

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“CRECIMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS  
RELACIONADOS A LA TERAPIA  
DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL  
EN EL NIÑO EXPUESTO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA –VIH- NO INFECTADO”**

Estudio descriptivo en niños menores de 18 meses  
atendidos en la Consulta Externa de Infectología  
de Pediatría del Hospital Roosevelt y la Clínica  
de Salud Integral del Hospital Nacional de Quetzaltenango,  
enero del 2006 a diciembre del 2010

junio – julio 2011

**Gladis Alejandra Deulofeu Gabriel  
Alvaro Heriberto Xoy Osorio**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, agosto de 2011



**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“CRECIMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS  
RELACIONADOS A LA TERAPIA  
DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL  
EN EL NIÑO EXPUESTO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA –VIH- NO INFECTADO”**

Estudio descriptivo en niños menores de 18 meses  
atendidos en la Consulta Externa de Infectología  
de Pediatría del Hospital Roosevelt y la Clínica  
de Salud Integral del Hospital Nacional de Quetzaltenango,  
enero del 2006 a diciembre del 2010

junio – julio 2011

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva  
de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

**Gladis Alejandra Deulofeu Gabriel  
Alvaro Heriberto Xoy Osorio**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, agosto de 2011



El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

Gladis Alejandra Deulofeu Gabriel	200510250
Alvaro Heriberto Xoy Osorio	200510278

han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**“CRECIMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS  
RELACIONADOS A LA TERAPIA  
DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL  
EN EL NIÑO EXPUESTO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA -VIH- NO INFECTADO”**

**Estudio descriptivo en niños menores de 18 meses  
atendidos en la Consulta Externa de Infectología  
de Pediatría del Hospital Roosevelt y la Clínica  
de Salud Integral del Hospital Nacional de Quetzaltenango,  
enero del 2006 a diciembre del 2010**

junio - julio 2011

Trabajo asesorado por el Dr. Julio Juárez Lorenzana y revisado por el Dr. Jaime Alberto Bueso Lara, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, diecisiete de agosto del dos mil once

DR. JESUS ARNULFO OLIVA LEAL  
DECANO



El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que los estudiantes:

Gladis Alejandra Deulofeu Gabriel      200510250  
Alvaro Heriberto Xoy Osorio            200510278

han presentado el trabajo de graduación titulado:

**“CRECIMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS  
RELACIONADOS A LA TERAPIA  
DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL  
EN EL NIÑO EXPUESTO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA -VIH- NO INFECTADO”**

**Estudio descriptivo en niños menores de 18 meses  
atendidos en la Consulta Externa de Infectología  
de Pediatría del Hospital Roosevelt y la Clínica  
de Salud Integral del Hospital Nacional de Quetzaltenango,  
enero del 2006 a diciembre del 2010**

**junio - julio 2011**

El cual ha sido revisado y corregido por el Profesor de la Unidad de Trabajos de Graduación -UTG-, Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diecisiete de agosto del dos mil once.

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**

**Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas  
Coordinador**



Guatemala, 17 de agosto del 2011

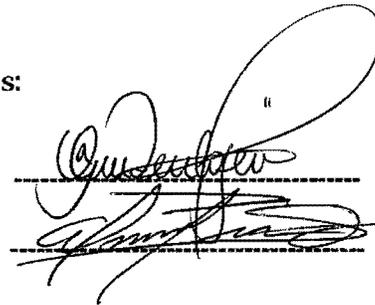
Doctor  
Edgar Rodolfo de León Barillas  
Unidad de Trabajos de Graduación  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. de León Barillas:

Le informo que los estudiantes abajo firmantes:

Gladis Alejandra Deulofeu Gabriel

Alvaro Heriberto Xoy Osorio



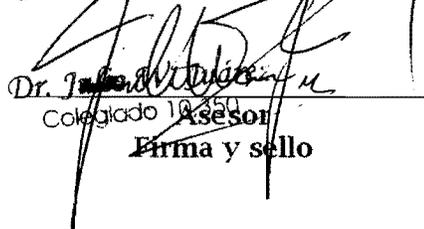
Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**“CRECIMIENTO Y EFECTOS ADVERSOS  
RELACIONADOS A LA TERAPIA  
DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL  
EN EL NIÑO EXPUESTO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA -VIH- NO INFECTADO”**

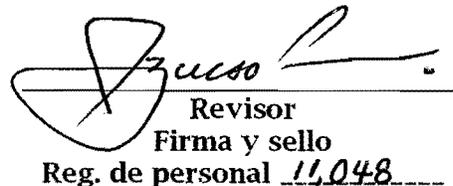
**Estudio descriptivo en niños menores de 18 meses  
atendidos en la Consulta Externa de Infectología  
de Pediatría del Hospital Roosevelt y la Clínica  
de Salud Integral del Hospital Nacional de Quetzaltenango,  
enero del 2006 a diciembre del 2010**

junio - julio 2011

Del cual como asesor y revisor nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



Dr. Jaime Alberto Bueso Lara  
Colegiado 10,250  
Asesor  
Firma y sello



Revisor  
Firma y sello  
Reg. de personal 11,048

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara  
MEDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO 2,943

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir el patrón de crecimiento físico y efectos adversos de la terapia de prevención en niños VIH expuestos no infectados con 18 meses de vida según sexo o serorevertidos antes de este período, en seguimiento en consulta externa de infectología pediátrica y clínica de salud integral de los Hospitales Roosevelt y Nacional de Quetzaltenango enero 2006 a diciembre 2010. **Metodología:** Tomando 252 registros clínicos se aplicó instrumento diseñado para recolección de datos, se analizó la información obtenida utilizando las tablas de crecimiento de la OMS y los valores de laboratorio. **Resultados:** Patrón de crecimiento físico a la primera consulta con 8% de déficit de crecimiento en pacientes de alto riesgo, 7.5% a seis, 3.5% a doce, 2% a quince y 6 % a dieciocho meses; para efectos adversos 45% a nivel hematológico, 39.6% hepático, 9.9% de toxicidad mitocondrial, 0,8% a nivel pancreático; no se encontró asociación entre peso al nacer y nivel de riesgo de transmisión vertical con un valor de  $X^2 = 1.07$   $p=0.299$ ; **Conclusiones:** El 26% de pacientes de alto y bajo riesgo presenta crecimiento deficiente para la edad de 1, 6, 12, 15 y 18 meses. El 45% de los pacientes de alto y bajo riesgo de presenta anemia luego de la terapia de profilaxis de transmisión vertical, 39.63% a nivel hepático, 10% a nivel de toxicidad mitocondrial y 0.8% a nivel pancreático. No hubo asociación entre el nivel de riesgo de transmisión vertical y el peso al nacer.

**Palabras clave:** VIH, crecimiento, terapia de prevención, efectos adversos, serorevertido.



## ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Objetivos	5
3. Marco teórico	7
3.1. Contextualización del área de estudio	7
3.1.1. Consulta externa de infectología pediátrica hospital nacional Roosevelt	7
3.1.2. Clínica de atención integral VIH/SIDA hospital regional de Occidente “San Juan de Dios.”	7
3.2. VIH/SIDA	8
3.2.1. Definición	8
3.2.2. Propiedades del VIH	8
3.2.3. Patogenia	8
3.2.4. Ciclo vital del VIH	9
3.2.5. Historia natural de la infección por VIH	9
3.2.5.1. Síndrome retrovítico agudo	9
3.2.5.2. Fase crónica leve	10
3.2.5.3. SIDA florido	10
3.3. Epidemiología	11
3.4. VIH en el embarazo	12
3.4.1. Pruebas diagnósticas durante el embarazo	13
3.4.2. Monitoreo de la mujer y del feto durante el embarazo	14
3.4.3. Identificación a la exposición perinatal del VIH	15
3.4.3.1. Repetir la prueba de VIH durante el tercer trimestre	16
3.4.3.2. Realizar prueba de VIH durante el parto en mujeres que no tienen prueba de VIH	16
3.4.4. Nivel de riesgo de transmisión vertical en hijos de madres VIH positivas con factores de riesgo	16
3.4.4.1. Recién nacido de bajo riesgo	16
3.4.4.2. Recién nacido de alto riesgo	17
3.5. Tratamiento	17
3.5.1. Principios generales del tratamiento con antirretrovirales	17
3.5.1.1. Dianas de los fármacos antivíricos	18
3.5.1.1.1. Alteración del virus	18
3.5.1.1.2. Unión	18
3.5.1.1.3. Penetración y pérdida de la envoltura	18
3.5.1.1.4. Síntesis de ARN	19

3.5.1.1.5. Replicación del genoma	19
3.5.1.1.6. Ensamblaje y liberación del virus	19
3.5.2. Clasificación de los medicamentos antirretrovirales	19
3.5.2.1. Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa	19
3.5.2.1.1. Zidovudina	20
3.5.2.1.2. Estavudina	22
3.5.2.1.3. Lamivudina	23
3.5.2.2. Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	24
3.5.2.2.1. Neviparina	24
3.5.2.2.2. Efavirenz	26
3.5.2.3. Inhibidores de proteasa del VIH	27
3.5.2.4. Inhibidores de entrada del VIH	28
3.5.2.5. Terapia antirretroviral de gran actividad	29
3.5.2.5.1. Esquemas de TARGA	30
3.5.3. Antirretrovirales durante el embarazo	32
3.5.3.1. Farmacocinética de los antirretrovirales durante el embarazo	33
3.5.3.2. Historia del tratamiento antirretroviral previo al embarazo	34
3.5.3.2.1. Mujeres con tratamiento antirretroviral previo	34
3.5.3.2.2. Mujeres que nunca han recibido terapia antirretroviral	34
3.5.3.2.3. Mujeres embarazadas con infección de VIH que previamente recibieron tratamiento pero que actualmente no reciben ningún tratamiento	35
3.5.3.2.4. Condiciones para suspender la terapia antirretroviral durante el embarazo	36
3.6. Medidas de prevención de transmisión vertical	37
3.6.1. Mecanismo de acción de la profilaxis antirretroviral en transmisión perinatal del VIH	37
3.6.2. Recomendaciones internacionales para un régimen corto en la transmisión perinatal del VIH	38
3.6.3. Transmisión perinatal del VIH y número de copias de VIH RNA en la madre	39
3.7. Cuidado del recién nacido expuesto	40
3.7.1. Recién nacido hijo de madre con diagnóstico desconocido de VIH	40

3.7.2. Profilaxis antirretroviral en infantes	41
3.7.3. Manejo del recién nacido según su nivel de riesgo	42
3.7.3.1. Recién nacido de bajo riesgo	42
3.7.3.2. Recién nacido de alto riesgo	42
3.7.4. Dosificación de zidovudina	42
3.7.5. Consideraciones generales acerca de la elección de la profilaxis para el infante	43
3.7.6. Recomendaciones de la profilaxis en infantes en situaciones clínicas específicas	44
3.7.6.1. Infantes nacidos de madres que recibieron antirretrovirales durante el embarazo con supresión viral efectiva	45
3.7.6.2. Infantes nacidos de madres que recibieron drogas antirretrovirales durante el embarazo/intraparto pero tuvieron supresión viral subóptima cerca del nacimiento	46
3.7.6.3. Infantes nacidos de madres que recibieron solamente terapia antirretroviral intraparto	46
3.7.6.4. Infantes nacidos de madres que no recibieron drogas antirretrovirales durante el embarazo o intraparto	46
3.7.6.5. Seguridad de la terapia corta de antirretrovirales	46
3.8. Manejo inicial posnatal del neonato VIH expuesto	47
3.9. Diagnóstico de VIH en infantes	47
3.9.1. Elección de las pruebas de diagnóstico	48
3.9.1.1. VIH DNA PCR	48
3.9.1.2. Pruebas de VIH-RNA	48
3.9.1.3. Tiempo de realización de las pruebas para detectar VIH en niños expuestos	49
3.10. Efectos adversos de la terapia antirretroviral	50
3.10.1. Neviparina y toxicidad hepática	50
3.10.2. Drogas NRTI y toxicidad mitocondrial	51
3.10.3. Terapia antirretroviral y complicaciones metabólicas	52
3.10.3.1. Anormalidades de lípidos	53
3.10.3.2. Lipodistrofia	53
3.10.3.3. Resistencia a la insulina	54
3.10.3.4. Riesgo cardiovascular	55
3.10.4. Efectos adversos de la terapia antirretroviral durante	

el embarazo	56
3.10.5. Exposición perinatal a antirretrovirales	57
3.11. Crecimiento en niños sanos	58
3.11.1. Tablas de crecimiento y desarrollo	59
3.11.1.1. Tablas de crecimiento OMS	59
3.11.2. Nutrición en niños VIH expuestos no infectados	60
3.11.3. Consideraciones nutricionales en la infancia y niñez	63
3.12. Exposición a antirretrovirales y crecimiento	64
3.12.1. Peso al nacer	65
3.12.2. Medidas antropométricas	65
4. Metodología	67
4.1. Tipo y diseño de la investigación	67
4.2. Unidad de análisis	67
4.3. Población y muestra	67
4.3.1. Población o universo	67
4.3.2. Muestra	67
4.4. Selección de los sujetos a estudio	67
4.4.1. Criterios de inclusión	67
4.4.2. Criterios de exclusión	68
4.5. Definición y operacionalización de variables	69
4.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos para la recolección de datos	78
4.6.1. Técnica	78
4.6.2. Procedimientos	78
4.6.2.1. Instrumento	78
4.7. Plan de procesamiento y análisis de datos	79
4.7.1. Plan de procesamiento	79
4.7.1.1. Plan de análisis	79
4.8. Alcances y límites de la investigación	80
4.8.1. Alcances	80
4.8.2. Límites	80
4.8.3. Aspectos éticos de la investigación	81
5. Resultados	83
7. Discusión	89
8. Conclusiones	93
9. Recomendaciones	95
10. Aportes	97
10. Referencias bibliográficas	99
11. Anexos	105

## 1. INTRODUCCIÓN

Se presenta a continuación la investigación sobre crecimiento y efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical en el niño VIH expuesto no infectado. Gracias a éstas medidas se ha notado una disminución en la transmisión del virus de madre a hijo, sin embargo hay pocos datos sobre el crecimiento de éstos niños en relación a curvas de crecimiento normal, tomando en cuenta que son recién nacidos no infectados por el virus.

Actualmente, más del 90%-95% de los niños infectados en el mundo lo han sido por mecanismo vertical. La mayoría de los niños diagnosticados en la etapa perinatal ya habrán estado expuestos a antirretrovirales de la madre durante la gestación (1). Sin embargo, en cuanto a la terapia profiláctica con estos fármacos, se ha observado un efecto transitorio en el crecimiento durante el primer año de vida en varias cohortes (2).

El uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha reducido las tasas de transmisión del VIH de madre a hijo a menos de un 2% en países con acceso a tratamiento, sin embargo existe una preocupación cada vez mayor sobre el efecto tóxico de los fármacos antirretrovirales en los niños. Aproximadamente la mitad de los niños expuestos a fármacos antirretrovirales en el útero e inmediatamente después de nacer desarrolla anemia y neutropenia clínicamente significativas (3).

El daño en el feto depende del medicamento, edad gestacional del feto en el momento de la exposición, duración de la exposición, interacción con otros agentes cuando el feto está expuesto y la base genética (4).

Se sabe poco acerca del posterior crecimiento de los niños expuestos al VIH, pero no infectados. Estudios realizados en Europa han evidenciado unos patrones de crecimiento normales en esta población, mientras que algunos estudios en África han sugerido la existencia de patrones de crecimiento más reducidos. Los autores afirman que ningún estudio ha comparado el crecimiento en niños expuestos, pero sin VIH, con el de los hijos de madres sin VIH en grandes cohortes. Ni tampoco se han descrito con detalle los patrones de crecimiento en las primeras etapas de la vida según el modo de alimentación en esta población (5).

En Guatemala hay 20 mil 541 personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). De estas, 10 mil están en tratamiento antiviral y 700 son niños diagnosticados. Por lo que permanecen en seguimiento un promedio de 165 niños hijos de madres VIH positivas al año (6).

En Guatemala existen pocos estudios con respecto al VIH en pacientes pediátricos, y no existen datos comparables de pacientes hijos de madres que no estén infectados por el virus; por lo que resultaría útil realizar una caracterización clínico-epidemiológica de las clínicas que atienden a la población pediátrica expuesta al virus e infectada del mismo; para de ésta manera mejorar los protocolos de manejo y así evitar en un porcentaje mayor la transmisión vertical de éste virus, dado que es una enfermedad en constante crecimiento. Según estimaciones, 36.000 menores de América Central y América del Sur viven con el VIH, contra los 30.000 que lo hacían para el año 2001 (7).

No existe una caracterización clara sobre la población de pacientes tomados para éste estudio, sin embargo estimaciones de la clínica de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt aproximadamente 450 pacientes han sido tratados profilácticamente y dados de alta como serorrevertidos del año 2006 al año 2010; y aproximadamente 90 en la Clínica de Salud Integral del Hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango.

Para esta investigación se realizó un estudio descriptivo, tomando la consulta externa de infectología pediátrica del hospital Roosevelt y la clínica de salud integral del hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango, con el objetivo de describir el patrón de crecimiento físico y su asociación con los efectos adversos de la terapia de prevención vertical en niños VIH expuestos no infectados que hayan cumplido 18 meses de vida según sexo o aquellos serorevertidos antes de este período en seguimiento en las clínicas ya mencionadas.

Se llevó a cabo la recolección de datos en ambos hospitales en un período de 6 semanas, tomando para ello un instrumento de recolección de datos diseñado para ello. Se tomaron los registros clínicos de pacientes con serorreversión entre los años 2006 a 2010, luego se procesaron, tabularon y analizaron los datos presentados a continuación.

En base a los datos generados y analizados se llegaron a las conclusiones: no hubo asociación entre el nivel de riesgo de transmisión vertical en niños VIH expuestos no infectados y los patrones de crecimiento físico; las diferencias en el crecimiento en el niño VIH expuesto no infectado no son relevantes para la edad y sexo y los beneficios de la terapia antirretroviral sobrepasa los riesgos de la misma, la anemia como efecto adverso de la terapia de prevención de la transmisión vertical es más frecuente en el grupo de bajo riesgo de transmisión vertical de VIH. No se observó asociación estadística entre la terapia de prevención de la transmisión vertical y los efectos adversos a nivel hepático, mitocondrial, metabólico y estudios de imágenes. No hubo

asociación entre el nivel de riesgo de transmisión vertical en niños expuestos al VIH no infectados y el peso al nacer.

Por último se hace una serie de recomendaciones a las autoridades que se consideran pertinentes para tomar en cuenta futuros protocolos de manejo y estudios relacionados con este tema.



## 2. OBJETIVOS

### **General:**

**2.1** Describir el patrón de crecimiento físico y su asociación con los efectos adversos de la terapia de prevención vertical en niños VIH expuestos no infectados que hayan cumplido 18 meses de vida según sexo o aquellos serorevertidos antes de este período en seguimiento en la consulta externa de infectología pediátrica y clínica de salud integral de los hospitales Roosevelt y San Juan de Dios de Quetzaltenango en el período de enero de 2006 a diciembre de 2010.

### **Específicos:**

**2.2.1** Determinar la frecuencia de niños expuestos al VIH no infectados con patrones de crecimiento normal y deficiente según las tablas de la OMS y de acuerdo a su clasificación de riesgo de transmisión vertical.

**2.2.2** Identificar los efectos adversos de la terapia de prevención en transmisión vertical más frecuentes clasificados por órgano blanco en niños VIH expuestos no infectados según su clasificación de alto y bajo riesgo.

**2.2.3** Determinar la asociación del peso al nacer con la clasificación de alto y bajo riesgo de transmisión vertical en niños VIH expuestos no infectados.



### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Contextualización del área de estudio

##### 3.1.1 **Consulta externa de infectología pediátrica hospital nacional Roosevelt, Ciudad de Guatemala:**

Se encuentra ubicada en el área de consulta externa pediátrica del hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala, cuenta con un área física de dos clínicas; una de preconsulta donde se evalúa el estado nutricional de los pacientes y una de atención médica y despacho de medicamentos.

Entre el personal de atención se cuenta con:

- 2 médicos especialistas.
- 2 enfermeras auxiliares.
- 1 químico farmacéutico.
- 1 trabajadora social.
- 1 psicóloga.
- 1 nutricionista.

En total en la clínica se atienden de 10 a 15 pacientes diarios que provienen de todo el territorio nacional.

