



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

“Factores de Riesgo y Resultados Perinatales Adversos en una
Cohorte de Pacientes Embarazadas Infeccionadas con el Virus de la
Inmunodeficiencia Humana”

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

Anné Azriel Durán Colín

TUTOR

Dr. Ricardo Figueroa Damián

Instituto Nacional de Perinatología

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

Dr. José Luis Arredondo García

Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Marcelino Hernández Valencia

Centro Médico Nacional XXI

Dr. Enrique Reyes Muñoz

Instituto Nacional de Perinatología

Dra. Estibalitz Laresgoiti Servitje

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Ciudad de México, Enero 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Gracias a mi Familia, a mi tutor por su incondicional apoyo y a cada uno de nuestros profesores durante el curso de posgrado por su tiempo y dedicación.

ÍNDICE

1. Resumen	5
2. Abstract	7
3. Marco teórico	9
4. Planteamiento del problema	12
5. Justificación	13
6. Pregunta de investigación	14
7. Hipotesis	15
8. Objetivos	16
9. Materiales y métodos	17
11.1 Diseño	17
11.2 Características del estudio	17
11.3 Lugar y Duración	17
11.4 Universo y población blanco	18
11.5 Método de muestreo	18
11.6 Criterios de inclusión, no inclusión, eliminación	18
11.7 Variables de estudio	19
11.8 Análisis estadístico	28
10. Resultados	30
11. Discusión	43
12. Conclusiones	50
13. Bibliografía	51

RESUMEN

Introducción: La infección por VIH en el embarazo se asocia con resultados adversos como parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal. **Objetivo:** Cuantificar la asociación estadística entre variables maternas y relacionadas con la infección por VIH, con la presentación de resultados adversos en pacientes embarazadas infectadas con VIH. **Materiales y Métodos:** Es un estudio de cohorte que se llevó a cabo analizando una base de datos que comprende un período de más de 10 años. Se obtuvo un OR crudo a través de un análisis univariado y se usó análisis de regresión logística para obtener el OR ajustado de cada una de las variables independientes analizadas. **Resultados:** El ingreso a nuestra Institución antes del año 2000 (ORA 3.94, IC 95% 1.62-9.58) se asocia con un resultado materno adverso compuesto. El uso de drogas (ORA 2.54, IC 95% 1.09-5.88), la presencia de una pareja (ORA 0.53, IC 95% 0.29-0.94), las infecciones de transmisión sexual (ORA 3.51, IC 95% 1.93-6.36) y el uso de inhibidores de proteasa (ORA 3.33, IC 95% 1.55-7.17), se asocian con un resultado fetal adverso compuesto. El uso de drogas (ORA 3.27, IC 95% 1.23-8.72) y los inhibidores de proteasa (ORA 19.71, IC 95% 4.26-91.09) se asocian con la presencia de fetos pequeños para la edad gestacional. Las infecciones de transmisión sexual (ORA 6.63, IC 95% 3.30-16.55) y los niveles de CD4 mayores a 350 (ORA 0.27, IC 95% 0.18-0.77), se asocian a un parto prematuro. **Discusión:** Se encontrarán factores asociados con resultados adversos en pacientes embarazadas con VIH, la mayoría previamente analizados en la literatura. **Conclusión:** El consumo de drogas, una infección de transmisión sexual, el

consumo de inhibidores de proteasa, el contar con una pareja y los niveles de CD4 se relacionan con los resultados perinatales de pacientes embarazadas con VIH.

Palabras clave: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, resultados perinatales, parto pretermino, feto pequeño para la edad gestacional.

ABSTRACT

Introduction: The infection for HIV during pregnancy is associated with adverse outcomes like preterm delivery, IUGR and fetal death. **Objective:** Measure the statistical association between maternal and VIH-related variables and the presence of adverse outcomes in pregnant women infected with HIV. We review a data base that includes information of a period of 10 years, about pregnant women infected with HIV. We used univariate analysis to obtain a Odds ratios, then, using a logistic regression analysis we calculated the adjusted OR for each variable. **Results:** The entrance to our Institution before 2000 year is related (AOR 3.94, 95% CI 1.62-9.58) with a compound adverse maternal outcome. Use of illicit drugs (AOR 2.54, 95% IC 1.09-5.88), having a sexual partner (AOR 0.53, 95% CI 0.29-0.94), a sexually transmitted disease (AOR 3.51, 95% CI 1.93-6.36) and use of protease inhibitors (ORA 3.33, 95% CI 1.55-7.17) are associated with a compound adverse fetal outcome. Use of illicit drugs (AOR 3.27, 95% CI 1.23-8.72) and protease inhibitors (AOR 19.71, 95% CI 4.26-91.09) are related to small for gestational age fetus. Finally, a sexually transmitted disease (AOR 6.63, 95% CI 3.30-16.55) and levels of CD4 higher than 350 (AOR 0.27, 95% CI 0.18-0.77) are related with preterm delivery. **Discussion:** We found factors associated with adverse outcomes in pregnant women infected with HIV, most of them previously analyzed in the literature. **Conclusion:** Use of illicit drugs, a sexually transmitted disease, use of protease inhibitors, having a sexual partner, and levels of CD4 are related with adverse outcomes in pregnant women with HIV.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus, pregnancy outcomes, preterm delivery, small for gestational age.

MARCO TEÓRICO

En México de 1983 al 2016 se han reportado un total de 186,655 casos de infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), 153,035 (82%) casos corresponden a hombres y 33,620 (18%) casos a mujeres, con una tasa de mortalidad en el último año de 3.98 casos por 100,000 habitantes. Un gran número de casos (13,986, hasta el 2016) en mujeres se encuentran dentro del grupo de edad de 10 a 49 años, las cuales se encuentran en etapa reproductiva. La principal vía de transmisión reportada en los datos nacionales es la sexual (129,040 casos), seguida de la sanguínea (2,864 casos), perinatal (2,701 casos) y finalmente por el uso de drogas intravenosas (1,920 casos)¹. A pesar de esta información, existen muy pocos datos reportados en relación a las pacientes embarazadas con VIH. Las pacientes embarazadas infectadas son una población particularmente importante, ya que la infección por el VIH no solo tiene implicaciones sobre la madre, si no también sobre el feto y estas pueden ser a corto plazo (parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino) o a largo plazo, secundario a la transmisión vertical del virus durante la gestación teniendo repercusiones a lo largo de la vida del recién nacido.

La infección durante el embarazo por el VIH se ha asociado con múltiples resultados perinatales adversos. Se ha reportado que las pacientes con VIH presentan con mayor frecuencia pérdidas tempranas del embarazo [odds ratio (OR) 4.05, IC 95% 2.75-5.96], restricción del crecimiento intrauterino (OR 1.70, IC 95% 1.43-2.02) y mayor mortalidad infantil (OR 3.69, IC 95% 3.03-4.49)². También, se ha encontrado una mayor incidencia de parto pretérmino, feto pequeño para la edad

gestacional, ruptura prematura de membranas, parto por cesárea, sepsis puerperal y muerte fetal tardía^{3,6,8}.

Se ha observado que un índice de masa corporal por debajo de 18.5 kg/m², la presencia de hipertensión durante el embarazo, infecciones del tracto respiratorio inferior y el uso de tabaco en las pacientes infectadas con VIH incrementan la presentación de estos resultados perinatales, principalmente la de un parto pretérmino o un feto pequeño para la edad gestacional⁷. La edad materna (35 años o más) y el uso de drogas ilícitas en pacientes con VIH incrementan la probabilidad de ruptura prematura de membranas y parto pretérmino⁸. Por último, infecciones concomitantes de transmisión sexual como gonorrea, sífilis, tricomoniasis, Chlamydia, herpes simple o virus del papiloma humano incrementan la probabilidad de parto pretérmino (OR 1.96, IC 95% 1.01-3.78), y específicamente Chlamydia y gonorrea incrementan la probabilidad de neumonía (OR 4.7, IC 95% 1.5-14.9) y muerte (OR 6.3, IC 95% 1.4-28.1) en los recién nacidos^{9,10}. El estadio de la enfermedad también es un factor importante, ya que un estadio III [Riesgo Relativo (RR) 1.32, IC 95% 1.06-1.65] o IV (RR 2.42, IC 95% 1.71-3.41)] de la enfermedad se asocia con un incremento de parto pretérmino¹¹.

