¿Tuvo tratamiento retroviral altamente activo en primeras 12 semanas del embarazo?

(SI) (NO)

Carga viral de la madre: _____

CD4 de la madre: _____

Modo de nacimiento: CESAREA () VAGINAL ()

ALTERACIONES EN BIOMETRIA HEMATICA

Anemia: (SI) (NO) _____ HGB _____ HCT

Neutropenia: (SI) (NO) _____ Cuenta absoluta

Plaquetopenia: (SI) (NO) _____ Cuenta absoluta

Linfopenia: (SI) (NO) _____ Cuenta absoluta