##### 3.1.2 **Clínica de atención integral VIH/SIDA Hospital regional de Occidente “San Juan de Dios”, Quetzaltenango.**

La Clínica de Atención Integral de VIH/sida del Hospital Regional de Occidente "San Juan de Dios" está ubicada en el área de consulta externa del hospital cuenta con área de extracción de muestras, consejería, área de enfermería, de farmacia, clínicas para Medicina Interna, Pediatría, Ginecología y Obstetricia así como la clínica para Psicología.

El personal consiste en:

- 1 enfermera auxiliar
- 3 enfermeras profesionales (consejeras)
- 1 técnico de laboratorio

- 1 técnico de farmacia
- 1 Licda. Psicología
- 1 Dra. Medicina Interna
- 1 Dra. Ginecología y obstetricia
- 1 Dra. Pediatría
- 1 Licda. Nutrición

## 3.2 VIH/SIDA

### 3.2.1 Definición

El SIDA es una enfermedad producida por el retrovirus de la Inmunodeficiencia Humana –VIH- no mutable que pertenece a la familia de Lentivirus. Se caracteriza por una inmunosupresión marcada que da lugar a infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas (8).

### 3.2.2 Propiedades del VIH

El Virus de Inmunodeficiencia Humana es un *retrovirus* conformado por ácido ribonucleico (ARN) de cadena positiva, con envoltura, morfología y forma de replicación únicas. Codifican una polimerasa de ácido desoxiribonucleico (ADN) dependiente de ARN (transcriptasa inversa) (9).

Las tres familias de retrovirus humanos son: oncovirus, lentivirus y spumavirus. Los *lentivirus*, familia a la cual pertenece el VIH, son como su nombre lo indica, virus lentos asociados a enfermedades neurológicas e inmunosupresoras (9). Se han aislado dos formas de VIH; genéticamente diferentes pero relacionadas, denominadas VIH-1 y VIH-2 de pacientes con SIDA. El VIH-1 es el tipo más frecuente asociado con el SIDA en EEUU, Europa y África Central, mientras que el VIH-2 produce una enfermedad similar en África Occidental e India. Aunque distintos el VIH-1 y VIH-2 comparten algunos antígenos (8).

### 3.2.3 Patogenia

Aunque la infección por el VIH puede infectar a muchos tejidos, hay dos dianas principales para la infección por el VIH: el sistema inmunitario y el sistema nervioso central (8).

La característica principal del SIDA es la inmunosupresión profunda, afectando primariamente la inmunidad celular. Esta es consecuencia principalmente de la infección y pérdida intensa de células T CD4 así como de un deterioro en la función de las células T colaboradoras supervivientes. El VIH penetra en el cuerpo a través de las mucosas de los tejidos y de la sangre e infecta primeramente a las células T así como a las células dendríticas y los macrófagos (8).

La infección queda establecida en los tejidos linfoides, donde el virus puede permanecer latente durante largos períodos. La replicación vírica activa se asocia con más infección de células y progresión hasta el SIDA (8).

### **3.2.4 Ciclo vital del VIH**

Existen numerosas evidencias de que la molécula CD4 es un receptor de alta afinidad para el VIH, esto explica el tropismo selectivo del virus para la célula CD4, particularmente monocitos/macrófagos y células dendríticas. La GP-120 del VIH también debe ligarse a otras moléculas de superficie celular para penetrar en la célula. El paso inicial en la infección es la unión de la glicoproteína envoltante de la cubierta GP-120 a las moléculas CD4. Tras la fusión, el núcleo del virus que contiene el genoma del VIH penetra en el citoplasma de la célula, una vez internalizado, el genoma RNA del virus sufre una transcripción inversa, dando lugar a la formación de DNA pro vírico el cual puede permanecer en el citoplasma o entrar en la circulación integrándose en el genoma del huésped. Después de esa integración el provirus puede seguir encerrado en el cromosoma durante meses o años y la infección se hace latente (8).

### **3.2.5 Historia natural de la infección por VIH**

Pueden reconocerse 3 fases que reflejan la dinámica de la interacción virus-huésped:

#### *3.2.5.1 Síndrome retrovírico agudo:*

Representa la respuesta inicial o primaria de un adulto inmunocompetente ante la infección por el VIH. Se caracteriza inicialmente por un nivel elevado de producción de virus, viremia y siembra diseminada en los tejidos linfoides. Sin embargo la infección inicial se controla rápidamente por el desarrollo de una respuesta inmunitaria antivírica. Se estima que el 40 al 90% de los individuos

que adquieren una infección primaria desarrolla en síndrome vírico de 3 a 6 semanas después de la infección y que se resuelve espontáneamente en 2 a 4 semanas. Clínicamente, ésta fase se asocia con una enfermedad aguda autolimitada con síntomas inespecíficos, incluyendo: faringitis, mialgias, fiebre, exantema, pérdida de peso y astenia; pareciéndose a un síndrome gripal. También puede haber adenopatía cervical, diarrea y vómitos (8).

#### 3.2.5.2 *Fase crónica leve:*

Representa un estadio de contención relativa del virus asociado con un período de latencia clínica. El sistema inmunitario está intacto en gran medida, pero existe la replicación continua del VIH predominantemente en los tejidos linfoides, que puede durar varios años. Los pacientes están asintomáticos o pueden desarrollar linfadenopatía generalizada persistente. Además, muchos pacientes tienen infecciones oportunistas menores, como faringitis y herpes zóster. La linfadenopatía persistente con síntomas constitucionales significativos (fiebre, exantema, astenia) refleja el comienzo de la descompensación del sistema inmunitario, la escalada de la replicación vírica y el comienzo de la fase de crisis (8).

#### 3.2.5.3 *SIDA florido:*

Se caracteriza por una quiebra de la defensa del huésped, un aumento drástico del virus en el plasma y enfermedad clínica. Típicamente, el paciente manifiesta fiebre de larga duración (mayor de 1 mes), astenia, pérdida de peso y diarrea. Tras un período variable, sobrevienen infecciones oportunistas serias, neoplasias secundarias o neuropatía clínica. En ausencia de tratamiento la mayoría pero no todos de los pacientes con infección por VIH progresa a SIDA tras una fase crónica que dura de 7 a 10 años (8).

La entrada inicial del virus puede ser a través de la superficie mucosa, como en la relación sexual o por exposición a la sangre con el uso de drogas intravenosas. En la puerta de entrada mucosa, las células dendríticas transportan al virus a los ganglios

linfáticos regionales. El virus inoculado en la sangre se elimina rápidamente en el bazo y en los ganglios linfáticos. Durante éste período el VIH puede aislarse fácilmente en la sangre. Sin embargo, pronto se desarrolla una respuesta inmunitaria específica frente al virus, evidenciada por la seroconversión (habitualmente en las 3 a 7 semanas desde la presente exposición) y más importantemente, por el desarrollo de células citotóxicas CD8 específicas frente al virus. (8)

### **3.3 Epidemiología**

El virus de la inmunodeficiencia humana –VIH- ha desencadenado una epidemia mundial mucho más extensa de la que se predijo hace apenas una década. El ONUSIDA y la OMS estiman que, para finales del año 2010 el número de personas que vivían con VIH se situaba en 36.1 millones de personas. La epidemia en América Latina es un mosaico complejo de patrones de transmisión en el que el VIH continúa propagándose a través de las relaciones sexuales entre varones, entre varones y mujeres y el uso de drogas intravenosas. Para el año 2000, 150,000 personas adultas y niños contrajeron la infección. La prevalencia total del VIH ha aumentado ligeramente en los países desarrollados, debido sobre todo a que la terapia antirretrovírica está prolongando la vida de las personas VIH positivas (10).

En Estados Unidos se calcula que aproximadamente la cuarta parte de los infectados no tienen diagnóstico y para el 2006 las personas de 22 a 44 años eran la mayoría de los individuos con diagnóstico reciente de VIH/SIDA. La incidencia en la última década se mantuvo estable pero de las infecciones nuevas, unas 20000 anuales, corresponden a las personas que desconocen su estado infeccioso. Según el CDC el 38% de las personas VIH positivas desarrollan SIDA dentro del primer año de diagnóstico indicando que esos pacientes han estado infectados durante muchos años antes del diagnóstico. En el 2005 el número estimado de muertes de personas con SIDA en Estados Unidos fue de 17,000 (11).

Aproximadamente entre el 15 y el 20% de todos los casos de infección por VIH en Estados Unidos se produce en mujeres. Casi el 75% de las mujeres infectadas son negras o hispanas. Los dos mecanismos más importantes de la infección son el abuso intravenoso de drogas y el contacto heterosexual con un hombre de alto

riesgo. En la población obstétrica general de los Estados Unidos, la frecuencia de la infección por VIH es aproximadamente de 1 por cada 1000. Sin embargo, en algunas zonas urbanas la infección alcanza entre el 1 y el 1.5% (12).

La crisis del VIH afecta a varias comunidades y según la experiencia en hispanos y latinoamericanos, una porción significativa de la población se encuentra afectada. En el 2006, el porcentaje estimado de nuevas infecciones en Latinoamérica era de 17%, para un aproximado de 56,300 personas infectadas. La tasa de nuevas infecciones en hombres (de 43.1 por 100,000) es más que el doble en comparación con hombres blancos (19.6 por 100,000), y la tasa de mujeres hispanas (14.4 por 100,000) es cerca de 4 veces mayor que el de mujeres blancas (3.8 por 100,000). En el 2007, la tasa de casos nuevos de SIDA diagnosticada en hispanos fue tres veces más alta que en anglosajones (13).

### **3.4 VIH en el embarazo**

Uno de los primeros reportes sobre VIH y embarazo fue de un estudio realizado por un grupo de obstetras y pediatras en el Hospital de Baragwanath en 1988. El reporte de los resultados para el test de VIH en 7,492 mujeres embarazadas, fue de 24 casos positivos con una prevalencia del 0.32% (1 por cada 313) (14).

Las mujeres son más vulnerables a la infección por VIH por razones biológicas, económicas, educacionales, legales, políticas y sociales y debido a factores como elecciones personales, uso de drogas intravenosas, falta en educación sobre prevención del VIH, las normas culturales sobre el sexo aceptando la violencia contra la mujer (12). Muchos factores influyen la infección por VIH en las mujeres y algunos de ellos pueden ser modificados por los servicios de obstetricia (14).

La discriminación institucional resulta en las fallas en la atención de salud y en reconocer o responder a las necesidades de la mujer en la salud en general y en el tratamiento y cuidado del VIH. En un mundo que acepta como normal la muerte de una mujer o recién nacido cada minuto de cada día, no es sorprendente que el acceso al cuidado del VIH en la mujer sea igualmente limitado (12).

La epidemia de infección por VIH ha tenido un gran impacto en el binomio madre-hijo, estimándose un total de 12 millones de mujeres y 1.5 millones de niños infectados por dicho virus. Aunque no hay diferencias significativas al comparar la progresión de la infección por VIH en mujeres no embarazadas y embarazadas,

se observa una leve disminución inicial en el conteo absoluto de CD4. No se han encontrado diferencias en relación a la carga viral (15).

En cuanto a los efectos en el feto, durante el primer trimestre de embarazo se ha documentado restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, parto prematuro y/o aborto (este último asociado a enfermedad materna avanzada) (15). El embarazo como tal, probablemente no acelere significativamente la progresión de la infección por VIH (12).

### **3.4.1 Pruebas diagnósticas durante el embarazo**

Existen varias pruebas diagnósticas para la identificación de VIH durante el embarazo. Se puede confirmar mediante el cultivo directo del virus en los linfocitos y monocitos de la sangre periférica, también se puede establecer por la detección del antígeno viral mediante PCR. La prueba diagnóstica principal es la identificación del anticuerpo virus específico; la prueba de revisión serológica inicial debe ser el inmunoensayo enzimático (12).

Entre los diferentes métodos para el diagnóstico temprano de VIH en la mujer embarazada encontramos (9):

- *Genómica*: Tras convertir el ARN vírico en ADN por medio de una transcriptasa inversa (suministrada por el laboratorio), se puede detectar el ADNc sintetizado a partir del genoma vírico mediante PCR y cuantificado a través de la PCR a tiempo real, amplificación de ADN de cadena ramificada y otros métodos. La determinación de la carga vírica (cantidad de genoma presente en la sangre) permite controlar la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento (9).

- *Serología*: Para el control habitual se utilizan inmunoanálisis de absorción ligados a enzimas (ELISA) o pruebas de hematoaglutinación. Sin embargo, la prueba ELISA puede dar resultados falsos positivos y no detectar una infección reciente. Para confirmar los resultados seropositivos se utilizan procedimientos más específicos, como el análisis de transferencia de Western, el cual determina la presencia de anticuerpos frente a antígenos víricos y glucoproteínas. Los anticuerpos frente a VIH pueden desarrollarse lentamente, tardando en la mayoría de pacientes de 4 o 8 semanas en aparecer; sin embargo hasta un 5% de los infectados pueden llegar a tardar 6 meses (9).

- *Estudios inmunológicos:* El estado de una infección por VIH se puede deducir de un análisis de subpoblaciones de linfocitos T. En los individuos infectados por VIH, el número total de linfocitos CD4 y la proporción entre linfocitos cooperadores e inductores (proporción CD4:CD8), son excesivamente bajos. La concentración concreta de linfocitos CD4 identifica la fase del SIDA (9).

### **3.4.2 Monitoreo de la mujer y del feto durante el embarazo**

Las siguientes son recomendaciones acerca del cuidado de la mujer embarazada y del feto durante el embarazo:

- El conteo de células CD4 deberían ser monitoreadas al inicio de las visitas prenatales (AI) y durante al menos cada tres meses durante el embarazo (BIII) (16).

- Los niveles en plasma de HIV RNA deberían ser monitorizados en la visita inicial (AI), 2 a 4 semanas después de iniciada (o cambiada) la terapia antirretroviral (BI), mensualmente hasta que los niveles de RNA sean indetectables (BII); y luego al menos cada tres meses durante el embarazo (BIII). Los niveles de HIV RNA deberían incluso ser medidos aproximadamente a las 34 a 36 semanas de gestación para tomar decisiones o deliberar al respecto (AIII) (16).

- El test de resistencia a drogas antirretrovirales deberían ser presentadas a todas las mujeres embarazadas antes de iniciar el tratamiento o profilaxis antirretroviral, en mujeres embarazadas que tienen supresión viral subóptima después de iniciada la terapia antirretroviral y en mujeres embarazadas que tienen persistentemente niveles en plasma de VIH RNA después de un tratamiento que previamente suprimió el virus a niveles más bajos como al momento de la detección (AII) (16).

- El monitoreo para detectar complicaciones de las drogas antirretrovirales durante el embarazo deberían estar basados en lo que se conoce acerca de los efectos de las drogas que las mujeres están recibiendo (AIII) (16).

- Un ultrasonido del primer trimestre es recomendado para confirmar la edad gestacional y el tiempo programado para la realización de una cesárea, si fuera necesario (AII) (16).

- Dado los datos limitados de los efectos de la terapia de combinación en el feto, la mayoría de expertos recomienda un ultrasonido durante el segundo trimestre para verificar la anatomía fetal para la mujer que ha recibido terapia antirretroviral combinada (particularmente si el régimen incluye efavirenz) durante el primer trimestre (BIII) (16).

En la mayoría de mujeres con régimen de terapia antirretroviral combinada, no se ha reportado transmisión perinatal luego de la amniocentesis, pero un pequeño riesgo de transmisión no puede descartarse. Si la amniocentesis está indicada en mujeres infectadas con VIH, debería de ser realizada solo después de iniciada la terapia antirretroviral combinada o profilaxis e idealmente cuando los niveles de HIV RNA son indetectables (BIII) (16).

### **3.4.3 Identificación a la exposición perinatal del VIH**

La identificación de niños expuestos al VIH durante el parto resulta crucial para el tratamiento adecuado de éstos; de preferencia que se realice antes o durante el primer trimestre del embarazo. Se recomienda realizar prueba de VIH a todas las mujeres que asisten a control prenatal como parte de las pruebas de rutina. El conocimiento de la infección por VIH en la madre nos permite (17):

- A la madre infectada con VIH recibir el tratamiento antirretroviral apropiado como terapia o profilaxis contra infecciones oportunistas para su propia salud.
- Quimioprofilaxis durante el embarazo, durante el parto y para el recién nacido para reducir el riesgo de transmisión de madre a hijo.
- Plan educacional a la madre acerca de las indicaciones y los beneficios de una cesárea electiva para reducir el riesgo de transmisión perinatal de VIH.
- Aconsejar a la madre acerca de los riesgos de lactancia materna en la transmisión de VIH en el recién nacido.
- Iniciar profilaxis contra *Pneumocystis pneumonia* (PCP) en todos los infantes con exposición a VIH.
- Tratamiento temprano a aquellos recién nacidos con infección por VIH confirmada.

#### *3.4.3.1 Repetir la prueba de VIH durante el tercer trimestre:*

Se recomienda repetir la prueba de VIH durante el 3er trimestre de embarazo, preferiblemente antes de las 36 semanas de gestación (17).

#### *3.4.3.2 Realizar prueba de VIH durante el parto en mujeres que no tienen prueba de VIH:*

Para las mujeres a quienes no se les ha realizado prueba rápida de VIH, se recomienda realizar la misma en la sala de labor y parto, para identificar la exposición del recién nacido. Las pruebas rápidas han demostrado ser precisas, confiables y útiles al momento de identificar y agilizar el uso de profilaxis para reducir el riesgo de transmisión perinatal. Los resultados de una prueba rápida positiva deben proseguirse con un examen confirmatorio de Western blot; en tanto que un resultado negativo de una prueba rápida no necesita confirmación. Se recomienda iniciar con la terapia de profilaxis con antirretrovirales mientras se espera el resultado de la prueba confirmatoria luego de un resultado positivo para prueba rápida de VIH (17).

### **3.4.4 Nivel de riesgo de transmisión vertical en hijos de madres VIH positivas con factores de riesgo**

Se deben clasificar a los niños VIH expuestos en dos grupos (18):

#### *3.4.4.1 Recién nacido de bajo riesgo:* Es aquel que cumple los siguientes criterios:

- Madre detectada antes del segundo trimestre de embarazo con tratamiento antirretroviral con buen apego.
- A quien se le practico cesárea programada a las 38 semanas de gestación y se le administro en la fase intraparto zidovudina intravenosa (18).

#### *3.4.4.2 Recién nacido de Alto riesgo:* Es aquel que cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Hijo de madre bajo tratamiento antirretroviral pero en fallo virológico con una carga viral superior a 35000 copias durante el último trimestre.
- Hijos de madres detectadas en emergencia de maternidad.
- Recién nacido producto de parto extrahospitalario hijos de madre VIH positivas detectados dentro de las primeras 48 horas de vida.
- Infecciones del tracto genital en la madre principalmente de tipo ulcerativo.
- Madre con ruptura prematura de membranas, parto distócico, hemorragias del tercer trimestre.
- Madre que inicio tratamiento durante el último trimestre del embarazo y no se documentó la respuesta virológica (18).

### **3.5 Tratamiento**

En el 2008 9.6 millones de personas necesitaban tratamiento antirretroviral, sin embargo 5.5 millones de personas (58%) no tenía acceso al tratamiento. En el 2001 la Organización Mundial de la Salud inicio la precalificación de medicina prioritaria para hacerla accesible a los millones de pacientes que la necesitaban. En el 2004, la FDA lanzó un programa para asegurar que los pacientes con VIH fueran favorecidos con el Plan de Emergencia del Presidente (PEPFAR) y recibieran antirretrovirales seguros, efectivos y de buena calidad. La FDA ha aprobado 107 medicamentos antirretrovirales genéricos para estos pacientes (19).

Los conocimientos sobre la patogenia viral y las bases genéticas de la resistencia han permitido la obtención rápida y racional de innumerables fármacos que inhiben eficazmente la réplica viral, revierten la depleción de linfocitos CD4 y aminoran las cifras de morbilidad y mortalidad (20).

#### **3.5.1 Principios generales del tratamiento con antirretrovirales**

El beneficio clínico del tratamiento con antirretrovirales depende de la magnitud y la duración de la supresión de RNA plasmático del VIH. Un principio básico de la terapéutica es inhibir la réplica del virus en la forma más completa y perdurable posible, en tanto se evita al máximo la toxicidad de los fármacos. Para ello se necesita administrar de manera simultánea

múltiples productos, sin embargo muchos pacientes no cumplen los programas complejos de medicamentos prescritos para la infección (20).