En relación al uso de terapia antiretroviral algunos estudios han reportado un incremento en la probabilidad de parto pretérmino (OR 1.53, IC 95% 1.11-2.09) y muerte fetal tardía (OR 1.40, IC 95% 1.04-1.87), cuando la terapia se inicia desde etapas tempranas del embarazo en comparación con la falta de uso de la terapia o el uso por solo 28 días previos al nacimiento del feto⁷. En otros estudios el uso de la terapia antiretroviral se relaciona con la presencia de fetos pequeños para la

edad gestacional (RR 1.33, IC 95% 1.12-1.60) y parto pretérmino (RR 1.40, IC 95% 1.14-1.73)¹¹.

A pesar de la gran cantidad de datos epidemiológicos reportados en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica del VIH/SIDA, estos son muy generales. Necesitamos obtener datos específicos relacionados con el comportamiento de la infección por el VIH durante el embarazo y su repercusión sobre el estado de salud de la madre y el feto. Esto permitirá comparar los resultados con los de otra población, identificar estrategias de prevención, seguimiento e intervención, con el propósito de plantear protocolos que mejoren el pronóstico de nuestras pacientes y sus fetos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que se cuenta con una gran cantidad de datos respecto a los resultados perinatales de pacientes adultas con VIH, estos datos son de poblaciones con características diferentes a la nuestra, son muy generales o de pacientes no embarazadas. El identificar la presencia de factores de riesgo y resultados perinatales adversos en nuestra población nos brindara la oportunidad de establecer programas de manejo, crear estrategias de intervención y apoyo con el propósito de mejorar la atención de nuestras pacientes.

JUSTIFICACIÓN

Las pacientes embarazadas con VIH son un grupo particular con ciertas características sociales y epidemiológicas. La identificación de factores de riesgo y resultados perinatales adversos específicos en nuestra población de pacientes embarazadas con VIH, permitirá establecer estrategias de prevención y manejo que mejoren estos resultados y modifiquen el pronóstico de las pacientes; no solo en su primer embarazo, si no también durante toda su etapa reproductiva.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Factores sociodemográficos como la edad, año de ingreso al hospital, años de educación, tener una pareja y el consumo de drogas se asocian con un incremento en la presentación de resultados perinatales adversos en las pacientes embarazadas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana?

¿Factores obstétricos como la edad de inicio de actividad sexual, número de embarazos y trimestre de inicio del control prenatal, se asocian con un incremento en la presentación de resultados perinatales adversos en las pacientes embarazadas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana?

¿Factores infectológicos como la presencia de infecciones de transmisión sexual, carga viral, niveles de CD4, momento de inicio de la terapia antiretroviral y el uso de inhibidores de proteasa se asocian con un incremento en la presentación de resultados perinatales adversos en las pacientes embarazadas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana?

HIPÓTESIS

La presencia de factores sociodemográficos, obstétricos e infectológicos se asocian de manera estadística y epidemiológica con la presentación de resultados perinatales adversos en pacientes embarazadas infectadas con el VIH.

OBJETIVOS

Cuantificar la fuerza de asociación entre factores sociodemográficos y la presentación de parto pretérmino, feto pequeño para la edad gestacional, un resultado fetal adverso compuesto y un resultado materno adverso compuesto en pacientes embarazadas infectadas con VIH.

Cuantificar la fuerza de asociación entre factores obstétricos y la presentación de parto pretérmino, feto pequeño para la edad gestacional, un resultado fetal adverso compuesto y un resultado materno adverso compuesto en pacientes embarazadas infectadas con VIH.

Cuantificar la fuerza de asociación entre factores infectológicos y la presentación de parto pretérmino, feto pequeño para la edad gestacional, un resultado fetal adverso compuesto y un resultado materno adverso compuesto en pacientes embarazadas infectadas con VIH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Tipo de investigación: Observacional, analítica.

Tipo de Diseño: Estudio de cohorte retrospectiva.

Características del estudio:

- **Por la participación del investigador:** Observacional.
- **Por la temporalidad del estudio:** Prospectivo
- **Por la lectura de los datos:** Retrolectivo.
- **Por el análisis de los datos:** Analítico.

Lugar

Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Perinatología.

Duración

Se analizó una base de datos que contiene la información de pacientes embarazadas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. La base de datos fue creada a partir del año 1989 y se ha llenado de manera prospectiva hasta la fecha. La mayoría de los datos fueron recabados durante sus consultas en el Departamento de Infectología, de las notas del servicio de Ginecología y Obstetricia, de las notas realizadas por los médicos que atendieron la resolución del embarazo y de los expedientes de los recién nacidos.

Universo

Pacientes embarazadas con diagnóstico comprobado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Población blanco

Pacientes embarazadas con diagnóstico comprobado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología.

Método de muestreo.

No probabilístico, de casos consecutivos.

Criterios de Inclusión

- Pacientes embarazadas con diagnóstico comprobado de infección por el VIH atendidas en la Clínica de Infectología durante el periodo comprendido entre Enero del 1989 a Diciembre del 2016.
- Diagnóstico sustentado en dos muestras sanguíneas positivas para la determinación de anticuerpos contra el VIH (técnica de ELISA), más una prueba confirmatoria positiva (Western Blot).

Criterios de no inclusión

- Pacientes con embarazo gemelar
- Pacientes que optaron por una interrupción voluntaria del embarazo.

- Pacientes con pérdida del embarazo a una edad gestacional menor a 24 semanas.
- Pacientes cuyo feto presentó alguna alteración estructural o cromosómica.

Criterios de exclusión o eliminación

- Pacientes de las cuales no se contó con los datos de la resolución del embarazo.
- Pacientes de las cuales no se contó con datos del seguimiento de la madre y el recién nacido.

Variables de estudio

Variables Independientes

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS.

Periodo de ingreso

Definición conceptual: Periodo en el cual la paciente inicia su control prenatal dentro del Instituto Nacional de Perinatología.

Definición operacional: Se crearon tres periodos de tiempo, el primero de 1989 al 2000, segundo periodo del 2001 al 2009, tercer periodo del 2010 al 2016.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición: Presente/Ausente

Años de escolaridad

Definición conceptual: Número de años cursados por la paciente dentro del sistema educativo.

Definición operacional: Se evaluaron dos grupos de pacientes, dentro del primer grupo las pacientes con menos de 9 años de escolaridad, el otro grupo con 10 años o más de escolaridad.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición: Presente/Ausente

Edad

Definición conceptual: Edad de la madre en años.

Definición operacional: Se crearon tres grupos, el primero con pacientes de 18 años o menos, el segundo de 19 a 34 años y el tercero de 35 años o más.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición: Presente/Ausente

Consumo de drogas

Definición conceptual: Consumo activo de drogas durante el periodo de la gestación.

Definición operacional: Dentro de esta variable se incluyó el consumo activo de una o más drogas señaladas en la parte de abajo:

- Tabaco.
- Alcohol.

- Cocaína.
- Heroína.
- Marihuana.
- Solventes.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición: Presente/Ausente

Presencia de pareja

Definición conceptual: La presencia de una pareja sentimental, sexual o legal durante el periodo de gestación.

Definición operacional: Se consideró que la paciente contaba con una pareja si esta reportaba que su estado civil era casada o unión libre y se consideró sin pareja cuando su estado civil era reportado como soltera, divorciada o viuda.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición: Presente/Ausente

FACTORES OBSTÉTRICOS

Número de embarazos

Definición conceptual: Número de embarazos con una edad gestacional mayor a las 24 semanas.

Definición operacional: Se crearón dos grupos el primero con el antecedente de ningún embarazo y el otro de pacientes con el antecedente de un embarazo o más.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente.

Edad de inicio de vida sexual

Definición conceptual: Edad al momento en el cual las pacientes tienen su primera relación sexual

Definición operacional: Se crearon tres grupos de edad, el primero de pacientes con menos de 15 años, el segundo de 16 a 18 años de edad y el tercero de 19 años o más.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición: Presente/Ausente

Trimestre de inicio del control prenatal

Definición conceptual: Trimestre de embarazo en el cual la paciente recibe su primera consulta de control prenatal dentro del Instituto Nacional de Perinatología

Definición operacional: Se crearon tres grupos de estudio, primer trimestre el cual comprende hasta la semana 14, el segundo trimestre de la semana 15 a la semana 28, tercer trimestre a partir de la semana 29 de gestación.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente

FACTORES INFECTOLÓGICOS

Enfermedades de transmisión sexual.