La mayoría de los fármacos antivíricos se dirigen frente a enzimas codificadas por los virus o estructuras víricas que desempeñan una función clave en el proceso de replicación. La mayor parte de estos compuestos son inhibidores bioquímicos clásicos de enzimas codificadas por el virus (9).

### **3.5.1.1 Dianas de los fármacos antivíricos**

Los diferentes objetivos de los fármacos antivíricos se describen en relación a las etapas del ciclo de replicación vírica por ellos inhibidos:

#### **3.5.1.1.1 Alteración del virus**

Los virus con envoltura son sensibles a ciertos lípidos y moléculas semejantes a los detergentes que dispersan o alteran la membrana de la envoltura, lo que impide la adquisición del virus. El Nonoxinol-9 puede inactivar el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida, e impiden la adquisición del virus por vía sexual (9).

#### **3.5.1.1.2 Unión**

El primer paso de la multiplicación vírica está mediado por la interacción de una proteína de unión vírica con su receptor de la superficie celular. Esta interacción se puede inhibir mediante anticuerpos neutralizantes que se unen y envuelven la partícula vírica o mediante antagonistas de los receptores. Los antagonistas de los péptidos específicos de VIH, la glucoproteína gp120 o su receptor, la molécula CD4 de los linfocitos T, inhiben la infección y se investiga actualmente su potencial clínico (9).

#### **3.5.1.1.3 Penetración y pérdida de la envoltura**

La introducción del genoma vírico en el citoplasma de la célula anfitriona requiere la penetración y la pérdida de la envoltura del virus. La penetración y la pérdida de envoltura del VIH son inhibidas por un péptido formado por

33 aminoácidos, T20 (enfuvirtida) que inhibe la acción de la proteína de fusión vírica gp41 (9).

#### 3.5.1.1.4 Síntesis de ARN

A pesar de que la síntesis de ácido desoxirribunucleico es esencial para la producción del virus, no es un buen objetivo para los fármacos antivíricos, porque se podría afectar la síntesis del mismo en la célula. El procesamiento y la traducción adecuados del ARN vírico se pueden inhibir mediante interferón y oligonucleótidos inversos, inhibe el ensamblaje ribosómico, lo que impide la síntesis proteica y la multiplicación vírica (9).

#### 3.5.1.1.5 Replicación del genoma

Las transcriptasas inversas características del VIH son el objetivo principal de la mayoría de fármacos antivíricos debido a su función clave en la replicación vírica y a que difieren de las enzimas de las células anfitrionas. Existen diferentes grupos de medicamentos que actúan a través de este mecanismo, los cuales se describen posteriormente (9).

#### 3.5.1.1.6 Ensamblaje y liberación del virus

La proteasa del VIH es una molécula peculiar, además de ser esencial para la formación de las partículas víricas y la producción de partículas infecciosas. Saquinavir, ritonavir e indinavir son fármacos antirretrovirales que en la actualidad actúan en dicha molécula para detener la infección por VIH (9).

### **3.5.2 Clasificación de los medicamentos antirretrovirales**

#### **3.5.2.1 Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa**

Estos medicamentos actúan desde la fase inicial y temprana de la réplica del VIH, razón por la cual evitan la infección aguda de células sensibles, pero tienen escaso efecto después de que el virus ya infectó a las células. Todos los medicamentos pertenecientes a este grupo son sustratos de esta enzima. Para ser

activados, en primer lugar deben ser fosforilados por enzimas que están en el citoplasma de la célula huésped. En la actualidad, en los Estados Unidos, la FDA ha aprobado seis inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, los cuales difieren en la vía de fosforilación y en sus efectos adversos. Incluye a los de primera generación como zidovudina y didanosina, y el de aprobación reciente, abacavir (20).

#### **3.5.2.1.1 Zidovudina**

Es un análogo timidínico sintético activo contra los virus VIH-1 y VIH-2. Su concentración inhibidora varía de 0.03 a 0.3 microgramos/ml. Es activa en línea de linfoblastos y monocitos, pero mucho menos en células infectadas de manera crónica (20).

- *Mecanismo de acción:* Una vez que penetra en las células del huésped, es fosforilada por la cinasa de timidina hasta la forma de monofosfato y después por la timidilatocinasa a la forma de difosfato, para el final, por acción de la difosfatocinasa de nucleósido, asumir la forma activa. En el interior de las células pueden acumularse concentraciones altas de monofosfato y en ese medio, la vida media es de unas 3 horas. Inhibe la polimerasa gamma de la mitocondria, efecto que puede contribuir a la citotoxicidad y efectos adversos del fármaco. (20)

- *Absorción, distribución y eliminación:* La zidovudina se absorbe con rapidez de las vías gastrointestinales y al término de 1 hora, se alcanzan cifras máximas en suero. Las concentraciones en plasma no guardan relación con las del interior de la célula. La zidovudina atraviesa de forma adecuada la barrera hematoencefálica y alcanza una razón de líquido cefalorraquídeo de 0.6. También se detecta en la leche materna, el semen, el tejido fetal.

Es objeto de un metabolismo rápido de primer paso en el hígado, cuyo metabolito tiene una vida media de eliminación de 1 hora. La recuperación total de la

zidovudina en la orina y su principal metabolito es de 90% en promedio. El embarazo no altera la farmacocinética de la zidovudina y las concentraciones de dicho fármaco en el neonato son similares a las de la madre (20).

- *Efectos adversos*: Entre los más frecuentes de éstos se encuentran anorexia, fatiga, cefalea, malestar generalizado, mialgias, náuseas e insomnio. Incluso desde las cuatro semanas de farmacoterapia puede surgir anemia en 7% de los individuos con enfermedad avanzada. La valoración puede indicar agotamiento de los precursores critoblásticos medulares, mayores valores de eritropoyetina sérica y cifras normales de folato y vitamina B<sub>12</sub> en suero. El tratamiento incluye sustituir la zidovudina por otro antirretroviral o administrar eritropoyetina humana. En el 90% de los pacientes aparece macrocitosis eritrocítica, pero no necesariamente se acompaña de anemia.

La neutropenia también puede aparecer luego de cuatro semanas de iniciar la administración de zidovudina y es más frecuente (37%) durante la fase avanzada de la infección por VIH. El tratamiento puede incluir la sustitución de zidovudina por otro agente o la utilización de factores de granulocitos o el factor estimulante de la colonia de granulocitos y macrófagos. La administración de zidovudina por largo tiempo puede originar hiperpigmentación de uñas, miopatía, efectos tóxicos en el hígado con esteatosis o sin ella y acidosis láctica. Puede dañar músculos por la disminución de las cantidades de DNA de mitocondria, tal vez inhibir la acción de la polimerasa gamma de DNA en tal estructura (20).

-*Interacciones medicamentosas y precauciones*: La zidovudina puede causar supresión de médula roja, y por ello debe utilizarse con gran cautela en personas que tienen ya granulocitopenia o anemia. La administración concomitante de otros agentes que pueden suprimir la

médula ósea como ganciclovir, interferón alfa, dapsona, flucitosina, vincristina o vinblastina, agrava el peligro de toxicidad. La estavudina y la ribavirina compiten con la zidovudina por vías comunes de activación intracelular (20).

- *Aplicaciones terapéuticas:* En Estados Unidos, la zidovudina ha sido aprobada por la FDA para tratar adultos y niños con infección por VIH, como fármaco único o en combinación con otros antirretrovirales. También ha sido aprobada para evitar la transmisión prenatal del virus en embarazadas infectadas y se recomienda como quimioproláctico para personal asistencial después de exposición a VIH. La zidovudina combinada con otros inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa, ha producido mayor beneficio clínico que sola. La combinación de zidovudina y lamivudina logró una disminución de 66% en la evolución de la enfermedad. Al administrar la zidovudina a una embarazada infectada por VIH y a su recién nacido reduce 66% el riesgo relativo de transmisión perinatal (20).

#### **3.5.2.1.2 Estavudina**

La estavudina es un análogo timidínico del inhibidor de la transcriptasa inversa, activo contra VIH-1 y VIH-2. Su concentración inhibidora al 50% varía de 0.002 a 0.9 microgramos/ml (20).

-*Mecanismo de acción y resistencia:* Después de difusión pasiva en el interior de la célula, la estavudina debe ser fosforilada hasta su forma activa de trifosfato del fármaco, el cual no se acumula en el interior de la célula. Inhibe la transcriptasa inversa al competir con 2-desoxitimidina-5-trifosfato celular, y ocasionar la terminación de DNA catenario. Se conoce poco sobre las bases genéticas de la resistencia a estavudina (20).

- *Absorción, distribución y eliminación:* Tiene una biodisponibilidad extraordinariamente grande y alcanza concentraciones máximas en el plasma a término de una hora. Ha sido detectada en tejido placentario y en la circulación fetal (20).

- *Efectos adversos:* El principal efecto adverso es la neuropatía periférica que depende de la dosis. Con las dosis diarias actuales que son en promedio de 1 mg/kg de peso, la incidencia de neuropatía es de 12%. La neuropatía origina insensibilidad, hormigueos y dolor en los pies y desaparece al suspender el uso del fármaco. Se ha vinculado la aparición de acidosis láctica y elevación en los niveles de transaminasas (20).

- *Interacciones medicamentosas y precauciones:* Utilizar con cautela medicamentos que originan neuropatía. La zidovudina y estavudina no deben utilizarse juntas porque la primera antagoniza los efectos de la segunda (20).

- *Aplicaciones terapéuticas:* La FDA ha aprobado el uso de estavudina para tratar a personas con infección por VIH en combinación con otros antirretrovirales. Se ha señalado supresión duradera de la viremia en planes con tres o cuatro fármacos que incluyeron estavudina (20).

### **3.5.2.1.3 Lamivudina**

La lamivudina es un análogo pirimídico que inhibe la transcriptasa inversa y es activo contra VIH-1, VIH-2 y el virus de la hepatitis B (20).

- *Mecanismo de acción y resistencia:* La lamivudina penetra en las células por difusión pasiva y es fosforilada hasta su metabolito activo, trifosfato de lamivudina. El cual se incorpora al DNA y origina terminación de la cadena. Surge a muy breve plazo resistencia a la lamivudina, basta una sola mutación para originar resistencia extraordinaria (20).

- *Absorción, distribución y eliminación:* Después de ingerida es grande la biodisponibilidad y aproximadamente al término de 1 hora alcanza valores plasmáticos máximos. Se excreta sin cambios en la orina. Cruza la placenta y se ha detectado en la circulación del feto (20).

-*Efectos adversos:* Son raros los efectos adversos importantes. En dosis mayores de las recomendadas se ha señalado la aparición de cefaleas y náusea. En niños aparece pancreatitis (20).

-*Interacciones medicamentosas y precauciones:* El trimetropin-sulfametoxazol incrementa las concentraciones plasmáticas de lamivudina (20).

-*Aplicaciones terapéuticas:* La FDA aprobó el uso de lamivudina para tratar la infección por VIH en adultos y niños, combinada con otros antirretrovirales (20).

### **3.5.2.2 Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH**

Los integrantes de esta categoría son compuestos sintéticos con diferente estructura química, que bloquean la actividad de la transcriptasa inversa al unirse a su sitio de actividad e inducir así cambios constitutivos en él. Comparten no solo un mecanismo de acción. Sino algunos efectos tóxicos y perfiles de resistencia. Estos medicamentos no son fosforilados y muestran actividad únicamente contra VIH-1 y no contra VIH-2. Todos los compuestos de esta clase son metabolizados por el sistema CYP450 y ocasionan fácilmente interacciones medicamentosas. La FDA aprobó el uso de tres inhibidores no nucleósidos de esta categoría, los cuales se presentan a continuación (20).

#### **3.5.2.2.1 Neviparina**

La neviparina es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa con potente actividad contra VIH-1. Es activa en varias líneas celulares como linfocitos T y macrófagos. La exposición a la neviparina puede disminuir también la infectividad de los viriones

extracelulares. La concentración inhibitoria al 50% del fármaco varía de 10 a 100 nM. Carece de notable actividad contra VIH-2 y otros retrovirus (20).

- *Mecanismo de acción y resistencia:* Se difunde al interior de la célula y se liga a zonas de la transcriptasa inversa junto a su sitio de catálisis, ello incluye cambios de configuración que inactivan la enzima. Surge rápidamente resistencia, la cual puede ser cruzada para todos los inhibidores no nucleósidos (20).

-*Absorción, distribución y eliminación:* Se absorbe de forma adecuada después de ingerirla. Los alimentos o los antiácidos no afectan la biodisponibilidad. Cruza fácilmente la placenta y se ha detectado en la leche materna. El metabolismo oxidativo de la neviraparina es en el hígado. El mecanismo de eliminación primario incluye la glucuronidación de los metabolitos y su eliminación por la orina (20).

-*Efectos adversos:* Los efectos adversos más frecuentes con el uso de neviraparina incluyen exantemas, fiebre, fatiga, cefalea, somnolencia, náusea e incremento de la concentración de las enzimas del hígado. El 16% de los pacientes padece de algún exantema, por lo regular se trata de uno macular o papular leve que abarca tronco, cara y extremidades y que suele aparecer luego de las primeras seis semanas de tratamiento. Es frecuente el prurito. El síndrome de Stevens-Johnson surge con una incidencia aproximada de 0.3%. La incidencia de hepatitis inducida por neviraparina se acerca a 1% (20).

-*Interacciones medicamentosas y precauciones:* La administración de medicamentos que son metabolizados por el sistema P450 puede hacer que disminuyan sus valores plasmáticos. La rifampicina y el

ketoconazol están contraindicados en estos pacientes (20).

- *Aplicaciones terapéuticas:* La FDA ha aprobado el uso de nevirapina para tratar la infección por VIH-1 en adultos y niños, en combinación con otros antirretrovirales. Su administración puede ser muy eficaz durante la administración a largo plazo, en el caso de planes con múltiples fármacos. Se ha evaluado el fármaco en embarazadas infectadas por VIH. En un estudio definitivo realizado en Uganda, la dosis única ingerida de nevirapina proporcionada durante el parto, seguida de otra dosis al neonato, generó mejores resultados que los observados con la administración más compleja de zidovudina, para evitar la transmisión vertical de VIH. Solamente el 13% de las mujeres tratadas con nevirapina transmitió el VIH en comparación con 21.5% de las mujeres tratadas con zidovudina (20).

#### **3.5.2.2.2 Efavirenz**

El efavirenz es un inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa (20).

- *Mecanismo de acción y resistencia:* El efavirenz penetra por difusión en las células en donde se liga en un punto junto al sitio activo de la transcriptasa inversa, ello origina un cambio constitutivo en la enzima que inhibe su función (20).

-*Absorción, distribución y eliminación:* El efavirenz se absorbe de modo satisfactorio en las vías gastrointestinales, y en término de 3 a 4 horas alcanza sus concentraciones máximas en plasma. La proporción que es absorbida disminuye conforme aumentan las dosis. La biodisponibilidad incrementa si la persona consume alimentos con abundante grasa. Su vida media larga permite darlo una vez al día. Por la orina se

excreta el 60% de cada dosis del medicamento en la forma conjugado con glucurónido (20).

*-Efectos adversos:* Los más comunes incluyen cefalea, mareo, pesadillas, disminución de la concentración psíquica y exantema. Los síntomas del sistema nervioso central casi siempre aparecen con la primera dosis y pueden persistir durante horas. Los más intensos desaparecen por lo regular en semanas. Las mujeres en edad reproductiva deben utilizar dos métodos anticonceptivos para evitar embarazarse en el lapso en que reciben efavirenz (20).

*-Interacciones medicamentosas y precauciones:* El efecto del efavirenz en las cifras de inhibidores de proteasa es variable (20).

*-Aplicaciones terapéuticas:* Fue el primer agente antirretroviral aprobado por la FDA para administrar una vez al día. Actualmente es utilizado en un régimen triple para el tratamiento de la infección por VIH (20).

### **3.5.2.3 Inhibidores de proteasa del VIH**

*-Mecanismo de acción y resistencia:* La proteasa de VIH-1 es un dímero a diferencia de la proteasa de aspartilo de los seres humanos que contienen sólo una cadena de polipéptidos. Los inhibidores de proteasa presentan una afinidad de 1000 hacia la proteasa del VIH en comparación con la de los humanos. Estos fármacos actúan al unirse de forma reversible al sitio activo de la proteasa, lo que impide que se separe del polipéptido precursor viral y bloquea la maduración ulterior de la partícula. Las concentraciones subóptimas del inhibidor de proteasa predisponen a la resistencia estructural y funcional del virus. Cada fármaco origina mutaciones diferentes en el gen de proteasa, pero la resistencia a un inhibidor de proteasa de VIH suele anticipar respuestas clínicas menos adecuadas a otros inhibidores (20).

*- Absorción, distribución y eliminación:* En casi todos los inhibidores de proteasa de VIH es muy pequeña la biodisponibilidad sistémica.

Amprenavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir y lopinavir son sujetos a metabolismo oxidativo por parte de CYP3A4. El metabolismo acaece de manera predominante en el hígado, pero el metabolismo por parte del epitelio intestinal puede disminuir la biodisponibilidad. Todos estos medicamentos son sustrato de la glucoproteína P, que es la bomba de salida de múltiples fármacos, ello limita la penetración celular y el aporte a los tejidos. La glucoproteína P en las células del endotelio capilar de la barrera hematoencefálica puede limitar la penetración del medicamento en el encéfalo. Esta glucoproteína también aparece en los conductillos biliares, epitelio del intestino delgado, túbulo renales, testículos y placenta. Por los riñones es poca la cantidad de fármaco que se excreta sin modificaciones, razón por la cual no suelen ser necesarios los ajustes de dosis en casos de disfunción renal (20).

*-Unión a proteínas:* Se ligan extensamente a las proteínas plasmáticas normales. La concentración del fármaco libre puede ser un elemento de enorme trascendencia, porque solamente tal fracción ejercerá directamente actividad antiviral. Por el contrario, la unión con proteína aporta un depósito o reservorio a partir del cual el fármaco en el plasma puede equilibrarse con el que está en los tejidos (20).

*-Efectos adversos:* Incluyen náusea vómito, diarrea y parestesias. Pueden originar intolerancia a la glucosa, diabetes, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. La administración duradera se ha acompañado de redistribución de la grasa, acumulación de tejido adiposo en el abdomen, agrandamiento de senos, lipomas subcutáneos (20).

*- Precauciones e interacciones:* Todos los inhibidores de proteasa son a la vez sustratos e inhibidores de las isoformas CYP, razón por la cual es frecuente las interacciones medicamentosas (20).

#### **3.5.2.4 Inhibidores de entrada del VIH**

Grupo de fármacos que inhiben los eventos previos a la integración del virus a la célula, lo que los hace activos contra virus resistentes a inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa. Estos fármacos han sido denominados

colectivamente inhibidores de entrada. Existe una gran variedad de moléculas en estudio que tienen como objetivo la envoltura del VIH o las proteínas de membrana celular, ambas implicadas en la fusión del virus a la célula. Muchas de estas moléculas han demostrado eficacia en estudios de fase temprana (21).

- *Mecanismo de acción:* Los mecanismos de unión y fusión entre el VIH y la célula huésped son procesos mediados por la interacción entre la proteína Env del VIH y dos correceptores de membrana de las células diana, CCR5 y CXCR4. Los inhibidores de entrada bloquean la unión y la fusión del virus a la célula huésped mediante uno de tres mecanismos primarios (21):

1. interacción con el receptor de CD4;
2. interacción con los correceptores CCR5 o CXCR4, o
3. inhibición de la fusión entre las membranas plasmáticas viral y celular.

### **3.5.2.5 Terapia Antirretroviral de Gran Actividad**

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha demostrado su eficacia en el control de la infección por el VIH reduciendo significativamente las infecciones oportunistas y mejorando la supervivencia de estos pacientes. La TARGA supone una proporción considerable del gasto farmacéutico hospitalario, tanto por sus elevados costos de adquisición como por el número de pacientes que en todo el mundo están infectados por el VIH (22).

El uso de profilaxis antirretroviral de gran actividad para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH-1 ofrece una respuesta virológica rápida en las primeras semanas de uso. Una elección cuidadosa del esquema profiláctico antirretroviral parece ser el principal determinante de una respuesta virológica rápida y segura para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH-1 y eliminar los costes y efectos adversos que conlleva la exposición innecesariamente prolongada de madre e hijo a medicamentos antirretrovirales (23).

Se usan actualmente una combinación de tres drogas. Las cuatro clases incluyen: Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de fusión (IF) (22).

Actualmente las combinaciones que se usan para el inicio de terapia antirretroviral en pacientes se basan en los siguientes esquemas:

- Basados en No nucleósidos (1 INNTR + 2 INTR)
- Basados en Inhibidores de Proteasas (1-2 IP + 2 INTR)
- Terapia triple basada en 3 INTR.

### 3.5.2.5.1 Esquemas de TARGA

Se presentan a continuación los esquemas para la terapia inicial en el paciente adulto con infección de VIH (24).

**Tabla No. 1**

#### **Clasificación de esquemas de antirretrovirales en TARGA**

<b>Grupo Antirretrovirales</b>	<b>Esquema preferido</b>	<b>Esquema alternativo</b>
<i>INNTR</i>	Efavirenz + (Lamivudina o Emtricitabina) + (Zidovudina o Tenofovir).	<i>Efavirenz + (lamivudina o emtricitabina) + (abacavir o didanosina o estavudina)</i>
		<i>Nevirapina + (lamivudina o emtricitabina) + (zidovudina o estavudina o didanosina o abacavir o tenofovir).</i>
<i>IP</i>	Lopinavir/ritonavir (co-	<i>Indinavir/ritonavir + (Lamivudina o Emtricitabina) + (Zidovudina o Estavudina o Abacavir o Tenofovir o</i>

	formulación) + (Lamivudina o Emtricitabina) + Zidovudina.	<i>Didanosina</i> )
		<i>Lopinavir/ritonavir</i> + ( <i>Lamivudina</i> o <i>Emtricitabina</i> ) + ( <i>Estavudina</i> o <i>Abacavir</i> o <i>Tenofovir</i> o <i>Didanosina</i> )
<i>INTR</i>		<i>Saquinavir</i> (cualquier forma) / <i>ritonavir</i> + ( <i>Lamivudina</i> o <i>Emtricitabina</i> ) + ( <i>Zidovudina</i> o <i>Estavudina</i> o <i>Abacavir</i> o <i>Tenofovir</i> o <i>Didanosina</i> )
		<i>Abacavir + zidovudina + lamivudina</i>

Fuente: Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States, Aidsinfo 2010.

INNTR: Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. IP: Inhibidores de proteasa. INTR: Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa

La OMS (2004) recomienda los siguientes esquemas para países con recursos limitados:

**Tabla No. 2**  
**Esquema Antirretrovirales**

<b>Criterio</b>	<b>NVP/d4T/3TC</b>	<b>NVP/AZT/3TC</b>	<b>EFV/3TC/d4T</b>	<b>EFV/AZT/3TC</b>
Uso en embarazo o gestante potencial	Si	Si	No	No
Coinfección TB	Alternativo	Alternativo	Si	Si
Disponibilidad en formulaciones mixtas	Si	Si	No	No
Monitoreo de exámenes de laboratorio	Ninguno	Hematocrito	Ninguno	Hematocrito

Fuente: Esquemas de tratamiento antirretroviral. Universidad peruana Cayetano Heredia.  
NVP: nevirapina. D4T: estavudina. 3TC: lamivudina. EFV: efavirenz.

### 3.5.3 Antirretrovirales durante el embarazo

Todas las pacientes deben recibir tratamiento con quimioterapia antiviral, la cual es comúnmente utilizada durante el embarazo como una vía efectiva para prevenir la transmisión de VIH de la madre al feto. La evidencia sugiere que el tratamiento contra el VIH durante el embarazo es seguro (12).

Generalmente las drogas anti-HIV no son utilizadas durante los primeros tres meses del embarazo al menos que la mujer ya esté en tratamiento (16).

Las categorías del régimen antirretroviral incluyen:

*-Preferida:* Medicamento o combinación de medicamentos son designados como preferidos para utilizar durante el embarazo cuando datos clínicos en adultos han demostrado óptima eficacia y durabilidad con toxicidad aceptable y fácil de utilizar. No se han demostrado efectos teratogénicos en el feto o una asociación de efectos adversos para la madre, el feto o el recién nacido (16).

*- Alternativa:* Medicamento o combinación de medicamentos son designados como alternativos para la terapia inicial durante el embarazo cuando los datos en adultos muestran eficacia pero una o más de las siguientes condiciones son aplicables: hay limitada experiencia durante el embarazo o hay sospecha de efectos teratogénicos en el feto (16).

*-Uso en circunstancias especiales:* Medicamento o combinación de medicamentos son considerados cuando hay intolerancia o la resistencia prohíbe utilizar otras drogas menos tóxicas o la mujer tiene comorbilidades o requiere medicamentos concomitantes que limitan la elección de las drogas a utilizar (infección crónica de Hepatitis B, Tuberculosis) (16).

*- No recomendado:* Medicamento o combinación de medicamentos que están dentro de esta categoría no son recomendados para su uso durante el embarazo, debido a una baja respuesta virológica, medicamento poco seguro para la madre o el feto y antagonismo con otras drogas (16).

*- Insuficientes datos para ser recomendado:* Aunque estén aprobados para su uso en adultos, los medicamentos en esta categoría no son seguros o los datos existentes son limitados para ser recomendados durante el embarazo (16).

Todas las mujeres que reciben tratamiento antirretroviral durante el embarazo deben recibir un régimen de combinación de tres medicamentos. Este incluye: dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) y un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI) o un inhibidor de proteasa deberían ser utilizados. Los medicamentos preferidos del grupo NRTI durante el embarazo es zidovudina/lamivudina. Pueden utilizarse medicamentos alternos en las mujeres que presenten intolerancia a la zidovudina debido a su toxicidad, como anemia severa o con resistencia al fármaco. Efavirenz es el medicamento preferido perteneciente al grupo NNRTI en mujeres no embarazadas, no se recomienda utilizarlo durante el primer trimestre de embarazo debido a riesgo de anencefalia, micro-oftalmia y defectos serios en el tubo neural observado en animales. Su uso después del primer trimestre debe ser considerado cuando medicamentos alternos no son tolerados. Neviparina debe ser utilizado en mujeres con conteo de células CD4 menor de 250 cel/mm<sup>3</sup> debido a un riesgo incrementado de sintomatología y toxicidad hepática. Por su parte, Lopinavir/ritonavir es el inhibidor de proteasa preferido para su uso en el embarazo, por su seguridad en los adultos y la experiencia de su uso durante el embarazo (16).

### **3.5.3.1 Farmacocinética de los antirretrovirales durante el embarazo**

Durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos en el organismo de la mujer que podrían afectar la farmacocinética de los diferentes medicamentos antirretrovirales. Estas modificaciones fisiológicas incluyen el enlentecimiento del ritmo intestinal, aumento del agua corporal y del volumen de distribución, incremento del gasto cardíaco y del flujo plasmático renal y hepático, así como cambios en las vías enzimáticas del metabolismo hepático. Por otro lado, la disponibilidad real de los fármacos para la madre puede verse reducida por efecto del paso transplacentario y metabolismo, biotransformación o eliminación por la placenta o el propio feto (26).

En ambos casos, son resultados preliminares obtenidos en series cortas, pero los parámetros farmacocinéticos tras administración oral no se vieron significativamente afectados por la gestación. Tampoco con nevirapina (NVP) se han encontrado diferencias notables<sup>7</sup>. Respecto a los inhibidores de la proteasa (IP) se han realizado

estudios con indinavir (IDV), nelfinavir (NFV) y saquinavir (SQV)-SCG. Administrados en dosis habituales los valores séricos de los 3 fármacos se han encontrado más bajos en las mujeres estudiadas durante el embarazo que en el puerperio o en no embarazadas. Esto ha llevado a modificar el diseño de los estudios para los dos últimos, incrementando la dosis. En el caso del IDV el problema se solventa añadiendo dosis bajas de ritonavir (RTV) (25).

### **3.5.3.2 Historia de tratamiento antirretroviral previo al embarazo**

Las recomendaciones de la terapia antirretroviral durante el embarazo debe ser individualizada de acuerdo con la historia antirretroviral en la mujer embarazada con infección, de acuerdo a las siguientes opciones (22):

#### *3.5.3.2.1 Mujeres con tratamiento antirretroviral previo:*

- La mujer embarazada que recibe y tolera un régimen de tratamiento antirretroviral que es efectivo en la supresión de la replicación viral debería continuar en dicho régimen, aunque el uso de efavirenz debería ser suspendido durante el primer trimestre de gestación.
- Los test de resistencia a las drogas antirretrovirales se recomiendan si la mujer tiene una viremia detectable y que se encuentren en tratamiento.
- Las mujeres embarazadas que reciben nevirapina que se encuentran virológicamente supresas y que toleran el régimen deberían continuar con el tratamiento, a pesar del conteo de CD4 (22).

#### *3.5.3.2.2 Mujeres que nunca han recibido terapia antirretroviral:*

- Las mujeres embarazadas con infección de VIH que cumplen criterios para iniciar terapia antirretroviral deberían recibir una terapia antirretroviral combinada potente como la recomendada para mujeres no embarazadas, tomando en cuenta que es lo que se sabe acerca del uso específico de ciertas drogas durante el embarazo y el riesgo de teratogenicidad (AI).
- Para mujeres que requieren inicio inmediato de la terapia por su propia salud, el tratamiento debería iniciarse tan

pronto como sea posible, incluso en el primer trimestre de embarazo (AII) (Nota: Efavirenz no debe ser utilizado durante el primer trimestre de embarazo).

- Las mujeres embarazadas infectadas con VIH que no requieren tratamiento para su propia salud deberían incluso recibir regímenes de profilaxis para la transmisión vertical con regímenes de terapia antirretroviral con una combinación de tres drogas (AII). El uso de zidovudina solo como profilaxis es controversial pero debe considerarse para aquellas mujeres que inician profilaxis con niveles en plasma de RNA para VIH menor a 1000 copias/mL o que no tienen terapia previa (CII).
- Para las mujeres que están recibiendo drogas antirretrovirales solamente para prevención de la transmisión perinatal, retrasando el inicio de la profilaxis hasta después del primer trimestre de embarazo puede ser considerado (BIII).
- Zidovudina debería ser utilizada como un componente del régimen antirretroviral cuando sea factible (AIII).
- El test de resistencia para las drogas antirretrovirales debería ser utilizado antes de iniciar la profilaxis antirretroviral o terapia (AI).
- Neviparina debería ser utilizado como un componente inicial de la terapia para mujeres embarazadas con conteo de células CD4 menor de 250 células/mm<sup>3</sup>. Como sea, debido al incremento del riesgo de toxicidad hepática, neviparina debería utilizarse solamente como un componente de la terapia antirretroviral en mujeres embarazadas con conteo de células CD4 mayor de 250 células/mm<sup>3</sup> si los beneficios claramente sobrepasan los riesgos (AII) (22).

*3.5.3.2.3 Mujeres embarazadas con infección de VIH que previamente recibieron tratamiento antirretroviral o profilaxis pero que actualmente no reciben ningún tratamiento antirretroviral:*

- Obtener una historia detallada de todos los regímenes de tratamiento antirretroviral utilizados previamente para la infección por VIH o para la prevención de la transmisión y resultados del test de resistencia (AIII).
- Realizar un test de Resistencia de drogas antirretrovirales para VIH antes de repetir profilaxis antirretroviral o terapia (AI).
- El inicio de un régimen combinado de drogas antirretrovirales, con un régimen elegido basado en un test de resistencia y la historia de terapia antirretroviral, y excluir drogas con potencial teratogénico o con el conocimiento de ser potencialmente adverso para la madre embarazada (ej:/ stavudina/didanosina) (AIII).
- Mujeres que no muestran una respuesta virológica apropiada a sus regímenes antirretrovirales requieren repetición del test de resistencia de drogas antirretrovirales (AI), tan pronto como consulten con un clínico experimentado en tratamiento para el VIH, para guiar los cambios de la terapia antirretroviral (22).

#### 3.5.3.2.4 *Condiciones en las cuales se recomienda suspender la terapia antirretroviral durante el embarazo:*

- Si un medicamento antirretroviral es suspendido agudamente por toxicidad severa al tratamiento o por inducción de hiperémesis durante el embarazo que no responde a medicamentos antieméticos, todas las drogas deberían suspenderse al mismo tiempo y reiniciarlas al mismo tiempo (AIII).
- Si un medicamento antirretroviral es suspendido electivamente y la paciente está recibiendo una droga NNRTI, se deberían de tomar consideraciones para suspender el primer NNRTI y continuar con las otras drogas antirretrovirales por un período o intercambiar un NNRTI a un PI antes de interrumpir y continuar el PI con las otras drogas antirretrovirales por un período antes de elegir suspender el tratamiento electivamente. El intervalo óptimo entre la suspensión del NNRTI y las otras drogas

antirretrovirales no se conoce, por lo menos se recomiendan 7 días. Dado el potencial detectable prolongado de las concentraciones de NNRTI por más de 3 semanas en pacientes que reciben efavirenz, algunos expertos recomiendan continuar los otros antirretrovirales o sustituir un PI a los otros dos agentes alrededor de 30 días (CIII).

- Si neviraparina es suspendida y han pasado más de dos semanas antes de restablecer la terapia, neviraparina debería de reiniciarse con las dosis de las dos semanas intercaladas (AII) (22).

### **3.6 Medidas de prevención de transmisión vertical**

#### **3.6.1 Mecanismo de acción de la profilaxis antirretroviral en la reducción de la transmisión perinatal de VIH**

Los medicamentos antirretrovirales reducen la transmisión perinatal por distintos mecanismos, incluyendo la disminución de la carga viral de la madre anteparto y como profilaxis pre y post exposición para el infante. Sin embargo, para una prevención de la transmisión perinatal de VIH, se debe combinar una profilaxis antirretroviral en el período anteparto, intraparto y en el infante al momento de nacer (AI) (26).

Hay un número de mecanismos a través de los cuales la zidovudina u otras drogas antirretrovirales pueden reducir la transmisión perinatal. Un importante mecanismo es disminuyendo la carga viral materna en la sangre y en las secreciones genitales por la administración antenatal de medicamentos, particularmente en mujeres con elevadas cargas virales. De cualquier manera, los medicamentos antirretrovirales han mostrado reducción en del riesgo de transmisión incluso en mujeres con niveles de HIV RNA menores de 1000 copias/mL. Adicionalmente, los niveles de HIV RNA al momento del inicio de la terapia antirretroviral están asociadas con el riesgo de transmisión, sugiriendo que la profilaxis antirretroviral no trabaja solamente por medio de la reducción de la carga viral. Así mismo, un mecanismo protector es la exposición del infante de la terapia profiláctica por la administración de antirretrovirales que atraviesan la placenta de la madre al feto, resultando en adecuados niveles sistémicos de la droga en el

feto. Este mecanismo de protección es particularmente importante durante el pasaje del niño por el canal de parto, al tiempo que se exponen intensamente a los virus del tracto genital materno (26).

La postexposición del infante a la terapia profiláctica es asegurada con la administración de drogas al niño después del nacimiento. Este mecanismo protege al infante de las células asociadas al virus que podrían tener acceso a la circulación sistémica fetal a través de la transfusión materno-fetal durante las contracciones uterinas que ocurren en la labor o por la diseminación sistémica del virus durante el paso del bebe por el canal del parto.

La reducción de la transmisión perinatal es multifactorial y cada uno de estos mecanismos contribuye a esto. La eficacia de los regímenes antirretrovirales administrados solo durante la labor y/o al recién nacido demuestran la importancia de la pre y post exposición a los componentes de la terapia profiláctica para reducir la transmisión vertical (26).

### **3.6.2 Recomendaciones internacionales para un régimen corto en la prevención perinatal de transmisión de VIH**

- La combinación de antirretrovirales anteparto son más efectivos que el uso de una sola droga para reducir la transmisión perinatal y debe ser utilizado para profilaxis materna (AI) (26).
- La profilaxis con antirretrovirales de mayor duración (por ej. A las 28 semanas) es más efectiva que las de duración corta (por ej. A las 36 semanas). Por ello, para las mujeres que no requieren iniciar la terapia inmediatamente por su propia salud, la profilaxis debe iniciarse después del primer trimestre y no después de 28 semanas de gestación (AI).
- En ausencia de terapia antirretroviral anteparto, drogas antirretrovirales intraparto deben administrarse en combinación con antirretrovirales en infantes como profilaxis para reducir el riesgo de transmisión perinatal (AI), sin embargo esta combinación no es tan efectiva como la de: anteparto/intraparto/profilaxis en infantes.
- Si la mujer no recibe drogas antirretrovirales anteparto o intraparto, la profilaxis antirretroviral posparto en infantes está recomendada con 6 semanas de zidovudina. (AII)
- La lactancia materna no está recomendada en mujeres infectadas con VIH (incluyendo aquellas que reciben terapia antirretroviral combinada).

Un número de regímenes simples se han descrito como efectivos para reducir la transmisión perinatal en países con recursos limitados. Eficacia a largo término ha sido demostrada para un número de regímenes a corto plazo con antirretrovirales, incluyendo aquellos con zidovudina sola, zidovudina más lamivudina, nevirapina en dosis única y combinando dosis simple de nevirapina con cualquiera de los regímenes a corto plazo de zidovudina o zidovudina/lamivudina.

En general, los regímenes con combinación de medicamentos son más efectivos que aquellos de una sola droga al reducir la transmisión perinatal. Adicionalmente, un tratamiento a largo término con tres drogas anteparto, intraparto y posparto es superior en la prevención de la transmisión perinatal que aquel con anteparto/intraparto o intraparto/postparto. Casi todos los ensayos en países con recursos limitados han incluido profilaxis oral intraparto, con duración variable en la profilaxis materna antenatal (26).

Sin embargo la pre-exposición intraparto como profilaxis solo con NRTI (zidovudina/lamivudina), sin profilaxis post-exposición para el infante no es efectiva para reducir la transmisión. En algunas situaciones, la terapia anteparto e intraparto no es posible, y solo la profilaxis para el infante puede ser proveída. Basado en datos epidemiológicos, el régimen estándar para profilaxis en ausencia de terapia materna es de 6 semanas con zidovudina. De cualquier modo, cuando la madre recibe nevirapina intraparto y se provee pre y post exposición profilaxis, una dosis única al infante de nevirapina es tan efectiva como la combinación nevirapina/zidovudina. Un problema del uso de una sola dosis de nevirapina o en combinación de una semana con zidovudina para prevenir la transmisión vertical es el riesgo emergente de resistencia por parte del infante a nevirapina (26).

### **3.6.3 Transmisión perinatal de VIH y número de copias de VIH RNA en la madre**

El uso de drogas antirretrovirales durante el embarazo para la prevención de la transmisión perinatal debería ser discutida con todas las mujeres embarazadas no importando el nivel de VIH RNA (AI). En un estudio realizado en el 2007 en Sudáfrica se concluyó que con una sola dosis de nevirapina junto con una apropiada guía a la madre VIH positiva disminuye

el riesgo de transmisión perinatal, sin embargo, en este mismo estudio se concluyó que muchas veces la falla en el sistema de salud es la que aumenta la transmisión de madre a hijo (27).

Datos iniciales refieren que la correlación de la carga viral con el riesgo de transmisión perinatal era conflictiva. Algunos estudios sugieren una absoluta correlación entre el número de copias de HIV RNA y el riesgo de transmisión vertical. La transmisión se ha observado en todos los rangos de niveles de HIV RNA (incluyendo a mujeres con carga viral indetectable), y el valor predictivo del número de copias de VIH RNA para la transmisión vertical en una mujer en particular es modesto. Zidovudina tiene un efecto reductor de la transmisión a pesar del número de copias de VIH RNA (22).

Datos recientes de tratamiento con zidovudina prolongados en mujeres embarazadas infectadas con VIH, indicaron que los niveles de HIV RNA se correlacionan con el riesgo de transmisión incluso en mujeres tratadas con agentes antirretrovirales. Hay una correlación entre la carga viral en plasma y el tracto genital, especialmente con la presencia de otras infecciones del tracto genital. Resultados epidemiológicos y clínicos sugieren que las mujeres que reciben potentes combinaciones de drogas antirretrovirales que efectivamente reducen los niveles de HIV RNA a menos de 1000 copias/mL o niveles indetectables tienen muy bajas probabilidades de una transmisión vertical. Sin embargo, como la transmisión puede ocurrir incluso en niveles bajos o indetectables de HIV RNA, estos niveles no deberían de ser factores determinantes para decidir el uso de drogas antirretrovirales para la prevención de la transmisión perinatal (22).