Definición conceptual: Presencia de alguna infección de transmisión sexual concomitante, en una paciente embarazada con infección por el VIH.

Definición operacional: Presencia de una o más infecciones de transmisión sexual en una paciente embarazada con infección por el VIH.

Las infecciones incluidas dentro de esta variable fueron:

Chlamydia trachomatis.

Neisseria gonorrhoeae.

Virus del papiloma humano.

Herpes simple.

Trichomonas vaginalis.

Molusco Contagioso

Hepatitis B

Sífilis.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente.

Carga Viral

Definición conceptual: Cantidad de copias del VIH en suero materno.

Definición operacional: Cantidad de copias del VIH en suero materno. Se tomó el punto de corte de 1000 copias/ml para la creación de dos grupos. Se clasificó a las pacientes dentro de uno de estos grupos tomando en consideración la última carga viral determinada en el embarazo.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente.

Niveles de CD4

Definición conceptual: Niveles de CD4 en suero materno.

Definición operacional: En esta variable se crearon dos grupos usando el punto de corte de 350. El primer grupo con 350 o más y el segundo de 349 o menos.

Tipo de variable: Nominal

Nivel de medición: Presente o Ausente

Tipo de terapia antirretroviral

Definición conceptual: Medicamentos usados para el manejo de la paciente infectada por el VIH.

Definición operacional: Se formaron dos grupos de pacientes, en el primer grupo se incluyó a las pacientes con terapia antiretroviral que contenía el uso de un inhibidor de proteasa, el otro grupo fue el de pacientes que dentro de la terapia antiretroviral no tomaron un inhibidor de proteasa.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente

Momento de inicio de la terapia antirretroviral

Definición conceptual: Momento en el cual una paciente inicia con el consumo de medicamentos antiretrovirales como parte del manejo de la infección por VIH.

Definición operacional: Se formaron dos grupos de pacientes, en el primer grupo se incluyó a las pacientes que iniciaron la terapia antiretroviral antes del embarazo,

el otro grupo fue de pacientes que iniciaron la terapia antiretroviral durante el embarazo.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente.

Variables dependientes

Parto pretérmino

Definición conceptual: Nacimiento del feto antes de las 37 semanas de gestación.

Definición operacional: Nacimiento del feto antes de las 37 semanas de gestación.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente.

Feto pequeño para la edad gestacional

Definición conceptual: Feto que no pudo alcanzar estándares adecuados de medida o peso estimado para una edad gestacional.

Definición operacional: Feto con un peso al nacimiento por debajo de la percentil 10 para la edad y el sexo. Sin alteraciones anatómicas, cromosómicas o génicas.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente.

Resultado fetal adverso compuesto

Definición conceptual: Dentro de esta variable se incluyó la presencia de las siguientes patologías, definidas de la forma especificada en cada una de ellas:

- Parto prematuro: Nacimiento del feto antes de las 37 semanas de gestación.
- Ruptura prematura de membranas: Ruptura de las membranas corioamnióticas antes de las 37 semanas de gestación.
- Fetos con restricción del crecimiento intrauterino: Feto con un peso estimado por ultrasonido debajo de la percentil 3 con o sin el Doppler pulsado alterado o un feto con un peso estimado por ultrasonido debajo de la percentil 10 con al menos un parámetro Doppler alterado (índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas mayor a la percentil 95, índice de pulsatilidad de la arteria umbilical por arriba de la percentil 95, índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media menor a la percentil 5, índice de pulsatilidad del ducto venoso mayor a la percentil 95). Sin alteraciones anatómicas, cromosómicas o génicas al momento del nacimiento.
- Fetos pequeños para la edad gestacional: Feto con un peso al nacimiento por debajo de la percentil 10 para la edad y el sexo. Sin alteraciones anatómicas, cromosómicas o génicas.
- Muertes perinatales: Muerte del feto o del recién nacido entre el periodo comprendido de las 24 semanas de gestación hasta los primeros 28 días de vida extrauterina. Descartando la presencia de alteraciones estructurales, síndromes génicos o alteraciones cromosómicas.

Definición operacional: Se consideró presente cuando ocurrió alguno de los resultados perinatales incluidos dentro de la definición conceptual.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente.

Resultado materno adverso compuesto

Definición conceptual: Dentro de esta variable se incluyó la presencia de las siguientes patologías, definidas de la forma especificada en cada una de ellas:

- Diabetes gestacional: Alteración de una curva de tolerancia oral a la glucosa realizada entre las 24 a 28 semanas de gestación, usando una carga de glucosa de 100 o 75 gr, con dos o mas valores alterados. Los puntos de corte para el diagnóstico son 95 mg/dL en ayuno, 180 mg/dL a la hora, 155 mg/dL a las dos horas, 140 mg/dL a las tres horas.
- Preeclampsia: Incremento de la presión arterial sistólica (≥ 140 mmHg) o la diastólica (≥ 90 mmHg) posterior a las 20 semanas de gestación en al menos dos tomas de presión arterial y la presencia de proteinuria en una recolección de orina de 24 horas mayor a 300 mg o la presencia de datos clínicos.
- Hemorragia obstétrica: Pérdida sanguínea estimada en un parto mayor a 500 cc y en una cesárea mayor a 1000 cc.
- Cervicovaginitis. Infección vaginal relacionada con microorganismos como la *Cándida albicans*, *Gardnerella vaginalis* u organismos productores de una vaginosis aeróbia. Se debe contar con un cultivo vaginal positivo a cualquiera de estos microorganismos.
- Infección de vías urinarias. Urocultivo positivo a cualquier microorganismo con un conteo de unidades formadoras de colonias mayor a 300 mil.

Definición operacional: Se consideró presente cuando ocurrió alguno de los resultados perinatales incluidos dentro de la definición conceptual.

Tipo de variable: Nominal.

Nivel de medición: Presente/Ausente.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Este protocolo de estudio es de carácter retrolectivo, se incluyeron en el análisis todas las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó estadística descriptiva para caracterizar a la población y posterior a valorar si las variables presentaban una distribución normal, se usó la media y desviación estandar o la mediana y rango para reportar las variables cuantitativas continuas.

Se usaron porcentajes para las cualitativas.

Se calculó el Odds ratio (OR) de cada variable independiente asociado con cada variable dependiente. Para este cálculo se realizaron tablas de dos por dos usando una prueba de chi cuadrada de bondad de ajuste o prueba exacta de Fisher.

Para ser evaluadas dentro de cada uno de los modelos las pacientes fueron incluidas de manera independiente en cada uno de los subgrupos de la variable dependiente.

Debido a que todas las variables dependientes eran dicotómicas, se usó un modelo de regresión logística para determinar los OR ajustados de cada variable

independiente (en el caso de las variables con más de tres categorías, estas de manejaron como variables Dummy) en relación a cada variables dependiente.

Se evaluó un modelo para cada una de las variables dependientes y se reportó el OR ajustado con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y su respectivo valor de P . Se usó una tasa de error tipo I (alfa) a dos colas de 0.05 en todas las pruebas. El análisis estadístico se llevo a cabo usando el programa IBM SPSS Statistics para Macintosh, Versión 18.

RESULTADOS

Los datos del presente estudio se recabaron de una base de datos de pacientes embarazadas infectadas con el VIH. Esta base fue creada por el Departamento de Infectología e Inmunología del Instituto Nacional de Perinatología. Se formó a partir del año 1989 y los datos de las pacientes se han recabado a partir de esa fecha de manera prospectiva. La base de datos cuenta con:

- 1) Características sociodemográficas de las pacientes, incluyendo las variables edad, ocupación, lugar de residencia, grado de estudios, estado civil y datos de la pareja.
- 2) Antecedentes personales, como toxicomanias, enfermedades previas y crónicas, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales e infecciones de transmisión sexual.
- 3) Datos relacionados con la infección por el VIH, incluyendo fecha de diagnóstico, carga viral, niveles de CD4, tiempo de inicio de la terapia antiretroviral, tipo de terapia antiretroviral usada durante el embarazo, vía de adquisición e infecciones asociadas al VIH.
- 4) Antecedentes ginecoobstétricos, como características del embarazo actual, complicaciones durante la gestación, datos del recién nacido, vía de resolución y complicaciones durante la resolución.
- 5) Datos del recién nacido y de su seguimiento.