### **3.7 Cuidado del recién nacido expuesto**

#### **3.7.1 Recién nacido hijo de madre con diagnóstico desconocido de VIH**

- Para infantes nacidos de madres con diagnóstico desconocido de VIH, se debe realizar prueba rápida de VIH a la madre o al recién nacido; con el inicio de profilaxis antirretroviral inmediatamente si la prueba rápida es positiva (22).
- Si la prueba rápida de VIH es positiva se realiza prueba de anticuerpos confirmatoria (Western Blot) en la madre o su hijo. Si la prueba

confirmatoria es negativa, la terapia de profilaxis puede ser suspendida. (AIII) (22).

- Si la prueba confirmatoria de VIH es positiva, se debe realizar VIH DNA PCR (AIII) (22).
- Si la prueba de VIH DNA PCR es positiva, la profilaxis con antirretrovirales debe ser discontinuada y el infante referido a una clínica especializada en VIH para la confirmación del diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH con la combinación estándar de terapia antirretroviral (AI) (22).

### **3.7.2 Profilaxis antirretroviral en infantes**

- Un régimen de 6 semanas de quimioprofilaxis con zidovudina está recomendado para todos los recién nacidos VIH expuestos para reducir la transmisión perinatal de VIH.
- La zidovudina debe ser iniciada tan cerca del nacimiento como sea posible, preferiblemente entre 6 y 12 horas desde el nacimiento. (AI).
- Las 6 semanas de profilaxis con zidovudina está recomendada a las semanas de gestación del recién nacido adecuadas y debe ser dosificada adecuadamente para infantes prematuros <35 semanas. (AI)
- En los Estados Unidos, el uso de drogas antirretrovirales distintas a zidovudina no deben ser recomendadas en infantes prematuros debido a los datos que se tienen acerca de su dosificación y seguridad (BIII)
- El uso de zidovudina neonatal intraparto es recomendada a pesar de que exista historia de resistencia por parte de la madre (BIII)
- La decisión de combinar drogas adicionales con el régimen de 6 semanas de zidovudina debería ser consultado por un pediatra especialista en infección por VIH y evaluar el potencial riesgo y los beneficios de esta decisión con la madre (BIII).
- Algunos expertos consideran que el uso de zidovudina en combinación con otras drogas antirretrovirales en situaciones especiales, a pesar de un régimen profiláctico óptimo para infantes nacidos de mujeres en estas circunstancias es desconocido (CIII).
- Decisiones sobre el uso adicional de medicamentos para el neonato dependerá de la historia materna y de la exposición de antirretrovirales, niveles de HIV RNA, test de resistencia materna y disponibilidad del

medicamento así como de la información acerca de la dosis para el infante. Si medicamentos adicionales son utilizados, la elección y dosificación debería ser determinada por el pediatra (CIII) (22).

### **3.7.3 Manejo del recién nacido según su nivel de riesgo**

#### *3.7.3.1 Recién nacido de bajo riesgo:*

- La prueba virológica diagnóstica se realizará entre el primer y segundo mes de vida y si es necesario según criterio médico, una segunda entre el cuarto y sexto mes de vida.
- La profilaxis será con zidovudina en monoterapia durante seis semanas (18).

#### *3.7.3.2 Recién nacido de alto riesgo:*

- La prueba virológica diagnóstica se realizará a las 48 horas, entre la segunda y tercera semana (principalmente si no se hizo cesárea), uno o dos meses de vida y a los 4 a 6 meses de vida.
- Con la primera carga viral detectada mayor de 20,000 copias se considerará infectado, obviándose las otras pruebas e iniciando el tratamiento.
- El niño se considerará no infectado con dos cargas virales indetectables, según el protocolo internacional. Cuando se usa triple droga para profilaxis es preferible utilizar la prueba DNA proviral en vez de la carga viral como método diagnóstico.
- La profilaxis será con triple droga: AZT, 3TC y LPV/rtv o AZT, 3TC, Neviparina.
- El tiempo de profilaxis será durante cuatro semanas y se inicia dentro de las primeras 48 horas de vida en el servicio donde se encuentre el recién nacido.
- *En prematuros usar monoterapia con AZT aun en casos de alto riesgo* pues no hay datos de otras drogas diferentes a AZT en este grupo (18).

### **3.7.4 Dosificación de zidovudina**

Todos los niños VIH expuestos deberían recibir drogas antirretrovirales postparto para reducir la transmisión perinatal de VIH. El régimen quimioproláctico de 6 semanas con Zidovudina es recomendado para

todos los infantes VIH expuestos. Las recomendaciones de las dosis de zidovudina para la profilaxis post-exposición en los neonatos es 2 mg/kg PO cada 6 horas por las primeras 6 semanas de vida, empezando tan pronto al nacimiento como sea posible, preferiblemente entre las 6 a 12 horas. Si la dosis es intravenosa, la dosis es de 1.5 mg/kg cada 6 horas. Algunos estudios internacionales han utilizado una dosis oral de zidovudina para el infante de 4 mg/kg dos veces al día como profilaxis. Zidovudina es ahora aprobada dos o tres veces al día cuando es utilizada para el tratamiento de niños VIH infectados de 4 semanas o más y con un peso de 4 kg o más. No hay datos definitivos que muestren equivalencias en su farmacocinética para dar doble dosis estándar a un intervalo mayor cuando se utiliza zidovudina para profilaxis o si las dosis tienen equivalencias en su eficacia reduciendo la transmisión perinatal, el régimen de dos veces al día debería mejorar la adherencia al tratamiento y podría considerarse cuando hay dudas acerca de la adherencia al tratamiento del infante. Sin embargo no hay datos suficientes acerca de la seguridad hematológica sobre la administración de dosis doble de zidovudina (22).

### **3.7.5 Consideraciones generales acerca de la elección de la profilaxis para el infante**

En ciertas situaciones, algunos expertos combinan el régimen profiláctico de 6 semanas con zidovudina con drogas antirretrovirales adicionales. Cualquiera que sea la combinación con otras drogas para proveer una eficacia adicional para la prevención de la transmisión vertical no ha sido demostrada clínicamente. Adicionalmente, se sabe poco acerca de la seguridad acerca de la combinación de drogas en el neonato. Sin embargo, el uso de profilaxis antirretroviral combinada para el infante conlleva potenciales beneficios (en términos de la prevención de la transmisión vertical) con riesgos (en términos de toxicidad para el infante) (22).

En niños nacidos de madres que han recibido profilaxis antirretroviral anteparto e intraparto y tienen carga viral indetectable tienen muy poco riesgo de transmisión de VIH. De cualquier modo, el riesgo de transmisión está incrementado cuando la madre tiene alta carga viral o cuando la madre no ha recibido el régimen profiláctico completo durante

el embarazo o intraparto. En algunas situaciones, algunos expertos consideran que el potencial beneficioso de la combinación de la profilaxis con zidovudina con drogas adicionales puede exceder el riesgo que conlleva la múltiple exposición a drogas para el infante (22). Estas situaciones incluyen:

- Niños nacidos de madres que recibieron drogas antirretrovirales en el embarazo e intraparto pero que tuvieron supresión viral subóptima, particularmente si el infante fue producto de un parto vaginal.
- Niños nacidos de madres que recibieron únicamente drogas antirretrovirales intraparto.
- Niños nacidos de madres que no recibieron drogas antirretrovirales en el embarazo o intraparto.
- Niños nacidos de madres con resistencia a las drogas antirretrovirales (22).

En cada una de estas situaciones hay un espectro de riesgo de transmisión que dependerá de una serie de factores maternos y del infante (ej: carga viral materna, vía del nacimiento, edad gestacional al momento del nacimiento); los riesgos y beneficios de la exposición del infante a las drogas antirretrovirales adicionales a zidovudina diferirán dependiendo en el espectro de riesgo madre/hijo particular. Por ejemplo, un infante nacido por vía vaginal con un recuento de HIV RNA mayor de 100,000 copias/mL tiene un riesgo más alto de adquirir la infección que un infante que nace por cesárea de una madre con recuento de aproximadamente 10,000 copias/mL. Las terapias combinadas con mayor experiencia en neonatos son zidovudina en combinación con una sola dosis de nevirapina y una combinación de NRTI de zidovudina y lamivudina y/o son el NNRTI nevirapina (22).

### **3.7.6 Recomendaciones de la profilaxis en infantes en situaciones clínicas específicas**

*3.7.6.1 Infantes nacidos de madres que recibieron drogas antirretrovirales durante el embarazo/intraparto con una supresión viral efectiva:*

Los infantes nacidos de madres que han recibido profilaxis antirretroviral durante el embarazo y la labor y tuvieron carga viral indetectable al momento del nacimiento, o nacieron de madres con baja carga viral y nacieron por cesárea, tienen muy poco riesgo de adquirir la infección por VIH (22).

*3.7.6.2 Infantes nacidos de madres que recibieron drogas antirretrovirales durante el embarazo/intraparto pero tuvieron supresión viral subóptima cerca del nacimiento.*

El riesgo de transmisión perinatal es relativo a la carga viral materna antes del parto en mujeres que reciben drogas antirretrovirales. Una cesárea programada es recomendada para prevenir la transmisión perinatal.

Algunos expertos consideran el uso dual o triple de profilaxis antirretrovirales en infantes en circunstancias selectas (infantes nacidos por vía vaginal o de madres con carga viral elevada *cerca del nacimiento*) (22).

*3.7.6.3 Infantes nacidos de madres que recibieron solamente terapia antirretroviral intraparto:*

Todos los infantes cuyas madres han recibido únicamente drogas antirretrovirales intraparto deberían de recibir zidovudina por 6 semanas. La profilaxis postexposición es un componente crítico para la prevención cuando la madre no ha recibido terapia ARV durante el embarazo. El estudio PETRA demostró que la dosis de profilaxis intraparto por si sola sin una profilaxis al infante postexposición, no es efectiva en reducir la transmisión perinatal. Algunos expertos agregarían una dosis de nevirapina a la madre y al infante al régimen estándar intravenoso intraparto (22).

La combinación de zidovudina/lamivudina debería estar asociada con toxicidad hematológica severa comparado con la administración de zidovudina sola y más frecuentemente el monitoreo hematológico de infantes que reciben la combinación de estos medicamentos es recomendada, particularmente si se da por más de una semana (22).

#### *3.7.6.4 Infantes nacidos de madres que no recibieron drogas antirretrovirales durante el embarazo o intraparto:*

Infantes hijos de madres VIH infectadas que no han recibido drogas antirretrovirales deberían iniciar profilaxis con zidovudina tan pronto como sea posible después del nacimiento. Cuando el inicio de la profilaxis fue posterior a las 48 horas del nacimiento, no se encontró eficacia demostrada sobre la infección. La administración de medicamentos a las 24 a 36 horas después de la exposición usualmente no fue efectiva para la prevención de la infección, sin embargo está asociada a disminución de la viremia. El inicio de la terapia profiláctica después de 2 días de edad no es eficaz para la prevención de la transmisión y, a los 14 días, la infección estaría establecida en la mayoría de los infantes.

La adición de 1 semana de zidovudina a una dosis única de neviraparina fue 36% más efectiva en reducir la transmisión vertical comparada con una dosis única de neviraparina sola. Sin embargo, no es análoga a la administración de neviraparina a las 6 semanas de zidovudina, particularmente en infantes alimentados con formula (22).

#### *3.7.6.5 Seguridad de la terapia corta de antirretrovirales*

La toxicidad de zidovudina como medicamento profiláctico es mínima, consistiendo primariamente en toxicidad hematológica, anemia que generalmente resuelve a las 12 semanas. Datos sobre la toxicidad a múltiples medicamentos son limitados. El NRTI con mayor experiencia utilizado en profilaxis neonatal es lamivudina, sin embargo la exposición de zidovudina/lamivudina ha sido limitada a una semana. La exposición a esta terapia dual por 6 semanas ha reportado un incremento en la toxicidad hematológica en comparación con el uso de zidovudina sola (aunque en útero los fetos tienen exposición a terapia combinada). En niños que fueron expuestos a ARV durante la gestación, se reporta anemia severa y neutropenia. Neviraparina

es la única droga NNRTI con formulación pediátrica y neonatal con información sobre la dosis.

Información sobre la dosis en recién nacidos está disponible solamente para nelfinavir, que tiene grandes variabilidades en los niveles y requiere de altas dosis (más de 45 mg/kg dos veces al día) (22).

### **3.8 Manejo inicial postnatal del neonato VIH expuesto**

Los siguientes son recomendaciones en cuanto al manejo inicial del niño VIH al momento de nacer (22):

- Un conteo completo y diferencial en sangre debería ser realizado en el recién nacido como una evaluación inicial (BIII).
- Las decisiones sobre el intervalo subsecuente de monitoreo de los parámetros hematológicos en el infante dependerán de los valores iniciales, edad gestacional al momento de nacer, condición clínica, dosis de zidovudina que está siendo administrada, medicamentos concomitantes y terapia materna durante el embarazo (CIII).
- Algunos expertos recomiendan un monitoreo más extenso de la hematología y química sanguínea, función hepática durante las primeras semanas de vida para los infantes expuestos a una terapia combinada in útero o durante el periodo neonatal (CIII).
- Si se identifican anomalías hematológicas mientras el infante está recibiendo profilaxis, las decisiones sobre continuar con la terapia profiláctica debe ser individualizada. El pediatra es quien debe indicar la discontinuación de la terapia (CIII).
- La medición rutinaria de lactato sérico no es recomendada. Sin embargo debería ser considerado si un infante desarrolla síntomas severos de etiología desconocida (en particular neurológicos) (CIII).
- Test virológicos son requeridos para el diagnóstico de infección por VIH en infantes menores de 18 meses de edad y deberían de presentarse en al menos a los 14 a 21 días, 1 o 2 meses y 4 a 6 meses (AII) (22).

### **3.9 Diagnóstico de VIH en infantes**

Para realizar un adecuado diagnóstico de infección en hijos de madres VIH positivas, se recomienda tomar las siguientes medidas:

- Infantes debajo de 18 meses requieren ensayos virológicos que detecten directamente el virus de VIH para diagnosticar la infección debido a que los ensayos con anticuerpos no se pueden usar por la persistencia de anticuerpos contra el VIH por parte de la madre en este grupo de edad.
  - Pruebas virológicas en infantes con exposición perinatal al VIH conocida está recomendada a los 14-21 días, 1-2 meses y 4-6 meses. Algunos expertos también la realizan al nacimiento.
  - Las pruebas virológicas preferidas para tal efecto son: DNA de VIH y VIH RNA.
  - La confirmación de la ausencia de VIH en infantes se realiza con pruebas virológicas realizando un ensayo de anticuerpos a la edad de 18 meses para documentar la serorreversion de VIH a un estado de negatividad.
- En niños mayores de 18 meses se pueden realizar pruebas de anticuerpos para diagnóstico (22).

### **3.9.1 Elección de las pruebas de diagnóstico**

Las pruebas de anticuerpos para VIH no establecen la presencia de la infección en el infante debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos, por ello una prueba virológica debe ser realizada. Una prueba virológica positiva indica una *posible* infección con VIH y debe ser confirmada realizando una segunda prueba virológica (22).

#### **3.9.1.1 VIH DNA PCR**

Es una técnica con alta sensibilidad para detectar secuencias específicas de VIH proviral en integración con las células periféricas de sangre mononuclear del paciente. La sensibilidad de una sola prueba de VIH DNA PCR realizado antes de las 48 horas de vida es menor del 40%, pero esto aumenta a más del 90% a las 2-4 semanas de vida (22).

#### **3.9.1.2 Pruebas de VIH-RNA**

Las pruebas de VIH-RNA detectan RNA viral extracelular en el plasma y son igual de sensibles que las pruebas de VIH DNA PCR para el diagnóstico temprano de VIH en niños VIH expuestos. Se ha

demostrado sensibilidad del 25-40% durante la primera semana de vida, aumentando hasta 90-100% durante el 2-3 mes de vida (22).

En resumen las dos pruebas tienen una especificidad similar para detectar el virus en el infante, el HIV RNA pueden ser más sensitivos que la VIH DNA PCR para detectar formas de VIH del subtipo B (22).

### **3.9.1.3 Tiempo de realización de las pruebas para detectar VIH en niños expuestos**

Las edades recomendadas para la realización de las pruebas de niños VIH expuestos deben de ser realizadas a los 14-21 días de edad, a los 1-2 meses y a los 4-6 meses. Algunos expertos también realizan las pruebas al nacimiento debido a que al menos 30-40% de los infantes con infección pueden ser identificados a las 48 horas de vida (22).

La infección por el VIH se diagnostica con dos pruebas virológicas positivas para el VIH practicadas en dos muestras diferentes sin importar la edad. Una prueba de anticuerpos confirmatoria de Western Blot a una edad mayor de 18 meses confirma la infección con VIH. La infección por VIH puede ser **presuntivamente excluida** en infantes sin lactancia materna con dos o más pruebas virológicas negativas, con una obtenida a la edad de 14 días y otra al mes de edad; o una prueba virológica negativa obtenida mayor de 2 meses de edad (22).

La profilaxis contra PCP esta recomendada para infantes con prueba indeterminada de VIH, iniciando a las 4-6 semanas de edad hasta que se determine que no tienen infección con VIH o que están **presuntivamente no infectados** por el VIH. Con todo ello el inicio de la terapia de profilaxis para PCP puede evitarse o si la profilaxis se inicia puede detenerse y el infante tiene pruebas virológicas negativas a las 2 semanas y 1 mes de edad, o si la prueba virológica es negativa a los 2 meses de edad (22).

Se **excluye definitivamente** la infección por VIH en infantes que no reciben lactancia materna, con dos pruebas virales negativas a los 1 y 4 meses de edad o dos pruebas de anticuerpos de muestras

separadas a la edad de 6 meses. Para llegar a los términos *presuntamente* y *definitivamente* excluido para la infección por VIH el niño no debe tener ningún hallazgo de laboratorio o evidencia clínica de infección por VIH (22).

Se confirma la ausencia de VIH en el infante realizando una prueba de anticuerpos para confirmar la **seroreversión** a la edad de 18 meses (22).

### **3.10 Efectos adversos de la terapia antirretroviral**

Los efectos adversos de los antirretrovirales se pueden clasificar atendiendo a diferentes criterios (28):

1. Tiempo de aparición: *precoces* si aparecen dentro de los tres primeros meses tras el inicio del tratamiento (ej: hipersensibilidad) y *tardíos* si aparecen con posterioridad (ej: lipodistrofia).
2. Especificidad: *toxicidad inespecífica* producida por varios antirretrovíricos independientemente del grupo al que pertenezcan (p. ej.: gastrointestinales, hepatitis, ginecomastia) y *toxicidad específica*, relacionada únicamente con un determinado grupo o fármaco individual (22).

#### **3.10.1 Neviparina y Toxicidad Hepática**

El incremento de los niveles de transaminasa (ALT y AST) asociada a rash o síntomas sistémicos deberían ser observados durante las primeras 18 semanas de tratamiento con neviparina. Signos y síntomas de toxicidad sistémica no son específicos, e incluyen fatiga, mialgias, anorexia, náusea, hepatomegalia, ictericia, dolor hepático, con o sin niveles anormales iniciales de transaminasas. El desarrollo de rash severo asociado a neviparina ha sido reportado en 5.5 a 7.3 veces más común en mujeres que en hombres y ha sido reportado en mujeres embarazadas. Otros estudios han encontrado que los eventos adversos hepáticos con síntomas sistémicos (predominantemente rash) fueron de 3.2 veces más comunes en mujeres que en hombres. El grado de riesgo de toxicidad hepática aparece incluso en variaciones del conteo de CD4 (22).

Algunos reportes recientes de muerte debido a falla hepática en mujeres embarazadas infectadas con VIH que recibieron neviraparina como parte de un régimen antirretroviral combinado que demuestra que las mujeres embarazadas tienen un riesgo incrementado de toxicidad hepática debido a neviraparina en comparación con otras drogas antirretrovirales. En un análisis prospectivo, el embarazo por si mismo fue un factor de riesgo para la elevación de enzimas hepáticas, sin embargo neviraparina no es más tóxica en mujeres embarazadas en comparación con mujeres no embarazadas (22).

Algunas recomendaciones sobre el intervalo de medición de transaminasas séricas es: una inicial como basal, cada 2 semanas durante el primer mes, mensualmente por los primeros 4 meses y cada 1 a 3 meses después de este tiempo. En pacientes con una enfermedad hepática previa, el monitoreo debería ser realizado más frecuentemente al inicio de la terapia y mensualmente. Los niveles de transaminasas deberían ser medidos en todas las mujeres que desarrollan un rash mientras reciben neviraparina. En pacientes que desarrollan síntomas clínicos acompañados de una elevación sérica de los niveles de transaminasas o quienes están asintomáticas pero presentan severas elevaciones de transaminasas (mayor de 5 veces el valor normal) deberían suspender la neviraparina y no recibir neviraparina en el futuro (22).

La toxicidad hepática no ha sido vista en mujeres que reciben una dosis única de neviraparina durante la labor para prevenir la transmisión vertical de VIH. Mujeres que quedan embarazadas bajo un régimen de neviraparina y lo toleran deberían continuar con la terapia a pesar del conteo de CD4 (22).

### **3.10.2 Drogas NRTI y Toxicidad Mitocondrial**

Los medicamentos que pertenecen al grupo NRTI son conocidos por inducir disfunción mitocondrial debido a que las drogas presentan afinidad variable a la polimerasa gamma DNA mitocondrial. Esta afinidad puede interferir con la replicación mitocondrial, dando como resultado una depleción y disfunción del DNA mitocondrial. La relativa potencia de los medicamentos NRTI para inhibir a la polimerasa gamma DNA mitocondrial in vitro es mayor que la zalcitabina, seguida de la didanosina, stavudina, zidovudina, lamivudina, abacavir y tenofovir. La

disfunción mitocondrial y toxicidad ha sido reportada en pacientes infectados que reciben tratamiento de larga duración con NRTI y generalmente resuelve con la discontinuación de la droga o drogas; una posible susceptibilidad genética a esta toxicidad ha sido sospechada. Estas deberían ser en particular importantes en mujeres embarazadas y a infantes con exposición intra útero a las drogas NRTI (22).

### **3.10.3 Terapia antirretroviral y complicaciones metabólicas**

Los avances en la terapia contra el VIH ha hecho posible que muchas personas con la infección vivan por varias décadas. Sin embargo, la terapia antirretroviral ha sido asociada a múltiples complicaciones a largo plazo, incluyendo dislipidemia, redistribución de la grasa corporal, resistencia a la insulina e incremento del riesgo cardiovascular. Desde la aparición de la terapia de gran actividad, las cifras de muerte asociadas a SIDA ha disminuido en los países industrializados, mientras otras causas de muerte, incluyendo el riesgo cardiovascular y otras enfermedades han incrementado en los pacientes infectados con VIH (29).

Los pacientes infectados con VIH parecen presentar un incremento del riesgo cardiovascular, asociado a la infección por VIH y al uso de antirretrovirales a largo plazo. El riesgo atribuido a antirretrovirales podría ser debido a que estos agentes producen ciertos efectos adversos, entre las cuales se incluyen resistencia a la insulina, elevación de los lípidos y cambios en la distribución grasa subcutánea y visceral. Como resultado, la optimización de los antirretrovirales minimiza el riesgo cardiovascular y otras complicaciones en pacientes con un manejo de la infección por VIH a largo plazo (29).

Muchos de los datos publicados sobre las distintas clases de antirretrovirales se limitan a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI) e inhibidores de proteasa (PI) (29).

Los niños infectados con el VIH conllevan un reto importante en esta área, ya que seguramente vivirán más tiempo con la infección y con su terapia. Se han descrito alteraciones del metabolismo de los lípidos sanguíneos, la distribución grasa, la resistencia a la insulina, la toxicidad mitocondrial y compromiso óseo, con pocos trabajos en población pediátrica. Las alteraciones metabólicas en niños positivos para VIH con terapia HAART, están en proceso de ser descritas a medida que estos

grupos de pacientes aumentan en número y en tiempo de seguimiento, especialmente, en países en vías de desarrollo donde la transmisión vertical continúa siendo un problema importante (30).

En un estudio realizado en Colombia para evaluar las alteraciones metabólicas en niños bajo tratamiento antirretroviral, se solicitó a los niños y a sus padres o tutores la participación voluntaria en este proyecto. Se consideraron como criterios de exclusión las alteraciones metabólicas tales como dislipidemia familiar, obesidad y diabetes. Se consideró como hipercolesterolemia aquel valor de colesterol total mayor o igual a 200 mg/dl y, como hipertrigliceridemia, valores de triglicéridos mayores o iguales a 150 mg/dl. Los niveles de lipoproteínas séricas de alta densidad (HDL) cuyos valores estuvieron por debajo de 35 mg/dl, se consideraron como bajos y los niveles de lipoproteínas séricas de baja densidad (LDL) mayores o iguales a 130 mg/dl se consideraron como altos. Los niveles de hiperglucemia se definieron como valores superiores o iguales a 110 mg/dl en ayunas (13). En el momento de reclutar al paciente, se recolectó información sobre edad, sexo, tiempo de tratamiento antirretroviral y tipo de terapia (30).

### **3.10.3.1 Anormalidades de los lípidos**

Las anormalidades en los niveles de lípidos, como un incremento de los triglicéridos (TG), colesterol total (TC) y lipoproteínas de baja densidad (LDLc), y disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDLc), han sido demostrados en pacientes infectados por VIH que han iniciado terapia antirretroviral. Algunos agentes, como lopinavir ritonavir y análogos timinídicos se han asociado a estos cambios. Las estrategias para minimizar estos cambios incluyen el cambio entre las distintas clases de antirretrovirales para descartar el uso de los agentes asociados a dislipidemia (30).

### **3.10.3.2 Lipodistrofia**

Lipodistrofia y lipohipertrofia son asociados a múltiples cambios metabólicos en la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral. En adición, el tejido adiposo visceral ha sido asociado a enfermedades cardiovasculares en hombres

infectados con VIH. Asociado a las consecuencias metabólicas, los cambios en la lipodistrofia pueden afectar significativamente la calidad de vida y el deseo de continuar la adherencia a la medicación para algunos pacientes (29).

*-Inhibidores de Proteasa:* Un aumento en el volumen del tejido adiposo visceral fue demostrado en sujetos con dislipidemia y/o hiperinsulinemia que intercambiaron de lopinavir/ritonavir a atazanavir/ritonavir (-25 cm). Los efectos individuales de otros inhibidores de proteasa en la redistribución de la grasa corporal son menos claros (29).

*-Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa:* Datos relacionados al intercambio de NRTI para disminuir la lipodistrofia de análogos de timidina a unos nuevos agentes, incluyendo tenofovir (29).

*-Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa:* Se cuenta con pocos datos que comparan directamente los efectos individuales de NNRTI en la lipodistrofia (29).

### **3.10.3.3 Resistencia a la insulina**

La resistencia a la insulina y la diabetes son complicaciones potenciales importantes de los antirretrovirales. La resistencia a la insulina es un componente del síndrome metabólico, y se conoce su asociación con el desarrollo de enfermedad aterosclerótica vascular. La diabetes es considerada como un predictor de riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares en el futuro. Previendo el desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con niveles normales de glucosa y/o previniendo la progresión de la diabetes en pacientes con una glucosa elevada de base o con resistencia a la insulina es importante para minimizar el riesgo cardiovascular en los pacientes infectados por VIH (29).

*-Inhibidores de proteasa:* Resultados confusos han sido reportados en los inhibidores de proteasa y el desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes en tratamiento antirretroviral. En 15 sujetos infectados con VIH que al inicio

presentaron dislipidemia o hiperinsulinemia, Stanley y colaboradores demostraron una disminución rápida de los niveles de glucosa 24 semanas después de intercambiar a atazanavir/ritonavir de lopinavir/ritonavir (29).

*-Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa:* Hay pocos datos acerca de los efectos del intercambio entre NRTI en pacientes con resistencia a la insulina (29).

*-Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa:* Pocos datos existen respecto a diferencias en la resistencia a la insulina entre los medicamentos de este grupo (29).

El uso de éstos fármacos está asociado a la estabilidad o disminución de la resistencia a la insulina en comparación con otros agentes antirretrovirales (29).

#### **3.10.3.4 Riesgo cardiovascular**

Los pacientes infectados con VIH con o sin tratamiento antirretroviral, se sabe que tienen un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular. Los agentes antirretrovirales de forma individual contribuyen al riesgo cardiovascular independientemente del resto de factores personales asociados (29).

*-Inhibidores de proteasa:* La disfunción endotelial se conoce como un precursor de enfermedad cardiovascular, y la formación de reactivos de oxígeno y células mononucleares contribuyen al daño endotelial generando aterosclerosis. Los inhibidores de proteasa inducen estos tres cambios, los cuales incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular observada en pacientes VIH infectados. El indinavir ha sido implicado directamente a la disfunción endotelial, pero no parece ser un efecto de todo el grupo de medicamentos (29).

*-Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa:* Hay un aumento en el riesgo miocárdico en sujetos que reciben abacavir o didanosina. Este riesgo fue asociado a una exposición reciente del medicamento (29).

- *Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa*: No se ha observado a ningún agente individual o al grupo de medicamentos como causa de daño miocárdico (29).

#### **3.10.4 Efectos adversos de la terapia antirretroviral durante el embarazo**

Los desórdenes clínicos relacionados a toxicidad mitocondrial incluyen neuropatía, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, esteatosis hepática y acidosis láctica. De estos desórdenes, la acidosis láctica sintomática y la esteatosis hepática pueden tener una preponderancia femenina. Estos tienen similitudes con raros síndromes que ocurren durante el embarazo, más frecuentemente durante el tercer trimestre: fallo hepático agudo, hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y disminución de las plaquetas (Síndrome de HELLP). Algunos datos sugieren que un desorden mitocondrial de oxidación de ácidos grasos en la madre o el feto durante las últimas etapas del embarazo juega un papel importante en el desarrollo de hígado graso agudo durante el embarazo y Síndrome de HELLP y posiblemente contribuye a la susceptibilidad de los antirretrovirales asociados a toxicidad mitocondrial (22).

En un reporte de la FDA, los síntomas típicos incluidos de 1 a 6 semanas de tratamiento: náusea, vómitos, dolor abdominal, disnea y debilidad. La acidosis metabólica con elevación de lactado sérico y elevación de enzimas hepáticas es común (22).

Debido a que en varios reportes se describe mortalidad materna secundaria a acidosis láctica con el uso prolongado de la combinación de stavudina y didanosina en mujeres infectadas con VIH, no debe de prescribirse esta combinación de antirretrovirales durante el embarazo (22).

El daño potencial al feto debido a la ingestión materna de drogas específicas no solamente depende de la propia droga, sino que se ve influenciada por la dosis ingerida, la edad gestacional al momento de la exposición y la interacción con otros agentes a los cuales el feto se expone además de la carga genética que tengan tanto la madre como el feto. Se deben considerar las posibles interacciones medicamentosas con otros fármacos administrados durante el embarazo, como

antimicrobianos, antituberculosos e incluso con la adicción a diferentes drogas (31).

### **3.10.5 Exposición perinatal a antirretrovirales**

Se ha observado que la disfunción mitocondrial se desarrolla intra-útero en infantes con exposición a drogas NRTI. Datos de un estudio de cohorte en Francia con 1754 niños expuestos no infectados que recibieron drogas durante el embarazo identificaron 8 infantes con exposición intra-útero o neonatal ya sea a Zidovudina/lamivudina (4 infantes) o zidovudina (4 infantes) que desarrollaron síntomas de disfunción mitocondrial luego de unos meses de vida (31).

Dos de esos infantes (ambos expuestos a zidovudina/lamivudina) contrajeron daños neurológico severo y murieron; 3 tuvieron síntomas moderados, y 3 no tuvieron síntomas pero denotaron anomalías de laboratorio. En un cohorte de 4392 niños expuestos no infectados (incluyendo los niños del estudio previo) a los 18 meses la incidencia de síntomas clínicos de disfunción mitocondrial fue de 0.26% y 0.07% de mortalidad. Todos los niños tenían exposición perinatal a antirretrovirales, aunque el riesgo fue más alto entre infantes expuestos a combinación de antirretrovirales (zidovudina/lamivudina) que a zidovudina por sí sola. Los niños se presentaron con síntomas neurológicos; a menudo con resultados anormales de resonancia magnética y episodios de hiperlactatemia significativa, y déficit en la función enzimática de la cadena respiratoria mitocondrial en biopsia de músculo. El mismo grupo también fue reportado con riesgo incrementado de convulsiones febriles en los primeros 18 meses de vida; además de niveles bajos de neutrófilos, linfocitos y conteo de plaquetas en infantes con exposición intrauterino de NRTI (31).

Por otra parte, anormalidades de laboratorio sin síntomas clínicos han sido reportados en infantes con exposición perinatal a antirretrovirales comparando con infantes no expuestos en varios estudios, la mayoría con números bajos de sujetos. En uno de estos estudios la cantidad de DNA mitocondrial fue más baja en sangre periférica de 20 infantes nacidos de madres VIH positivos expuestos a antirretrovirales en comparación con 30 infantes no expuestos (31).

El estudio francés de cohorte reporto hiperlactatemia asintomática en un tercio de los recién nacidos expuestos a zidovudina. Hallazgos hematológicos sin hallazgos clínicos se han reportado en varios estudios con infantes no infectados pero con exposición intra-útero a antirretrovirales en los Estados Unidos y Europa, además aquellos con triple terapia de antirretrovirales incrementaron el riesgo de niveles menores de hemoglobina comparados con aquellos expuestos a zidovudina o zidovudina/lamivudina (22).

En un estudio realizado en la clínica del hospital de HIV John Hopkings se tomaron en cuenta los niveles de hemoglobina corpuscular media como marcador no solo de anemia secundaria a los antirretrovirales, sino como marcador de la respuesta inmunológica del paciente (32).

### **3.11 Crecimiento en niños sanos**

*Crecimiento* es el aumento en el número de células de un organismo, lo que conlleva al aumento de tamaño y la forma. Se puede medir y cuantificar. Se consigue por una doble acción: un aumento en el tamaño de las células del cuerpo y un aumento en su número real (33).

El crecimiento es un fenómeno complejo condicionado por la interacción continua de factores genéticos y ambientales, como la alimentación, estado nutricional, enfermedades intercurrentes y factores socioeconómicos y culturales. Su estudio comprende dos partes: la medida física del paciente y su correcta interpretación, comparándola con referencias apropiadas, adecuadamente elaboradas y aplicables a dicha población, ya que existen diferencias evidentes de crecimiento entre distintas etnias y zonas geográficas (34).

En la edad pediátrica, en general, las medidas antropométricas constituyen el elemento principal en la valoración del estado nutricional, especialmente en los primeros 2 años, período particularmente susceptible a la deprivación de nutrientes. Desviaciones de la normalidad son con frecuencia un signo precoz de enfermedades subyacentes, siendo esencial el pronto reconocimiento tanto de la malnutrición como del sobrepeso y la obesidad, estas cada vez más prevalentes entre niños y adolescentes en países occidentales (34).

Las gráficas de crecimiento deben adaptarse periódicamente a la población a la que van a ser aplicadas, teniendo en cuenta su evolución étnica, la aceleración secular del crecimiento y las pautas actuales de lactancia. A nivel internacional

se han utilizado durante muchos años las curvas del National Center for Health Statistics (NCHS), elaboradas en Estados Unidos y recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1979, elaboradas con un elevado porcentaje de niños obesos, alimentados mayoritariamente con lactancia artificial e introducción precoz de la alimentación complementaria. Fueron actualizadas posteriormente por la OMS en 1994, con niños predominantemente lactados al pecho. Finalmente, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publicó en el año 2000 unas nuevas referencias para Estados Unidos hasta los 19 años, que representan mejor la diversidad étnica y los tipos actuales de lactancia (34).

### **3.11.1 Tablas de crecimiento y desarrollo**

Las referencias del crecimiento son uno de los instrumentos más valiosos y usados con más frecuencia para evaluar el bienestar general de los individuos, de grupos de niños y de las comunidades en las que viven, y para seguir el progreso en la consecución de una serie de metas sanitarias y otras más amplias relacionadas con la equidad social. El valor de las referencias del crecimiento yace en el hecho de que muchos procesos fisiológicos deben proceder normalmente y muchas necesidades tienen que ser satisfechas en la vida fetal y en la infancia si el crecimiento se da en forma normal. Por lo tanto, a pesar de que evaluar el crecimiento es insuficiente como medio para evaluar adecuadamente el estado de salud de una persona o de una población, el desarrollo físico normal es un objetivo necesario de cualquier estrategia que abarque aspectos del bienestar como resultados finales importantes (36).

#### **3.11.1.1 Tablas de crecimiento OMS**

El nuevo Patrón de Crecimiento Infantil de la OMS confirma que todos los niños, nacidos en cualquier parte del mundo, que reciban una atención óptima desde el comienzo de sus vidas, tienen el potencial de desarrollarse en la misma gama de tallas y pesos. Por supuesto, existen diferencias individuales entre los niños, pero a nivel regional y mundial la media de crecimiento de la población es notablemente similar. Por ejemplo, los niños de la India, Noruega y el Brasil registran patrones de crecimiento similares si se les proporcionan las condiciones para un

crecimiento sano en la primera infancia. El nuevo patrón demuestra que las diferencias en el crecimiento infantil hasta los cinco años dependen más de la nutrición, las prácticas de alimentación, el medio ambiente y la atención sanitaria que de los factores genéticos o étnicos. En la actualidad, dichas tablas son de referencia en nuestro país, por lo que se anexan (36).

### **3.11.2 Nutrición en niños VIH expuestos no infectados**

La infección por VIH puede iniciar o agravar la deficiencia nutricional y puede impactar significativamente el desenlace del embarazo y la salud de la madre y su hijo. El estado nutricional de la madre afecta el crecimiento del feto y del niño, la habilidad para amamantar de la madre, y la supervivencia de la madre y de su hijo. Tanto los macro como los micronutrientes son elementos importantes de la evaluación y tratamientos en programas nutricionales. La desnutrición por falta de energía y/o proteína puede reprimir la función inmunológica y su protección, lo cual alimenta un proceso espiral descendente del avance de la enfermedad, deterioro de la salud, y mortalidad (37).

La desnutrición por carencia de micronutrientes puede limitar la habilidad del cuerpo para utilizar las fuentes de energía y proteínas. De particular interés en las mujeres y niños son los problemas de anemia, incluyendo aquellas por deficiencia de hierro y folatos, anemia crónica, y el comienzo de anemia por brotes de infección debido a parásitos y malaria. Estrategias de prevención y de tratamiento para resolver la deficiencia nutricional de macro y micro nutrientes deben ser incluidas como intervenciones primarias en el cuidado materno e infantil, especialmente en personas expuestas a la infección por VIH (37).

El estado nutricional de la mujer puede tener un fuerte impacto en el desenlace del embarazo y la subsecuente salud y supervivencia de los niños, aun antes que comience el embarazo. La desnutrición y la infección durante el embarazo pueden resultar en nacimiento con bajo peso, que conduce a un número de problemas de salud en infantes y niños (37).

La desnutrición crónica puede alterar el desarrollo prenatal y postnatal del sistema inmunológico y causar efectos a largo plazo y difíciles de revertir, en la respuesta inmunológica a las infecciones y otros retos (37).

La prevención de la transmisión madre a hijo (MTCT siglas en inglés) juega un papel muy grande en el desarrollo de directrices y programas para tratar la calidad nutricional durante el embarazo, la lactancia, y la alimentación infantil. Diversas directrices enfocan temas de alimentación especial para mujeres infectadas por el VIH y sus hijos. Para la población en general, amamantar es considerado beneficioso por varias razones, incluyendo la reducción de la tasa de mortalidad infantil. El evitar amamantar en el caso de las madres infectadas por el VIH reduce significativamente el riesgo de transmisión de la infección a su hijo (37).

Limitaciones en la habilidad de alimentar el niño con sustitutos de la leche materna incluyen la accesibilidad, la posibilidad económica, el estigma, y el potencial de riesgo aún mayor en la alimentación mixta. Las directrices para mujeres en situación de recursos limitados que puedan tener estos problemas generalmente proponen amamantar exclusivamente, con una terminación temprana y un traslado rápido al uso de fórmula u otro método de alimentación. La razón fundamental para esto es que, aunque el amamantar puede exponer al hijo de una madre infectada por el VIH, la mayoría de los niños no serán contagiados y puede ser más seguro y dar mayor protección a la salud del niño, que el uso de sustitutos de la leche materna que no siempre pueden ser preparados en forma segura (37).