El total de pacientes incluídas dentro de esta base de datos es de 473 pacientes, de estas pacientes se excluyeron 28 pacientes debido a que no contaban con los datos completos, cuatro pacientes presentaron un embarazo gemelar, en tres

pacientes el feto presentó alguna alteración estructural o cromosómica (un feto con gastrosquisis, un feto con trisomía 21 y otro con una tetralogía de Fallot), cinco pacientes presentaron una pérdida de primer o segundo trimestre y una paciente tuvo un embarazo ectópico. Al final dentro del análisis se incluyeron un total de 432 pacientes.

El mayor número de pacientes ha ingresado a nuestra Institución en los últimos años (41.4%), un 21.8 % ingreso antes del año 2000 y el otro 36.8% entre los años 2001 al 2009. La edad gestacional promedio de ingreso al Instituto fue de 25.2 ± 7.5 semanas. La edad de las pacientes fue en promedio de 26.83 ± 5.8 años. El 85.8% de nuestras pacientes tenía un nivel básico de estudios (primaria, secundaria o preparatoria), el 1.9% era analfabeta y solo el 6% contaba con un grado de licenciatura o un posgrado. El promedio de parejas sexuales fue de 3 ± 2 ; con un inicio de vida sexual en promedio a los 19.1 ± 10.1 años.

La mayoría de las pacientes (45.8%) viven con su pareja en unión libre, el 24.3% son solteras, el 20.1% casadas, el 6.3% viudas y el 3.5% divorciadas. Solo el 9% de nuestra población consume algún tipo de droga, de estas el 2.5% consume cocaína, el 2.1% solventes, 1.9% tabaco, 1.6% marihuana y el consumo de heroína o alcohol es realizado solo por el 0.5%, cada una.

La principal vía de adquisición de la infección por el VIH es la sexual (95.1%) y la segunda más frecuente fue la transmisión vertical que contribuye con el 3,5% de nuestras pacientes, la transmisión por una transfusión o el uso de drogas se reportan en el 0.9% y el 0.5%, respectivamente.

En relación al inicio del control prenatal en nuestra Institución, el 47.7% de las pacientes fueron referidas en segundo trimestre, el 41.4% en tercer trimestre y solo el 9.3% en primer trimestre. Las semanas de gestación al inicio de su control prenatal fue en promedio las 25.2 ± 5.6 . El número de gestas [mediana (rango)] en nuestras pacientes fue de 2 (1 - 17).

En el 27.8% de nuestras pacientes se presentó de manera concomitante otra infección de transmisión sexual. La infección de transmisión sexual más frecuente fue la presencia del virus del papiloma humano en el 14.8% de las pacientes, la segunda más frecuente fue *Chlamydia trachomatis* en el 6.0% de los casos, en el 2.5% se presentó una infección por *Trichomona vaginalis*, el herpes genital, el molluscum contagioso y la sífilis se presentaron cada una de ellas en menos del 2% de las pacientes.

De las pacientes atendidas a partir del año 2,000, la mayoría cursó durante su embarazo y resolución del mismo con carga viral no detectable, con una mediana de cuenta de CD4 de 298 (10-1105) células. En relación al manejo farmacológico, el 87.5% inicio su tratamiento durante el embarazo y solo el 15.5% antes de la gestación, el esquema más usado es el que contenía dentro de los fármacos los agentes zidovudina más lamivudina, adicionalmente con un inhibidor de proteasa, este esquema se utilizó en el 60.2% de las pacientes.

La cesárea (87.7%) fue la vía de resolución más frecuente en nuestra población. Al 1.2% de nuestras pacientes se les realizó un legrado uterino instrumentado y una paciente fue sometida a una laparoscopia por un embarazo ectópico.

El 60% de los recién nacidos fue del sexo masculino y el 40% del femenino. La edad gestacional al nacimiento fue en promedio de 38.5 ± 2.1 semanas y la media del peso al nacimiento de 2900 ± 334 g.

El uso de un inhibidor de proteasa como parte del esquema de tratamiento se asoció con una menor frecuencia de un resultado materno adverso compuesto (OR 0.60; IC 95% 0.38-0.94, $p = 0.025$). Como factor protector contra la ocurrencia de un resultado fetal adversos compuestos se identificó el antecedente de una pareja estable (OR 0.59; IC 95% 0.37-0.93, $p = 0.025$).

Factores relacionados a una mayor frecuencia de un resultado fetal adverso compuesto se encontraron: uso de drogas (OR 2.76; IC 95% 1.40-3.83, $p = 0.002$), coinfección con otras infecciones de transmisión sexual (OR 3.28; IC 95% 2.05-5.24, $p = 0.001$) y ser primigesta (OR 2.1; IC 95% 1.28-3.40, $p = 0.003$).

En relación a la presentación de un feto pequeño para la edad gestacional el único factor involucrado en el primer análisis fue el uso de inhibidores de proteasa (OR 5.33; IC 95% 2.46-11.53, $p = 0.001$).

El uso de drogas (OR 2.25; IC 95% 1.05-5.06, $p = 0.044$) y la presencia de infecciones de transmisión sexual (OR 6.63; IC 95% 3.57-12.31, $p = 0.001$) se asociaron con la ocurrencia de un parto pretérmino. Por otra parte, niveles de CD4 mayores a 350 células se comportó como un factor protector (OR 0.37; IC 95% 0.17-0.79, $p = 0.008$) contra el parto pretérmino.

Una vez realizado el análisis multivariado mediante una regresión logística, se encontró en relación al resultado materno adverso compuesto (Odds Ratio Ajustado, Intervalo de Confianza al 95%) que el uso de inhibidores de proteasa perdió su asociación estadística (ORA 1.04; IC 95% 0.53-2.05, $p = 0.89$),

identificándose como el único factor asociado a esta variable el ingreso a nuestra Institución antes del año 2000 (ORA 3.94; IC 95% 1.62-9.58, $p = 0.002$).

En el análisis multivariado los factores asociados a un incremento en la frecuencia de un resultado fetal adverso compuesto fueron, el uso de drogas (ORA 2.54; IC 95% 1.09-5.88, $p = 0.03$), la presencia de infecciones concomitantes de transmisión sexual (ORA 3.51; IC 95% 1.93-6.36, $p = 0.001$) y el uso de inhibidores de proteasa (ORA 3.33; IC 95% 1.55-7.17, $p = 0.002$). Por otra parte, el antecedente de una pareja estable (ORA 0.53; IC 95% 0.29-0.94, $p = 0.03$) se mantuvo como un factor protector.

En el caso de los fetos pequeños para la edad gestacional el factor que adquirió significancia fue el uso de drogas (ORA 3.27; IC 95% 1.23-8.72, $p = 0.01$), mientras que el uso de inhibidores de proteasa permaneció significativo (ORA 19.7; IC 95% 4.26-91.1, $p = 0.001$).

Las infecciones concomitantes de transmisión sexual continuaron siendo un factor asociado con la presencia de un parto prematuro (ORA 6.63; IC 95% 3.30-16.55, $p = 0.001$), mientras que el uso de drogas (ORA 2.23; IC 95% 0.77-6.43, $p = 0.13$) perdió esta asociación. Por otra parte, como factores protectores contra la ocurrencia de esta variable se mantuvo el valor de CD4 mayor a 350 células (ORA 0.27; IC 95% 0.18-0.77, $p = 0.01$) y se identificó como nueva variable protectora el tener una pareja estable (ORA 0.44; IC 95% 0.20-0.98, $p = 0.041$).

En las tablas I a IV se muestran los OR crudos y ajustados de cada una de las variables relacionadas con cada uno de los resultados perinatales evaluados.