Sin tratamiento, la mitad de los infantes nacidos de madres VIH positivas morirán antes de haber cumplido dos años de vida. Aunque la alimentación con fórmula disminuye el riesgo de transmisión postnatal, está asociado a un incremento de muerte prematura (35).

Por otra parte, medicamentos antirretrovirales (ARV) pueden proveerse durante la lactancia para disminuir la carga viral de la leche materna y proveer al niño una protección continua contra el contagio a corto plazo. Mientras métodos alternos al amamantamiento, como el uso de fórmulas, son generalmente recomendadas en el caso de madres infectadas, esto suele ser difícil de conseguir en ambientes con recursos limitados, por diversas razones (37).

La infección por VIH es un fuerte factor de riesgo y predictor de supervivencia en los niños. El reto de la nutrición infantil es tener lo adecuado para el crecimiento y el desarrollo. Los niños con VIH están en riesgo mayor de desnutrición y sus infecciones asociadas (37).

Existen tres tipos básicos de desnutrición, *peso-edad*, *estatura-edad*, y *peso-estatura*, los cuales son indicadores de sub-alimentación, déficit de talla y desgaste. Temprano en la infancia todas estas categorías del estado nutricional requieren las calorías adecuadas, y la estatura requiere adicionalmente de proteínas adecuadas. Antes de llegar a los 24 meses de edad, el déficit de talla debe ser corregido. Después de esa edad, el déficit de talla es posiblemente irreversible (37).

Una característica importante del manejo nutricional en caso de infección por VIH o la exposición perinatal al VIH, es la atención que debe darse a los desórdenes gastrointestinales que pueden consumir las reservas del cuerpo rápidamente en los niños (37).

El tracto gastrointestinal es uno de los blancos de la infección causando supresión inmunológica, dejando los intestinos propensos a la infección; y alterando la capacidad de absorción de los mismos y el apoyo de las funciones del hígado y el páncreas. Tratamientos simultáneos para el VIH, las infecciones gastrointestinales y la rehabilitación nutricional son necesarios (37).

Las enfermedades respiratorias y la diarrea son características comunes de la infección por VIH durante la infancia. Un predictor muy fuerte de estos problemas es el nivel de desnutrición por carencia de energía y/o proteína. Aunque en el caso de enfermedades respiratorias la profilaxis es importante para los niños de bajo riesgo, debido a que el sistema inmunológico está debilitado, la mejora en la nutrición es una condición esencial para una prevención e intervención exitosa (37).

La anemia de enfermedad crónica es una característica prominente de la infección crónica por VIH y está asociada al estado de la infección. La situación puede ser agravada con la existencia de la anemia por deficiencia de hierro, que es común en los niños y mujeres

embarazadas/lactantes, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo. Una dieta balanceada se requiere para la absorción y utilización adecuada del hierro (37).

La intervención nutricional con suplemento de hierro requiere precaución especial y puede llevarse a cabo con mayor seguridad enfatizando el uso de fuentes adecuadas y biodisponibles de hierro en la dieta. Sin embargo, un análisis de riesgos versus beneficios debe ser considerado al adaptar la reacción apropiada para una persona o población específica (37).

Ambos, macro y micro nutrientes deben proveerse, consumirse y absorberse adecuadamente para funcionar bien. La prevención del compromiso nutricional es una estrategia importante para la nutrición infantil debido a la dificultad de revertir los signos de una desnutrición crónica que ocurren comúnmente en los niños expuesto a la infección por VIH (37).

Las mujeres embarazadas necesitan apoyo adicional para asegurar que son tratadas adecuadamente en el caso del VIH, las infecciones oportunistas y otras infecciones, y los problemas relacionados con la nutrición a fin de asegurar que su recién nacido es lo más saludable posible. La nutrición de niños que están infectados por el VIH o expuestos al virus en forma perinatal es una terapia primordial para el mantenimiento de la salud y la recuperación de adversos episodios médicos. La terapia antirretroviral añade otra área de cuidado al cuadro ya complejo para las madres, bebés y niños. Una adaptación cuidadosa de las directrices y otras recomendaciones de acuerdo a las necesidades individuales es la forma más probable de obtener intervenciones exitosas (37).

### **3.11.3 Consideraciones nutricionales en la infancia y niñez**

Las opciones de alimentación varían de acuerdo a los recursos disponibles de las madres o proveedores de cuidado que enfrentan la decisión. Las recomendaciones en países desarrollados afirman que las madres con infección por VIH no deben amamantar a sus bebés.

La Organización Mundial de la Salud presenta recomendaciones para los países en desarrollo donde el uso de fórmulas puede no ser factible. La directrices de Sudáfrica para madres que amamantan estando infectadas

por el VIH sugieren que el alimentar con fórmula requiere que la cantidad adecuada de fórmula (cerca de 20kg.) se encuentre disponible y accesible continuamente a los padres o encargados durante los primeros seis meses, al igual que saneamiento y agua potable, el conocimiento y destreza en la preparación sea segura, y servicios de salud y chequeo para el niño sean utilizados (37).

En países en desarrollo como el nuestro, donde la tuberculosis es una amenaza significativa, los niños nacidos de madres infectadas por VIH están más frecuentemente expuestos a la tuberculosis. En un estudio en Etiopía, los niños con infección por VIH y tuberculosis eran más jóvenes, con mayor déficit en el peso, y seis veces más propensos a morir que sus contrapartes VIH negativos. El predictor más fuerte de resultados en este grupo fue la relación de **peso- edad** (37).

Un estudio reciente implica la vitamina A potencialmente en un aumento del riesgo potencial de la transmisión madre-hijo, cuando se le comparaba con un suplemento de multivitaminas y minerales. Investigaciones anteriores sugieren que la suplementación de vitamina A es necesaria para prevenir la transmisión (37).

### **3.12 Exposición a antirretrovirales y crecimiento**

Existen datos que aseguran que la exposición al tratamiento antirretroviral durante la gestación en la mujer infectada por VIH no afecta al posterior desarrollo ponderoestatural del lactante. Desde finales de la década de 1990 se observó que la combinación de 3 o más fármacos antirretrovirales (AR), el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) de la mujer gestante infectada por VIH, junto con otras medidas terapéuticas, disminuía el riesgo de transmisión vertical por debajo del 2%. Existe ya información sobre el efecto que los antirretrovirales recibidos intraútero tienen en el desarrollo ponderoestatural del niño no infectado. Asimismo, se conocen ya los efectos perjudiciales sobre el crecimiento producidos por el virus y el efecto beneficioso del TARGA sobre las medidas antropométricas, y también cómo el tratamiento correcto durante la gestación evita un alto número de partos prematuros y bajo peso al nacimiento, aunque por otra parte, hay cierta evidencia de que el empleo del TARGA por parte de la madre gestante se asocie, en pequeña medida, al parto prematuro (38).

En la década pasada se presentaron informes sobre el crecimiento de los lactantes expuestos a zidovudina (AZT), donde no se observaron efectos perjudiciales relativos a la somatometría pero aún se estudian los efectos del TARGA, que a menudo se emplea durante toda la gestación, sobre el peso del recién nacido (PRN) expuesto y sobre su crecimiento posterior. En la actualidad, existen datos derivados de estudios amplios que asocian el TARGA con la prematuridad, aunque no se ha observado hasta ahora un efecto negativo sobre el crecimiento fetal ni posteriormente sobre el crecimiento del lactante (38).

#### **3.13.2.1 Peso al nacer**

Respecto a las características inmunoviológicas de las madres, se observó que el peso al nacer de hijos de madre con carga viral indetectable anterior al parto era mayor que el del grupo de madres con carga viral detectable y que la situación inmunológica también influía en el peso al nacer: los hijos de madre con CD4 mayores de 500 cel/mm en el tercer trimestre de la gestación pesaban más, y de manera estadísticamente significativa, que los niños de madre inmunodeprimida. El empleo o no del tratamiento antirretroviral durante el primer trimestre no tuvo influencia en el peso al nacer. Sin embargo, el tipo de tratamiento ha influido también en el peso al nacer, aunque las diferencias más significativas se observan entre el grupo de los niños de madre que no recibió ningún tratamiento y el resto de las madres con diversos esquemas durante el embarazo (38).

Se ha encontrado un peso claramente menor al de la población general. Esta disminución de peso al nacimiento se observaba ya en la era pre-TARGA (hasta el empleo habitual del TARGA en la gestación, a partir de 1997–1998). También existe una diferencia muy significativa, entre el peso al nacer de hijos de madre adicta a drogas y el resto, diferencia que se mantiene al excluir a los prematuros: los niños hijos de madre adicta a drogas presentan un menor peso, del orden de 300–400g (38).

#### **3.13.2.2 Medidas antropométricas**

Respecto al peso, las mayores diferencias ocurren al nacimiento. Este grupo de niños presentó menos PRN que la población general. Estas mínimas diferencias desaparecen desde el sexto mes de vida en adelante. Respecto a la talla, las diferencias son mayores. Los lactantes

de esta población presentan longitudes algo menores durante los primeros 18 meses de vida. De la misma manera ocurre con las medidas del perímetro cefálico. Se han analizado los datos antropométricos según el tratamiento recibido intraútero y, de manera global, no se reportan diferencias significativas al comparar cada grupo de tratamiento con la población general. Respecto al peso, las mayores diferencias ocurren al nacimiento en el grupo de los hijos de madre no tratada, y los niños que recibieron TARGA intraútero ganaron más peso incluso que la población general. Respecto al perímetro cefálico, a los 12 meses de vida no se observaron diferencias significativas respecto a la población general en los niños tratados con TARGA (38).

Se ha estudiado el posible efecto que uno u otro antirretroviral pudiera tener sobre el crecimiento de estos niños y no se encontraron diferencias significativas en el crecimiento, pero se observó una más rápida ganancia de peso en los primeros 6–12 meses, predominantemente en el grupo en que las madres recibieron TARGA con IP. Estas mínimas diferencias desaparecen a los 18 meses de edad. Algo similar ocurre en la talla y en el perímetro cefálico: los niños que recibieron TARGA con IP tendrían una velocidad de crecimiento mayor al resto de los grupos (38).

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1 Tipo y diseño de la investigación

Estudio descriptivo no probabilístico.

### 4.2 Unidad de análisis

*Unidad primaria de muestreo:* 252 niños menores de 18 meses que consultaron a la unidad de consulta externa de infectología pediátrica del hospital Roosevelt y clínica de salud integral del hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango de enero de 2006 a diciembre de 2010.

*Unidad de análisis:* Datos clínicos, diagnósticos, terapéuticos y efectos adversos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

*Unidad de información:* 252 registros clínicos de pacientes menores de 18 meses de ambos sexos considerados niños VIH expuestos no infectados que cumplieron 18 meses en el período de estudio o que tuvieron seroreversión antes de este período, en la consulta externa de infectología del hospital Roosevelt y clínica de salud integral del hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango, de enero de 2006 a diciembre de 2010.

### 4.3 Población y muestra

*Población o universo:* 252 niños menores de 18 meses de ambos sexos que asistieron a la consulta externa de infectología del hospital Roosevelt y clínica de salud integral del hospital San Juan Dios de Quetzaltenango de enero de 2006 a diciembre de 2010.

*Muestra:* No se tomó muestra, la muestra la constituyeron los 252 registros clínicos de pacientes con seguimiento hasta los 18 meses o con seroreversión antes de este período, con tratamiento profiláctico para transmisión vertical en la consulta externa de infectología pediátrica del hospital Roosevelt y clínica de salud integral del hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango de enero de 2006 a diciembre de 2010.

### 4.4 Selección de los sujetos a estudio

*Criterios de inclusión:*

- Registros clínicos de niños que hayan cumplido 18 meses, de ambos sexos considerados como expuestos a VIH con infección

excluida que estuvieron expuestos intrauterino y al nacimiento a ARVS usados en prevención de transmisión vertical que cuenten con un mínimo de 5 consultas con control de crecimiento y con exámenes de laboratorio de rutina completos.

*Criterios de Exclusión:*

- Niños VIH expuestos infectados por VIH en transmisión vertical y horizontal.
- Niños VIH expuestos que no recibieron profilaxis intrauterino ni al nacimiento con ARVS.
- Niños menores de 18 meses con Síndromes Dismorfofgenéticos.

#### 4.5 Definición y operacionalización de variables

Variable		Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento
Crecimiento del niño	Peso	Peso: Resultado de la acción de la gravedad sobre los cuerpos (39)	Dato del peso en kg anotado en el registro clínico.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos.
	Talla	Talla: Medición lineal de la distancia desde el talón hasta el vértice del cráneo en posición horizontal (39)	Dato de la talla en centímetros anotada en el registro clínico.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
	Edad	Edad: Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un determinado momento (39)	Dato de la edad en meses anotado en el registro clínico.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
	Sexo	Sexo: Características biológicas innatas que definen a un ser humano como hombre o mujer (39)	Dato del sexo como femenino y masculino anotado en el registro clínico.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

			<p>-Luego se procederá a calcular los índices antropométricos que serán interpretados de la siguiente manera:</p> <p><b>Peso/talla:</b> Utilizando la fórmula: peso actual/peso ideal en el percentil 50 para la talla del paciente x 100.</p> <p><b>Normal:</b> Zona comprendida entre el percentil 97 y el percentil 10.</p> <p><b>Riesgo de desnutrición:</b> Zona comprendida entre el percentil 9 y el percentil 3.</p> <p><b>Desnutrición crónica o retardo en el crecimiento:</b> Zona comprendida por debajo del</p>			
--	--	--	--	--	--	--

			<p>percentil 3.</p> <p><b>Talla/edad:</b> Utilizando la fórmula: talla actual/talla ideal para el percentil 50 x 100.</p> <p><b>Normal:</b> Zona comprendida entre el percentil 97 y el percentil 10.</p> <p><b>Riesgo de desnutrición:</b> Zona comprendida entre el percentil 9 y el percentil 3.</p> <p><b>Desnutrición crónica o retardo en el crecimiento:</b> Zona comprendida por debajo del percentil 3.</p> <p><b>Peso/edad:</b> Utilizando la fórmula: peso actual/peso ideal en percentil 50 x 100.</p> <p><b>Normal:</b> Zona comprendida entre el percentil 97 y el percentil 10.</p>			
--	--	--	--	--	--	--

			<p><b>Riesgo de desnutrición:</b> Zona comprendida entre el percentil 9 y el percentil 3.</p> <p><b>Desnutrición global o peso deficiente:</b> Zona comprendida por debajo del percentil 3.</p>			
--	--	--	---	--	--	--

<p><b>Peso al nacer</b></p>	<p>Peso de un bebé inmediatamente después de su nacimiento. Se asocia con la edad gestacional en la que el neonato nació (40)</p>	<p>Dato del peso al nacer en kg al momento del nacimiento anotado en el registro clínico</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>Razón</p>	<p>Boleta de recolección de datos</p>
<p><b>Nivel de riesgo de exposición a VIH</b></p>	<p>Riesgo de adquirir VIH en hijos de madre con prueba de VIH positiva (18)</p>	<p>Se clasificará el nivel de riesgo como alto o bajo, según cumpla las siguientes características:</p> <p><b>Alto riesgo:</b> hijo de madre VIH positiva que cumpla con al menos uno de los siguientes parámetros:</p> <p>*Madre con antirretrovirales desde el 3er trimestre.</p> <p>*Madre con carga viral mayor a 35,000 copias durante el último trimestre.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Boleta de recolección de datos</p>

		<p>*Hijo de madre detectada en emergencia.</p> <p>*Recién nacido producto de parto extrahospitalario hijo de madre VIH + detectado en las primeras 48 hr. de vida.</p> <p>*Infecciones del tracto genital en madre VIH positiva.</p> <p>*RPMO, parto distócico, hemorragias del 3er. trimestre.</p> <p><b>Bajo riesgo:</b> hijo de madre VIH positiva que presente cada uno de los siguientes parámetros:</p> <p>*Madre con antirretrovirales desde el 2do. trimestre con adhesión al tratamiento.</p>	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
--	--	--	-------------	---------	---------------------------------

		<p>*Cesárea programada a las 38 semanas de gestación.</p> <p>*Dosis de AZT intraparto IV.</p>			
<p><b>Efectos adversos de fármacos antirretrovirales</b></p> <p><b>Zidovudina</b></p> <p><b>Neviparina</b></p> <p><b>Lamivudina</b></p> <p><b>Estavudina</b></p>	<p>Respuesta al tratamiento de antirretrovirales nociva y no intencionada, que tiene lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis de la transmisión vertical de VIH.</p>	<p>Se agruparán los efectos adversos según órgano afectado:</p> <p><i>Hematológicas:</i></p> <p><i>Uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nivel de hemoglobina menor de 10 g/dL</li> <li>- Nivel de hematocrito menor de 33%.</li> <li>-Valor de VCM de 86-98%.</li> <li>-Neutrofilos &lt;40 %</li> </ul> <p>-Recuento plaquetario &lt;200,000 cel/mm<sup>3</sup></p> <p><i>Hepáticas</i></p> <p><i>Al menos uno de los siguientes (sin</i></p>	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos

		<p><i>otra patología relacionada):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Valor de ALT <math>\geq</math> 200 U/l.-Valor de AST <math>\geq</math> 170 U/l.</li> <li>-Aumento de la relación de los valores de AST/ALT de 3 veces el valor normal</li> <li>-Valor de GGT <math>\geq</math> 200 U/l</li> </ul> <p><i>Toxicidad mitocondrial:</i> <i>Uno de los siguientes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Aumento de los niveles de CPK <math>\geq</math> 136 U/L</li> <li>-Ácido Láctico <math>\geq</math> 5 mmol/L</li> </ul> <p><i>Pancreáticas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Niveles de amilasa <math>\geq</math> 25 – 125 U/L</li> <li>-Niveles de lipasa <math>\geq</math> 160 U/L</li> </ul> <p>Se tomarán estudios de imágenes anormales:</p>			
--	--	---	--	--	--

		Tomografía Axial Computarizada Electromiograma Ecocardiograma como efectos adversos de la terapia antirretroviral.			
--	--	--	--	--	--

## **4.6. Técnicas, procedimientos e instrumentos para la recolección de datos.**

### **4.6.1 Técnica**

La técnica de recolección de datos que se utilizó para la presente investigación fue obtención de información del registro clínico de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión utilizando una boleta de recolección de datos.

### **4.6.2 Procedimientos**

Se solicitó la autorización por parte de la unidad de registros médicos del hospital Roosevelt y hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango para la obtención del registro clínico.

Se utilizó el libro de registro diario de consulta externa de infectología pediátrica y clínica de salud integral de los meses de enero de 2006 a diciembre de 2010, verificando la edad cumplida en meses para seleccionar los expedientes.

Se verificó que cada expediente cumpla los criterios de inclusión y se obtuvieron los datos solicitados en el instrumento de recolección de datos.

Se analizaron y tabularon los datos obtenidos en el instrumento de recolección de datos.

#### **4.6.2.1 Instrumento**

Se utilizó una boleta de recolección de datos que consta de los siguientes parámetros:

- Datos Generales.
- Datos al nacimiento.
- Control de crecimiento físico, en la cual se solicita: peso en kilogramos, talla en centímetros, circunferencia cefálica en centímetros.
- Clasificación de riesgo de transmisión de VIH.
- Efectos adversos del tratamiento profiláctico, en la cual se incluyen valores de laboratorio y estudios de imágenes.

## 4.7. Plan de procesamiento y análisis de datos

### 4.7.1 Plan de procesamiento:

Se analizaron las siguientes variables:

- Estado nutricional
- Peso al nacer
- Nivel de riesgo de transmisión vertical
- Efectos adversos de la terapia antirretroviral

#### 4.7.1.1 Plan de análisis

Variables cuantitativas:

*Peso al nacer:* se analizó el peso al nacer con el tiempo de uso de antirretrovirales por la madre durante el embarazo de la siguiente manera:

Uso de ARV por la madre	Bajo peso al nacer	Peso normal al nacer
<2do trimestre	A	B
3er. trimestre	C	D

Utilizando  $X^2$  para dos grados de libertad en un nivel de confianza de 0.05, el cual nos da un valor de 5.99.