TABLA I
ODDS RATIO CRUDOS Y AJUSTADOS PARA LA VARIABLE RESULTADO
MATERNO ADVERSO COMPUESTO

	Resultado Materno Adverso Compuesto		Análisis Univariado		Análisis Multivariado*	
	Presente n (%)	Ausente n (%)	OR (IC 95%)	p	OR ajustado (IC 95%)	p
Periodo de Ingreso						
Antes del 2000	40 (9.3)	53 (12.3)	3.11 (1.76-5.49)	0.001	3.94 (1.62-9.58)	0.002
2001-2010	31 (7.2)	128 (29.7)	0.93 (0.54-1.60)	0.84	1.06 (0.58-5.62)	0.08
Después del 2010	33 (7.7)	146 (33.9)	1.0		1.0	
Trimestre de Ingreso						
I	9 (2.1)	31 (7.3)	1.0	0.32	1.0	
II	57 (13.4)	149 (35.1)	1.12 (0.55-2.23)		1.39 (0.46-4.25)	0.55
III	38 (8.9)	141 (33.2)	1.54 (0.65-3.11)	0.23	1.45 (0.42-3.98)	0.16
Edad						
< 18 años	4 (0.9)	20 (4.6)	1.0		1.0	
19-35 años	85 (19.7)	276 (64)	0.64 (0.21-1.95)	0.44	0.39 (0.70-2.28)	0.30
> 35 años	15 (3.5)	25 (5.8)	1.33 (0.56-2.66)	0.08	1.71 (0.26-3.81)	0.07
Escolaridad						
9 años o menos	69 (17.1)	240 (59.4)	0.68 (0.41-1.15)	0.154	0.56 (0.29-1.09)	0.08
10 años o más	28 (6.9)	67 (16.6)				
Uso de Drogas						
Si	14 (3.3)	25 (5.9)	1.91 (0.95-3.83)	0.065	2.15 (0.90-5.11)	0.08
No	87 (20.6)	297 (70.2)				
Pareja estable						
Si	78 (18.1)	212 (49.2)	1.62 (0.98-2.67)	0.054	1.98 (0.91-4.65)	0.12
No	26 (6.0)	115 (26.7)				
Infecciones de transmisión sexual						
Si	35 (8.1)	85 (19.7)	1.44 (0.89-2.32)	0.12	1.34 (0.74 -2.42)	0.32

No	69 (16)	242 (56.1)				
Número de Embarazos						
1	22 (5.1)	81 (18.8)	0.81 (0.47-1.38)	0.45	0.82 (0.40-1.71)	0.82
2 o >	82 (19)	246 (57.1)				
Carga Viral (copias del ARN viral)						
< 1000	40 (10.7)	165 (44.1)	0.68 (0.42-1.12)	0.13	0.93 (0.40 -1.71)	0.90
> 1000	44 (11.8)	125 (33.4)				
Número de CD4						
> 350	27 (7.2)	113 (30.1)	0.71 (0.42-1.19)	0.19	0.81 (0.40-1.62)	0.55
< 350	59 (15.7)	176 (46.9)				
Inicio del Tratamiento						
Antes del embarazo	12 (2.8)	55 (12.8)	0.64 (0.33-1.25)	0.19	0.80 (0.34-1.88)	0.61
En el embarazo	92 (21.3)	272 (63.1)				
Uso de Inhibidores de Proteasa						
Si	53 (12.3)	207 (48)	0.60 (0.38-0.94)	0.025	1.04 (0.53-2.05)	0.89
No	51 (11.8)	120 (27.8)				
Inicio de Actividad Sexual						
< 15 años	24 (5.6)	63 (14.8)	1.23 (0.32-3.45)	0.38	1.28 (0.25-6.47)	0.76
16-18 años	50 (11.8)	142 (33.4)	1.25 (0.42-4.21)	0.42	1.39 (0.29-6.56)	0.67
> 19 años	30 (7.1)	116 (27.3)	1.0		1.0	

*Se incluyeron para el análisis multivariado todas las variables incluidas en la tabla.

TABLA II
ODDS RATIO CRUDOS Y AJUSTADOS PARA LA VARIABLE RESULTADO FETAL ADVERSO COMPUESTO

	Resultado Fetal Adverso Compuesto		Análisis Univariado		Análisis Multivariado*	
	Presente n (%)	Ausente n (%)	OR (IC 95%)	p	OR Ajustado (IC 95%)	p
Periodo de Ingreso						
Antes 2000	19 (4.4)	74 (17.2)	1.2 (0.25-1.94)	0.55	1.34 (0.54-3.21)	0.22
2001-2010	37 (8.6)	122 (28.3)	0.97 (0.32-1.86)	0.61	1.1 (0.35-2.12)	0.53
Después del 2010	47 (10.9)	132 (30.6)	1.0		1.0	
Trimestre de Ingreso						
I	6 (1.4)	34 (8.0)	1.0		1.0	
II	52 (12.2)	154 (36.2)	1.29 (0.33-3.04)	0.35	1.33 (0.25-2.07)	0.71
III	45 (10.6)	134 (31.5)	1.69 (0.43-3.33)	0.46	1.51 (0.14-4.57)	0.71
Edad						
< 18 años	8 (1.9)	16 (3.7)	1.0		1.0	
19-35 años	84 (19.5)	277 (64.3)	1.17 (0.25-3.45)	0.33	1.29 (0.33-5.055)	0.26
> 35 años	11 (2.6)	29 (6.7)	1.33 (0.22-2.54)	0.42	1.61 (0.12-3.15)	0.71
Escolaridad						
9 años o menos	75 (18.6)	234 (57.9)	1.06 (0.61-1.83)	0.82	1.35 (0.44-1.89)	0.83
10 años o más	22 (5.4)	73 (18.1)				
Uso de Drogas						
Si	17 (4.0)	22 (5.2)	2.76 (1.40-3.83)	0.002	2.54 (1.09-5.88)	0.03
No	84 (19.9)	300 (70.9)				
Pareja estable						
Si	60 (13.9)	230 (53.4)	0.59 (0.37-0.93)	0.025	0.53 (0.29-0.94)	0.03
No	43 (10)	98 (22.7)				
Infecciones de transmisión sexual						
Si	49 (11.4)	71 (16.5)	3.28 (2.05-5.24)	0.001	3.51 (1.93-6.36)	0.001
No	54 (12.5)	257 (59.6)				

Número de Embarazos

1	36 (8.4)	67 (15.5)	2.09 (1.28-3.40)	0.003	1.96 (0.98-3.93)	0.057
---	----------	-----------	---------------------	-------	---------------------	-------

2 o >	67 (15.5)	261 (60.6)				
-------	-----------	------------	--	--	--	--

Carga Viral (copias del ARN viral)

< 1000	46 (12.3)	159 (42.5)	0.87 (0.54-1.41)	0.58	0.90 (0.49-1.66)	0.74
--------	-----------	------------	---------------------	------	---------------------	------

> 1000	42 (11.2)	127 (34.0)				
--------	-----------	------------	--	--	--	--

Número de CD4

> 350	28 (7.5)	112 (29.9)	0.69 (0.42-1.15)	0.16	0.52 (0.25-1.06)	0.07
-------	----------	------------	---------------------	------	---------------------	------

< 350	62 (16.5)	173 (46.1)				
-------	-----------	------------	--	--	--	--

Inicio del Tratamiento

Antes del embarazo	16 (3.7)	51 (11.8)	0.99 (0.54-1.84)	0.99	0.77 (0.34-1.78)	0.55
--------------------	----------	-----------	---------------------	------	---------------------	------

En el embarazo	87 (20.2)	277 (64.3)				
----------------	-----------	------------	--	--	--	--

Uso de Inhibidores de Proteasa

Si	75 (17.4)	185 (42.9)	2.07 (1.27-3.36)	0.003	3.33 (1.55-7.17)	0.002
----	-----------	------------	---------------------	-------	---------------------	-------

No	28 (6.5)	143 (33.2)				
----	----------	------------	--	--	--	--

Inicio de Actividad Sexual

< 15 años	24 (5.6)	63 (14.8)	0.73 (0.23-2.34)	0.67	0.67 (0.32-1.40)	0.89
-----------	----------	-----------	---------------------	------	---------------------	------

16-18 años	49 (11.5)	143 (33.6)	1.33 (0.34-7.65)	0.72	1.12 (0.19-6.57)	0.56
------------	-----------	------------	---------------------	------	---------------------	------

> 19 años	30 (7.1)	116 (27.3)	1.0		1.0	
-----------	----------	------------	-----	--	-----	--

*Se incluyeron para el análisis multivariado todas las variables incluidas en la tabla.

TABLA III

ODDS RATIO CRUDOS Y AJUSTADOS PARA LA VARIABLE FETO PEQUEÑO
PARA LA EDAD GESTACIONAL

	Feto Pequeño para la Edad Gestacional		Análisis Univariado		Análisis Multivariado*	
	Presente n (%)	Ausente n (%)	OR (IC 95%)	p	OR Ajustado (IC 95%)	p
Periodo de Ingreso						
Antes 2000	7 (1.7)	83 (19.8)	4.5 (0.54-7.69)	0.10	8.96 (0.71-13.1)	0.09
2001-2010	25 (6.0)	133 (31.7)	0.56 (0.24-2.21)	0.23	0.67 (0.31-1.42)	0.30
Después del 2010	30 (7.1)	142 (33.8)	1.0		1.0	
Trimestre de Ingreso						
I	6 (1.4)	33 (8.0)	1.0		1.0	
II	29 (7.0)	170 (41.1)	1.45 (0.19-3.12)	0.97	1.69 (0.21-2.26)	0.69
III	27 (6.5)	149 (36)	1.67 (0.32-4.12)	0.72	1.93 (0.45-3.91)	0.93
Edad						
< 18 años	5 (1.2)	17 (4.0)	1.0		1.0	
19-35 años	51 (12.1)	302 (71.9)	3.1 (0.56-20.11)	0.53	3.96 (0.81-19.2)	0.08
> 35 años	6 (1.4)	33 (7.9)	2.97 (0.46-23.2)	0.62	3.62 (0.51-25.5)	0.19
Escolaridad						
9 años o menos	42 (10.7)	259 (65.7)	0.78 (0.41-1.46)	0.43	0.94 (0.39-2.26)	0.90
10 años o más	16 (4.1)	77 (19.5)				
Uso de Drogas						
Si	10 (2.4)	29 (7.0)	2.14 (0.98-4.66)	0.05	3.27 (1.23-8.72)	0.01
No	52 (12.5)	324 (78.1)				
Pareja estable						
Si	40 (9.5)	242 (57.6)	0.87 (0.49-1.53)	0.63	0.94 (0.46-1.94)	0.94
No	22 (5.2)	116 (27.6)				
Infecciones de transmisión sexual						
Si	23 (5.5)	95 (22.6)	1.63 (0.92-2.87)	0.088	1.81 (0.87-3.76)	0.11
No	39 (9.3)	263 (62.6)				

Número de Embarazos						
1	21 (5.0)	80 (19)	1.78 (0.99-3.18)	0.50	1.77 (0.76-4.12)	0.17
2 o >	41 (9.8)	278 (66.2)				
Carga Viral (copias del ARN viral)						
< 1000	30 (8.2)	170 (46.4)	0.99 (0.56-1.77)	0.98	1.18 (0.56-2.48)	0.65
> 1000	25 (6.8)	141 (38.5)				
Número de CD4						
> 350	18 (4.9)	118 (32.2)	0.75 (0.41-1.37)	0.35	0.73 (0.30-1.75)	0.48
< 350	39 (10.6)	192 (52.3)				
Inicio del Tratamiento						
Antes del embarazo	7 (1.7)	56 (13.3)	0.68 (0.29-1.58)	0.37	0.40 (0.14-1.11)	0.08
En el embarazo	55 (13.1)	302 (71.9)				
Inhibidores de Proteasa						
Si	54 (12.9)	200 (47.6)	5.33 (2.46-11.53)	0.001	19.7 (4.2-91.09)	0.001
No	8 (1.9)	158 (37.6)				
Inicio de Actividad Sexual						
< 15 años	13 (3.1)	70 (16.9)	1.58 (0.23-6.71)	0.57	2.31 (0.34-15.4)	0.38
16-18 años	31 (7.5)	156 (37.7)	1.34 (0.32-8.12)	0.63	1.25 (0.20-7.69)	0.80
> 19 años	18 (4.3)	126 (30.4)	1.0		1.0	

*Se incluyeron para el análisis multivariado todas las variables incluidas en la tabla.

TABLA IV

ODDS RATIO CRUDOS Y AJUSTADOS PARA LA VARIABLE PARTO PRETÉRMINO

	Parto Pretérmino		Análisis Univariado		Análisis Multivariado*	
	Presente n (%)	Ausente n (%)	OR (IC 95%)	p	OR Ajustado (IC 95%)	p
Periodo de Ingreso						
Antes 2000	10 (2.4)	79 (18.9)	1.56 (0.56-6.32)	0.65	1.35 (0.30-5.91)	0.68
2001-2010	23 (5.5)	135 (32.2)	1.45 (0.34-5.23)	0.32	1.39 (0.26-4.48)	0.24
Después del 2010	20 (4.8)	152 (36.3)	1.0		1.0	
Trimestre de Ingreso						
I	4 (1.0)	35 (8.5)	1.0		1.0	
II	23 (5.6)	175 (42.6)	1.19 (0.47-3.11)	0.58	1.11 (0.51-2.38)	0.44
III	26 (6.3)	150 (36.3)	2.00 (0.25-9.87)	0.62	1.13 (0.11-11.5)	0.78
Edad						
< 18 años	1 (0.2)	21 (5.0)	1.0		1.0	
19-35 años	46 (11)	306 (73)	1.31 (0.42-2.41)	0.54	1.43 (0.54-3.33)	0.66
> 35 años	6 (1.4)	33 (7.9)	1.36 (0.29-2.43)	0.52	1.58 (0.42-3.24)	0.58
Escolaridad						
9 años o menos	44 (11.2)	256 (65.1)	2.11 (0.91-4.86)	0.73	1.80 (0.62-5.18)	0.27
10 años o más	7 (1.8)	86 (21.9)				
Uso de Drogas						
Si	9 (2.2)	30 (7.2)	2.25 (1.05-5.06)	0.044	2.23 (0.77-6.43)	0.13
No	44 (10.6)	331(80)				
Pareja estable						
Si	30 (7.2)	251 (59.9)	0.59 (0.33-1.07)	0.083	0.44 (0.20-0.98)	0.041
No	23 (5.5)	115 (27.4)				
Infecciones de transmisión sexual						
Si	35 (8.4)	83 (19.8)	6.63 (3.57-12.31)	0.001	7.4 (3.3-16.55)	0.001
No	18 (4.3)	283 (67.5)				

Número de Embarazos

1	14 (3.3)	87 (20.8)	1.15 (0.59-2.21)	0.67	0.74 (0.28-1.97)	0.55
---	----------	-----------	---------------------	------	---------------------	------

2 o >	39 (9.3)	279 (66.6)				
-------	----------	------------	--	--	--	--

Carga Viral (copias del ARN viral)

< 1000	21 (5.8)	179 (49.0)	0.65 (0.35-1.22)	0.18	0.90 (0.40-2.00)	0.79
--------	----------	------------	---------------------	------	---------------------	------

> 1000	25 (6.8)	140 (38.4)				
--------	----------	------------	--	--	--	--

Número de CD4

> 350	9 (2.5)	127 (34.7)	0.37 (0.17-0.79)	0.008	0.27 (0.18-0.77)	0.01
-------	---------	------------	---------------------	-------	---------------------	------

< 350	37 (10.1)	193 (52.7)				
-------	-----------	------------	--	--	--	--

Inicio del Tratamiento

Antes del embarazo	5 (1.2)	58 (13.8)	0.55 (0.21-1.44)	0.22	0.42 (0.11-1.56)	0.19
--------------------	---------	-----------	---------------------	------	---------------------	------

En el embarazo	48 (11.5)	308 (73.5)				
----------------	-----------	------------	--	--	--	--

Uso de Inhibidores de Proteasa

Si	35 (8.4)	219 (52.3)	1.3 (0.71-2.39)	0.38	2.22 (0.89-5.82)	0.08
----	----------	------------	--------------------	------	---------------------	------

No	18 (4.3)	147 (35.1)				
----	----------	------------	--	--	--	--

Inicio de Actividad Sexual

< 15 años	15 (3.6)	68 (16.5)	0.65 (0.22-6.56)	0.24	0.74 (0.13-7.67)	0.80
-----------	----------	-----------	---------------------	------	---------------------	------

16-18 años	23 (5.6)	164 (39.7)	0.58 (0.23-7.14)	0.13	0.69 (0.10-6.98)	0.76
------------	----------	------------	---------------------	------	---------------------	------

> 19 años	15 (3.6)	128 (31)	1.0		1.0	
-----------	----------	----------	-----	--	-----	--

*Se incluyeron para el análisis multivariado todas las variables incluidas en la tabla.

DISCUSIÓN

Dentro de los resultados analizados, las dos variables con un peso específico son el parto prematuro y los fetos pequeños para la edad gestacional. Estas dos condiciones son la principal causa de morbilidad en los recién nacidos, principalmente el parto prematuro. Se asocian con la presencia de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular o incluso daño neurológico importante o muerte^{12,13}.

En nuestras pacientes embarazadas con VIH los factores que se relacionan con la presencia de un feto pequeño para la edad gestacional fueron el consumo de drogas y el uso de inhibidores de proteasa. En otros estudios el consumo de drogas también se ha relacionado con alteraciones en la curva de crecimiento del feto. Se ha reportado una asociación específica entre el consumo de tabaco en pacientes embarazadas con VIH y la presencia de fetos pequeños para la edad gestacional (OR 1.78; IC 95% 1.24-2.54)⁷. En un estudio esta asociación solo permaneció significativa en el caso de pacientes que consumían una cantidad mayor a 20 cigarrillos al día (RR 1.64; IC 95% 1.12-2.40)¹¹. Otros reportes indican un incremento exclusivamente con el consumo de cocaína, marihuana o anfetaminas, pero no con el consumo de tabaco⁶. Dentro de nuestro estudio incluimos en un solo grupo a las pacientes que consumían tabaco o algún otro tipo de droga y aunque esto no permite obtener resultados específicos para cada tipo de droga o tomar en consideración la cantidad de consumo, lo cual sería ideal; nos permite tener una noción general de los efectos que estas sustancias como grupo tiene en los resultados perinatales de las pacientes con VIH.

El uso de terapia antiretroviral combinada se ha asociado con la disminución en la ganancia de peso en los fetos. En un estudio realizado en Botswana la terapia antiretroviral altamente activa (zidovudina, lamivudina, nevirapina), sin la inclusión de inhibidores de proteasa, se asoció (ORA 1.75; IC 95% 1.21-2.52) con un incremento en la prevalencia de fetos con un percentil de peso menor a 3 al momento del nacimiento¹⁴. Esto se ha corroborado en algunos estudios^{7,11}, sin embargo, en otros esta asociación no es significativa^{6,11,15}. La asociación entre los inhibidores de proteasa y la presencia de fetos pequeños para la edad gestacional ha sido evaluada en diferentes estudios, encontrando también datos controversiales. En algunos estudios no se encontró una relación entre el uso de inhibidores de proteasa y la presencia de fetos con restricción del crecimiento intrauterino^{6,16}; por el contrario, en un estudio encontraron una prevalencia más alta de fetos con un peso menor a 2500 gr al nacimiento en pacientes manejadas con algún inhibidor de proteasa (23.0% contra 12.0%, $p < 0.001$)¹⁷. Cabe señalar que la definición de fetos con alteración en la curva de crecimiento entre estos estudios es totalmente diferente, lo que puede ocasionar esta diferencia en los resultados. La definición usada en nuestro estudio es la de un peso menor a la percentil 10 al momento del nacimiento, lo cual toma en consideración el sexo del recién nacido y la edad gestacional, sin embargo, no distingue entre los fetos pequeños constitucionalmente sanos y los fetos con alteración en la curva de crecimiento secundario a una disfunción placentaria. Nosotros buscamos de manera muy específica la asociación entre el uso de inhibidores de proteasa y la presencia de fetos pequeños para la edad gestacional encontrando un dato (ORA 19.71; IC 95% 4.26-91.1) totalmente diferente al reportado en la literatura. El diseño

retroactivo, la falta de control de otras variables como la presencia de hipertensión o el índice de masa corporal pueden contribuir a la presencia de este resultado, además, del uso en más del 50% de nuestras pacientes de inhibidores de proteasa como parte de su terapia antiretroviral. Se debe evaluar esta variable de manera prospectiva y determinar de manera más objetiva su relación con la presencia de alteraciones en la curva de crecimiento de los fetos.

Otros factores reportados en la literatura asociados con la presentación de alteraciones en la curva de crecimiento en los fetos de pacientes embarazadas infectadas con VIH son la presencia de hipertensión arterial (OR 2.79; IC 95% 1.36-5.74)⁷, un índice de masa corporal menor a 18.5 (OR 3.25; IC 95% 2.01-5.27)⁷ y la adquisición perinatal del VIH por la madre (OR 5.67; IC 95% 1.03-31.61)¹⁸. Estas variables no fueron incluidas dentro de nuestro análisis por lo que deben ser consideradas en un futuro proyecto.

Con relación a la presentación de un parto prematuro los factores asociados fueron el contar con una pareja, la presencia de una infección de transmisión sexual y un conteo de linfocitos CD4 mayor a 350. En población embarazada no infectada con el VIH, investigadores en 6 hospitales públicos en Malasia encontraron que el no ser casada incrementa la probabilidad de un parto prematuro (OR 1.66; IC95% 1.05-2.61)¹⁹, en otro estudio donde evaluaron una población Afro-Americana de pacientes embarazadas no se encontró una diferencia en la incidencia de parto prematuro (RR 0.8; IC 95% 0.56-1.56) entre las pacientes casadas y las no casadas²⁰. En nuestro estudio el contar con el apoyo de una pareja disminuye la incidencia de un parto prematuro, esto se puede deber a el apoyo económico que una pareja brinda a las pacientes, lo que les permite

tener acceso a servicios de salud de manera oportuna, donde pueden identificar y manejar otros factores de riesgo asociados a un parto prematuro. Nuestro resultado no concuerda con lo reportado por otros autores quienes no encuentran una asociación significativa (OR 1.65; IC95% 0.87-3.11) en pacientes embarazadas con VIH, entre el tener pareja y la presencia de un parto prematuro¹⁴, por lo que vale la pena seguir evaluando la importancia de esta variable y su relación con un parto pretérmino.

Las infecciones de transmisión sexual en pacientes con VIH se han asociado con la presencia de un parto pretérmino (OR 2.11; IC 95% 1.12-3.97)¹⁰, aunque no en todos los estudios esta asociación es significativa⁹. Los microorganismos mas evaluados son *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, el virus del papiloma humano y la sífilis. Otra infección reportada es la ocasionada por el virus de la hepatitis B, la cual en un estudio no mostró una relación (OR 0.3; IC 95% 0.01-1.4) con parto prematuro en pacientes con VIH¹⁵. En nuestro estudio la asociación entre la presencia de infecciones de transmisión sexual y un parto prematuro permaneció significativa posterior al análisis multivariado.

Nosotros encontramos que los niveles de CD4 mayores a 350 células se asocian con una disminución en la presentación de un parto prematuro. Esto concuerda con lo reportado en otros estudios donde han encontrado una disminución en el riesgo de parto prematuro con niveles de CD4 de 351 a 500 (ORA 0.64; IC 95% 0.47-0.87) y niveles mayores a 500 (ORA 0.73; IC 95% 0.55-0.96)¹¹. Este dato es interesante, ya que nos obliga a tratar de mantener niveles de CD4 al menos por arriba de 350 en nuestras pacientes embarazadas con VIH, para poder tener un impacto sobre la incidencia de parto prematuro.

Existen factores de riesgo en pacientes embarazadas con VIH que se asocian con la presencia de un resultado materno adverso. Una edad mayor a 35 años se ha relacionado con un aumento en la incidencia de anemia, definida como una hemoglobina menor a 10 gr/dl (20.5% contra 8.4%, $p = 0.003$)⁸. En otro estudio la presencia de una infección concomitante por el virus de la hepatitis C (OR 8.5; IC 95% 2.2-33.1) y el inicio de la terapia antiretroviral antes de embarazo (OR 20; IC 95% 2.4-162.3) incrementan la presentación de diabetes gestacional²¹. En nuestro estudio la edad de las pacientes no contribuyó a la presentación de un resultado materno adverso y la infección por el virus de la hepatitis C no se evaluó dentro de nuestro análisis. El único factor con el que se encontró relación fue con el periodo de ingreso a nuestra Institución, encontrando una mayor incidencia de resultados maternos adversos en el grupo de pacientes que ingresaban antes del año 2000. Esto puede tener una explicación lógica, ya que se ha observado que las pacientes embarazadas con VIH atendidas en años recientes en comparación a las primeras décadas del brote de esta patología, presentan una disminución en el consumo de drogas, una disminución en la coinfección por el virus de la hepatitis C, un mayor número de pacientes inicia su terapia antiretroviral al momento de confirmar el embarazo, la recibe durante el embarazo o al menos recibe profilaxis al momento del parto, sus niveles de carga viral son menores y sus niveles de CD4 con más altos al momento del nacimiento del feto¹⁵. Aunque nosotros no realizamos el análisis del comportamiento de nuestra población de acuerdo al año de ingreso, la combinación de todos estos factores pudo permitir la mejora de los resultados maternos en las últimas décadas.

En el presente estudio el uso de drogas, la presencia de una pareja, la presencia de una infección de transmisión sexual y el uso de inhibidores de proteasa incrementan la probabilidad de un resultado fetal adverso. En la literatura la presencia de infecciones de transmisión sexual se ha relacionado con la presentación de diferentes complicaciones en los recién nacidos como muerte neonatal (ORA 6.3; IC 95% 1.41-28.14) o neumonía (ORA 4.74; IC 95% 1.51-14.90)⁹. Otros investigadores han reportado que la edad mayor a 29 años (OR 2.89; IC 95% 1.05-7.90) y la presencia de una infección del tracto respiratorio inferior (OR 4.13; IC 95% 1.10-15.58) también se asocian a la presencia de muerte neonatal⁷. La asociación encontrada en nuestro estudio entre la terapia antiretroviral y resultados fetales adversos también ha sido encontrada por otros investigadores no solo en relación a la presencia de fetos pequeños para la edad gestacional, si no también en relación al incremento de la incidencia de parto prematuro.

En este trabajo se ha corroborado la asociación de diversos factores de riesgo que incrementan (uso de drogas, infecciones de transmisión sexual, uso de inhibidores de proteasa, periodo de ingreso al Instituto) o que disminuyen (contar con una pareja, niveles de CD4 mayores a 350) la probabilidad de algún resultado perinatal adverso en pacientes embarazadas con VIH. Nuestros hallazgos resaltan la importancia de establecer controles prenatales estrictos en las pacientes con VIH para identificar de una forma temprana estos factores de riesgo y establecer medidas pertinentes que disminuyan la probabilidad de la presentación de un resultado perinatal adverso. Estas pacientes deben ser tamizadas durante el embarazo para cualquier tipo de infección de transmisión sexual, deben recibir orientación y atención adecuada para disminuir el consumo de drogas, recibir

terapia antiretroviral lo antes posible en el embarazo y si esta contiene un inhibidor de proteasa se debe vigilar por ultrasonido de manera estrecha la curva de crecimiento del feto para identificar de manera temprana a los fetos pequeños para la edad gestacional y brindarles un seguimiento adecuado. Por último, se debe de tratar que las pacientes tengan niveles de CD4 mayores a 350, a través, de recibir una terapia antiretroviral que mejore los niveles de CD4 sin incrementar demasiado la probabilidad de otro resultado fetal adverso.

CONCLUSIONES

El consumo de drogas, la presencia de una infección de transmisión sexual y el consumo de inhibidores de proteasa incrementan la probabilidad de que las pacientes embarazadas con VIH presenten un resultado perinatal adverso, teniendo un efecto principal sobre la presencia de un feto pequeño para la edad gestacional o un parto prematuro. Por el contrario, el contar con una pareja o tener niveles de CD4 mayores a 350 puede mejorar los resultados en estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA. Vigilancia epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización al 15 de Noviembre del 2016.
2. Blocklehurst P, French Rebecca. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynecol*. 1998; 105: 836-48.
3. Ellis J, Williams H, Graves W, Lindsay MK. Human immunodeficiency virus infection is a risk factor for adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 903-6.
4. Wedi CO, Kirtley S, Hopewell S, Corrigan R, Kennedy SH, Hemelaar J. Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016; 3: e33-48.
5. Ikpim EM, Edet UA, Bassey AU, Asuquo OA, Inyang EE. HIV infection in pregnancy: maternal and perinatal outcomes in a tertiary care hospital in Calibar, Nigeria. *Trop Doct*. 2016; 46(2): 78-86.
6. López M, Palacio M, Goncé A, Hernández S, Barranco FJ, García L, Loncá M, Coll JO, Gratacós E, Figueras F. Risk of intrauterine growth restriction among HIV-infected pregnant women: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34: 223-30.
7. Kreitchmann R, Li SX, Melo VH, Fernandes-Coello D, Watts H, Joao E, Milani C, Coutinho CM, Alarcon JO, Siberry GK. Predictors of adverse pregnancy outcomes in HIV infected women in Latin America and the Caribbean: a Cohort Study. *BJOG*. 2014; 121 (12): 1501-8.
8. Brown K, Holland B, Mosquera C, Calilap C, Bardeguéz A. Human immunodeficiency virus infection in advance maternal age gravidas. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28(3): 265-9.
9. Adachi K, Klausner JD, Xu J, Ank BA, Bristow CC, Morgado MG, Watts H, Weir F, Persing D, Mofenson LM, Veloso VG, Pilotto JH, Joao E, Gray G, Theron G, Santos B, Fonseca R, Kreitchmann R, Pinto J, Mussi-Pinhata

- MM, Ceriotto M, Machado DM, Bryson YJ, Grinsztejn B, Bastos FI, Siberry G, Nielsen-Saines K. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* in HIV infected pregnant women and adverse infant outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(8): 894-900.
10. Burnett E, Loucks TI, Lindsay M. Perinatal outcomes in HIV positive pregnant women with concomitant sexually transmitted infections. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2015; 2015: 508482.
 11. Bagkeris E, Malyuta R, Volokha A, Cortina-Borja M, Bailey H, Townsend CL, Thorne C. Pregnancy outcomes in HIV-positive women in Ukraine, 2000-12 (European Collaborative Study in EuroCoord): an observational cohort study. *Lancet HIV.* 2015; 2(9): e385-92.
 12. Baschat AA, Gembruch Ú, Reis I, Gortner L, Weiser CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcomes in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 16: 407-13.
 13. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: A population-based cohort study. *Pediatrics.* 2009; 123: 109-114.
 14. Parekh N, Ribaud H, Souda S, Chen J, Mmalane M, Powis K, Essex M, Makhema J, Shapiro RL. Risk factors for very preterm delivery and delivery of very-small-for-gestational-age infants among HIV-exposed and HIV-unexposed infants in Botswana. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 115: 20-5.
 15. Grignolo S, Agnello R, Gerbaldo D, Gotta C, Alicino C, Del Puente F, Taramasso L, Bruzzone B, Gustavino C, Trasino S, De Maria A, Icardi G, Viscoli C, Di Biagio A. Pregnancy and neonatal outcomes among a cohort of HIV-infected women in a large Italian teaching hospital: a 30-year retrospective study. *Epidemiol Infect.* 2017; 145(8): 1658-1669.
 16. Phiri K, Williams PI, Dugan KB, Fischer MA, Cooper WO, Seage III GR, Hernández-Díaz S. Antiretroviral therapy use during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age birth in Medicaid population. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(7): e169-e175.

17. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T, McIntyre J, Gnanashanmugam D, Siberry GK, Coletti AS, Taha TE, Klingman KL, Martinson FE, Owor M, Violari A, Moodley D, Theron GB, Bhosale R, Bobat R, Chi BH, Strehlau R, Malay P, Loftis AJ, Browning R, Fenton T, Purdue L, Basar M, Shapiro DE, Mofenson LM. Benefits and risk of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1726-1737.
18. Jao J, Sigel K, Chen KT, Rodriguez-Caprio G, Posada R, Shust Gail, Wisnivesky J, Abrams EJ, Sperling RS. Small for gestational age birth outcomes in pregnant women with perinatally acquired HIV. *AIDS*. 2012; 26(7): 855-59.
19. Mohd Zain N, Yun Low W, Othman S. Impact of maternal marital status on birth outcomes among young Malaysian women: A prospective cohort study. *Asia Pac J Public Health*. 2015; 27(3): 335-47.
20. Straughen JK, Caldwell CH, Young Jg AA, Misra DP. Partner support in a cohort of African American families and its influence on pregnancy outcomes and prenatal health behaviors. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013, 13: 187. doi:10.1186/1471-2393-13-187.
21. Marti C, Peña JM, Bates I, Madero R, De José I, Pallardo LF, Arribas JR, Gonzalez-Garcia J, Gonzalez A, Vazquez JJ. Obstetric and perinatal complications in HIV infected women. Analysis of a cohort of 167 pregnancies between 1997 and 2003. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86(4): 409-15.