*Crecimiento físico:* Se utilizó una tabla de 2X3, en relación con el nivel de riesgo de transmisión vertical de la siguiente manera:

Nivel de riesgo	Normal	Riesgo de desnutrición	Desnutrición crónica o retardo del crecimiento
Alto riesgo			
Bajo riesgo			

Estableciendo como modelo las curvas de peso, talla y perímetro craneal en percentiles hasta los 2 años de edad propuestas por la Organización Mundial de la Salud (ver anexo).

*- Efectos Adversos de la Terapia Antirretroviral:*

Se utilizó una tabla relacionando con el nivel de riesgo de transmisión vertical y los efectos adversos al finalizar el tratamiento profiláctico, según el órgano blanco afectado.

<b>Nivel de Riesgo</b>	<b>Efectos adversos de la terapia antirretroviral por órgano blanco</b>	<b>Sin efectos adversos</b>
Alto riesgo	+	-
Bajo riesgo	-	+

Variables cualitativas:

*Nivel de riesgo para transmisión vertical: Análisis cualitativo interpretativo.*

#### **4.8. Alcances y límites de la investigación**

##### **4.8.1 Alcances**

Se llevó a cabo la investigación en los Hospitales Roosevelt y San Juan de Dios de Quetzaltenango, en cuanto a los factores económicos, si se encuentra factibilidad en la realización del estudio debido a que se utilizará un instrumento de recolección de datos ya escritos en los registros clínicos. Se planea viajar a la Ciudad de Quetzaltenango según lo programado en el cronograma.

##### **4.8.2 Límites**

Se realizó en el Hospital Roosevelt y en el Hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango ya que son los únicos que contaban con clínicas a disposición para llevar a cabo la presente investigación sobre el manejo de niños VIH expuestos. Una limitación importante de este estudio es la ausencia de un grupo control, que proporcionaría la base comparativa de los niños expuestos no infectados.

#### **4.9 Aspectos éticos de la investigación**

Se trata de una investigación que utilizó como sujetos de estudio los registros médicos de los hospitales ya mencionados, y que benefició a los sujetos y no representó ningún daño en la integridad de los pacientes ya que solamente se trabajó con registros médicos.

La presente investigación pertenece de acuerdo a la Clasificación según Riesgo a la **Categoría I**, ya que no se realizó ninguna intervención con las variables fisiológicas, utilizando técnicas observacionales basadas en la revisión de expedientes clínicos, no interfiriendo con la atención ni el tratamiento del paciente. La información fue confidencial siendo utilizada únicamente para fines científicos.



## 5. RESULTADOS

### 5.1 Descripción de los sujetos a estudio

Se revisaron 252 expedientes de pacientes expuestos a VIH no infectados de la consulta externa de infectología pediátrica del Hospitales Roosevelt y Clínica de Salud Integral del hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango. La mayor parte de ellos (216 registros) pertenecen al área de infectología pediátrica del Hospital Roosevelt y el resto (36 registros clínicos) se encuentran en la clínica de salud integral del Hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango. El Hospital Roosevelt al ser un hospital de tercer nivel es el centro al que se refieren la mayoría de niños VIH expuestos para su tratamiento y seguimiento. Esto podría atribuirse a que cuenta con una clínica especializada exclusivamente para el manejo de estos pacientes, de los cuales la gran mayoría serorrevierte en un plazo no mayor a los 18 meses de vida. Los resultados están agrupados según el tipo de variable investigada, siguiendo el orden establecido en los objetivos de la presente investigación. Los resultados se presentan en forma de cuadros para una mejor visualización.

### 5.2 Presentación de datos

**Tabla 1**

Crecimiento físico a la primera consulta de acuerdo al nivel de riesgo de transmisión vertical  
 Consulta externa infectología pediátrica hospital Roosevelt y  
 clínica de salud integral  
 Hospital San Juan de Dios, Quetzaltenango, enero 2006 - diciembre 2010,  
 julio 2011

Crecimiento Físico  Riesgo de transmisión	Desnutrido				Normal				TOTAL	
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Alto riesgo	11	4.68	10	4.25	17	7.23	16	6.81	54	22.98
Bajo Riesgo	33	14.04	32	13.62	57	24.25	59	25.11	181	77.02
TOTAL	46	19.57	42	17.87	76	31.57	76	31.92	235	100

Fuente: Boleta de recolección de datos "crecimiento y efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical en el niño VIH expuesto no infectado".

**Tabla 2**

Crecimiento físico a los seis meses según nivel de riesgo de transmisión vertical  
 Consulta externa infectología pediátrica hospital Roosevelt y clínica de salud integral  
 Hospital San Juan de Dios, Quetzaltenango, enero 2006 - diciembre 2010, julio 2011

Crecimiento Físico Riesgo de transmisión	Desnutrido				Normal				TOTAL	
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Alto riesgo	9	3.69	9	3.69	19	7.79	19	7.79	56	22.95
Bajo Riesgo	21	8.61	16	6.56	76	31.15	75	30.74	188	77.05
TOTAL	30	12.30	25	10.25	95	38.94	94	38.53	244	100

Fuente: Boleta de recolección de datos "crecimiento y efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical en el niño VIH expuesto no infectado".

**Tabla 3**

Crecimiento físico a los doce meses según nivel de riesgo de transmisión vertical  
 Consulta externa infectología pediátrica hospital Roosevelt y clínica de salud integral  
 Hospital San Juan de Dios, Quetzaltenango, enero 2006 - diciembre 2010, julio 2011

Crecimiento Físico Riesgo de transmisión	Desnutrido				Normal				TOTAL	
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Alto riesgo	4	1.72	4	1.72	22	9.48	24	10.34	54	33.62
Bajo Riesgo	13	5.60	10	4.31	81	43.9	74	31.90	178	66.38
TOTAL	17	7.33	14	6.034	103	44.4	98	42.24	232	100

Fuente: Boleta de recolección de datos "crecimiento y efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical en el niño VIH expuesto no infectado".

**Tabla 4**

Crecimiento físico a los quince meses según nivel de riesgo de transmisión vertical  
 Consulta externa infectología pediátrica hospital Roosevelt y clínica de salud integral  
 Hospital San Juan de Dios, Quetzaltenango, enero 2006 - diciembre 2010, julio 2011

Crecimiento Físico Riesgo de transmisión	Desnutrido				Normal				TOTAL	
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Alto riesgo	0	0	2	2.17	11	11.96	8	8.7	21	22.83
Bajo Riesgo	6	6.52	3	3.26	29	31.52	33	35.87	71	77.17
TOTAL	6	6.52	5	5.43	40	43.48	41	44.57	92	100

Fuente: Boleta de recolección de datos "crecimiento y efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical en el niño VIH expuesto no infectado".

**Tabla 5**

Crecimiento físico a los dieciocho meses según nivel de riesgo de transmisión vertical  
 Consulta externa infectología pediátrica hospital Roosevelt y clínica de salud integral  
 Hospital San Juan de Dios, Quetzaltenango, enero 2006 - diciembre 2010, julio 2011

Crecimiento Físico Riesgo de transmisión	Desnutrido				Normal				TOTAL	
	Masculino		Femenino		Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Alto riesgo	1	3.13	1	3.13	2	6.25	2	6.25	6	18.75
Bajo Riesgo	7	21.88	6	18.75	10	31.25	3	9.38	26	81.25
TOTAL	8	25.01	4	12.5	22	68.75	3	9.38	32	100

Fuente: Boleta de recolección de datos "crecimiento y efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical en el niño VIH expuesto no infectado".

**Tabla 6**

Efectos adversos de antirretrovirales según nivel de riesgo de transmisión vertical  
 Consulta externa infectología pediátrica hospital Roosevelt y clínica de salud integral  
 Hospital San Juan de Dios, Quetzaltenango, enero 2006 - diciembre 2010, julio 2011

Complicación	Alto Riesgo				Bajo riesgo				TOTAL	
	Si	%	No	%	Si	%	No	%	Total	%
Anemia (Hb<10 g/dL)	19	7.54	38	15.08	96	38.1	99	39.29	252	100
Trombocitopenia (<150,000)	1	0.4	56	22.22	1	0.4	194	76.98	252	100
Microcitosis (VCM <70 fL)	3	1.19	54	21.43	7	2.78	188	74.6	252	100
Hipocromía (HCM <26 pg)	10	3.97	47	18.65	19	7.54	176	69.84	252	100
Lipasa (Anormal: >160 U/L)	1	0.4	56	22.22	0	0	195	77.38	252	100
Amilasa (Anormal: >85 U/L)	1	0.4	56	22.22	1	0.4	194	76.98	252	100
CPK >162mU/L	4	1.59	53	21.03	21	8.33	174	69.05	252	100
ALT >37 UI/L	21	8.33	36	14.29	79	31.3	116	46.03	252	100
AST >34 UI/L	11	4.37	46	18.25	43	17.06	152	60.32	252	100
GGT >15 ui/l	17	6.75	40	15.87	39	15.48	156	61.9	252	100

Fuente: Boleta de recolección de datos "crecimiento y efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical en el niño VIH expuesto no infectado".

**Tabla 7**

Peso al nacer de acuerdo al nivel de riesgo de transmisión vertical (*t* de Student)  
 Consulta externa infectología pediátrica hospital Roosevelt y clínica de salud integral  
 Hospital San Juan de Dios, Quetzaltenango, enero 2006 - diciembre 2010,  
 julio 2011

	Alto Riesgo (n=57)	Bajo Riesgo (n=192)	Valor de <i>p</i>
Peso al Nacer ( <b>kg± DS</b> )	2.77 ± 0.51	2.70 ± 0.43	0.28

Fuente: Boleta de recolección de datos "crecimiento y efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical en el niño VIH expuesto no infectado".

T estadística de 1.064 para 248 grados de libertad,  $p=0.28$  (No significativa)

**Tabla 8**

Peso al nacer de acuerdo al nivel de riesgo (OR)  
 Consulta externa infectología pediátrica hospital Roosevelt y  
 clínica de salud integral  
 Hospital San Juan de Dios, Quetzaltenango, enero 2006 - diciembre 2010.  
 julio 2011

Peso al nacer			
Nivel de Riesgo	Bajo peso	Peso normal	TOTAL
Alto Riesgo	12	45	57
Bajo Riesgo	56	136	192
TOTAL	68	181	249

Fuente: Boleta de recolección de datos "crecimiento y efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical en el niño VIH expuesto no infectado".

$X^2 = 1.07$   $p = 0.299$   
 Ambos no significativos



## 6. DISCUSIÓN

Se evaluó el crecimiento físico por etapas utilizando como referencia las curvas de crecimiento proporcionadas por la OMS, donde encontramos que para la primera visita en hijos de madres VIH positivas de alto riesgo, el 4.68% para el sexo masculino y 4.25% para el sexo femenino presentó desnutrición en comparación con los niños de bajo riesgo de transmisión vertical, los cuales se encuentra en un 14.04% para el sexo masculino y 13.62% para el sexo femenino (Tabla 1); esto se puede explicar en parte debido a que los recién nacidos de bajo riesgo han estado más tiempo expuestos a antirretrovirales dentro del vientre materno. Se observa también que el 7.23 y 6.81% de sexo masculino y femenino de alto riesgo presentan un crecimiento normal. Debe señalarse que los resultados difieren de estudios realizados por Kathleen Powis y colegas (3) donde se comparan los patrones de crecimiento temprano en infantes luego de exposición a antirretrovirales durante el embarazo o a tratamiento con zidovudina, donde se evaluaron 619 infantes no infectados, los cuales presentaban desde el nacimiento hasta los dos meses de edad un mayor incremento de peso para la edad y peso para talla que el grupo control y a los tres a seis meses de edad no se encontró diferencia en el peso para la edad entre grupos.

A los 6 meses de edad, se encontró en el grupo de alto riesgo desnutrición en 7.32% de los pacientes de ambos sexos, mientras que los pacientes de bajo riesgo 15.17% presentó desnutrición, cabe recordar que de los pacientes tomados en la muestra el 38% de éstos son considerados de alto riesgo y 62% de alto riesgo. A los 6 meses la terapia de profilaxis ya ha finalizado, así mismo debe tomarse en cuenta que como parte de las medidas de prevención de transmisión vertical no se alimenta con lactancia materna a estos niños, lo que podría relacionarse con los datos antes discutidos (Tabla 2). Asociado a esto, en esta etapa del crecimiento se suspende la donación de leche maternizada proporcionada por el Ministerio de Salud a dichos pacientes, lo que conlleva a que la alimentación del niño dependa ahora de la economía del hogar. Mientras que el 15.5% de pacientes de ambos sexos de alto riesgo se observan con un crecimiento normal, en comparación con el 61.8% de los pacientes de bajo riesgo (Tabla 2), nuestros hallazgos difieren a un estudio europeo publicado por Carter (40) en enero de 2003, donde se evalúa el crecimiento de niños no infectados hijos de madres VIH positivas es comparable con el patrón de niños hijos de madres saludables. Entre los seis a los doce meses, los niños no infectados crecieron de 1.6% y 6.2% más rápido que los niños infectados en peso y talla. Los

niños no infectados tuvieron un peso y una talla comparable a los niños hijos de madres negativas. El éxito de la profilaxis de la transmisión vertical no tiene impacto sobre el crecimiento en niños expuestos no infectados.

A los doce meses de vida, el patrón de crecimiento en los niños VIH expuestos no infectados encontramos que para el grupo de alto y bajo riesgo el 9.48 y 43.9% respectivamente presento un crecimiento normal el sexo masculino, mientras que un 10.34 y 31.9 para el femenino (Tabla 3). Mientras que los resultados de desnutrición no difieren en cuanto a porcentaje con otros grupos de edad 3.44 y 9.9% en los grupos de alto y bajo riesgo respectivamente. Estos resultados son comparables a un estudio realizado por Deven Patel y colegas (41) en Sudáfrica del año 2001 al 2004 donde se observa que los niños expuestos a VIH pero no infectados crecen tan bien en comparación con niños hijos de madres no infectadas, sin importar como fueron alimentados durante los primeros dos años de vida. En los pacientes que presentaron retardo del crecimiento en esta etapa, deben de tomarse en cuenta otros factores que afectan la nutrición en Guatemala, aparte del estudiado en esta investigación.

El número de pacientes que fueron evaluados a los quince meses de vida fue en cantidad menor en comparación con las etapas previas de crecimiento. Esto se debe a que la mayoría de pacientes revierte antes de esta edad. Se obtuvo un porcentaje de 11.96 y 31.52% para el sexo masculino y 8.7 y 35.8% con patrón de crecimiento normal tanto para el grupo de alto y bajo riesgo (Tabla 4).

Finalmente, para la edad de dieciocho meses, según la clasificación de riesgo, se obtuvo 6.2% de niños de alto riesgo presentaron retardo del crecimiento y 40.6% de bajo riesgo mostro el mismo hallazgo. En ambos sexos para el grupo de alto riesgo presentan solamente un 6.2% del total con crecimiento normal. En la clasificación de bajo riesgo el sexo masculino posee un 25% contra 37.5% de crecimiento normal a ésta edad.

El nivel de riesgo de transmisión se define en gran parte por el tratamiento antirretroviral de la madre durante el embarazo. Se estudió el peso al nacer relacionándolo al nivel de riesgo de transmisión vertical analizado según la t de Student, la cual no fue significativa. Del total de pacientes vistos, el 27.3% presento bajo peso al nacer no habiendo diferencia significativa entre ambos grupos. En Guatemala en un estudio realizado por USAID publicado en el año 2002 se observa una frecuencia de bajo peso al nacer de 12%, una cifra baja cuando se compara a las cifras de otros países en vías de desarrollo (de Onís,

Blössner y Villar, 1998) por lo que el porcentaje obtenido en la presente investigación es mayor en comparación con los datos publicados por USAID. En nuestro estudio se observa un porcentaje mayor secundario a que la madre padece de una enfermedad crónica degenerativa lo cual puede desencadenar restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. En un estudio realizado en Europa, publicado por Bernard (42) en Noviembre de 2005 en la *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, el cual examinaba los efectos de los antirretrovirales en el crecimiento de niños no infectados a los 18 meses de edad, demostró que dichos niños son significativamente más pequeños en términos de talla, peso y circunferencia cefálica comparados con niños nacidos de madres que no tomaron antirretrovirales durante el embarazo, o en madres que tomaron monoterapia. Los niños que fueron expuestos a antirretrovirales fueron significativamente más pesados en comparación con aquellos cuyas madres no recibieron terapia antirretroviral o solamente monoterapia a los tres meses ( $p=0.004$ ) y a los 18 meses (0.001).

Los efectos adversos relacionados a la terapia de prevención de la transmisión vertical se agruparon por órgano blanco. Se tomó como criterio de inclusión el haber recibido tratamiento con zidovudina durante seis semanas en el recién nacido, y las pruebas de laboratorio que se incluyeron fueron realizadas al finalizar dicho tratamiento.

La anemia descrita con valores inferiores a 10 mg/dl, fue el efecto adverso más frecuente presentado en los pacientes evaluados, con 7.54% de pacientes de alto riesgo y 38% en los pacientes de bajo riesgo. Esto puede explicarse debido a que uno de los criterios para la clasificación de bajo riesgo corresponde al inicio del tratamiento antirretroviral por parte de la madre antes del segundo trimestre de embarazo, esto equivale a que el feto tiene una exposición mayor a antirretrovirales en el grupo de bajo riesgo en comparación con el grupo de alto riesgo, donde el tratamiento profiláctico inicia a partir del tercer trimestre de gestación (Tabla 6). Estos resultados concuerdan con los encontrados en estudios realizados por Scott Dryden-petersen y colegas en Botswana (3), donde los niños expuestos a VIH no infectados expuestos durante el embarazo al tratamiento antirretroviral de la madre tuvieron un riesgo incrementado de anemia severa durante los primeros seis meses de vida en comparación con niños expuestos solamente a un régimen corto de zidovudina.

A nivel hematológico se observa los hallazgos de laboratorio de trombocitopenia, microcitosis e hipocromía, con porcentajes menores a 3% en cada uno de ellos. (Tabla 6).

Los efectos adversos a nivel hepático se agrupan en los hallazgos de laboratorio de ALT 8.33% en pacientes de alto riesgo y 31% en pacientes de bajo riesgo, AST 4% y 17% respectivamente, GGT 6% y 15% para pacientes de alto y bajo riesgo respectivamente, y se analizaron en conjunto en la Tabla 6. En un estudio retrospectivo que recogía 10.611 pacientes incluidos en 21 estudios de los ACTG los autores describen una tasa de hepatotoxicidad severa (definida como incremento de 5 veces sobre el límite superior de la normalidad) oscilando entre 12% para monoterapia con análogos o triple terapia con IP y 9% para triple terapia sin IP (43), datos que no concuerdan con los obtenidos en nuestra investigación; ello se puede explicar debido al tiempo de uso de la terapia de profilaxis con zidovudina de 6 semanas, la cual se puede considerar de corto tiempo de exposición por lo que no se observa daño a nivel hepático en nuestros pacientes.

En la tabla 6 también se observa la relación de la terapia antirretroviral y el porcentaje de efecto adverso de acuerdo a la clasificación de riesgo de prevención de la transmisión vertical con la función mitocondrial evaluada a través de la prueba de laboratorio CPK. En esta tabla encontramos que del total de los pacientes que presentaban esta prueba, el 1.59% y 8.33% de los pacientes de alto y bajo riesgo presentaban elevación sobre el valor de referencia.

Tomando en cuenta todo lo anterior se puede afirmar que un paciente hijo de madre VIH positiva con clasificación de riesgo de transmisión vertical alto o bajo, no tendría alteración en el patrón de crecimiento infantil relacionado a la terapia de prevención de la transmisión vertical, tendría bajo peso al nacer y presentaría como efecto adverso al finalizar el tratamiento con zidovudina un valor de hemoglobina menor a 10 mg/dl lo que correspondería a anemia.

## **7. CONCLUSIONES**

- 7.1. La frecuencia de niños expuestos al VIH no infectados con crecimiento deficiente es de 2.5% para el grupo de alto riesgo y 10.32% para el grupo de bajo riesgo de transmisión vertical.
- 7.2. Los efectos adversos más frecuentes de la terapia de prevención de la transmisión vertical clasificados por órgano blanco son hematológicos, hepáticos, toxicidad mitocondrial y pancreáticos.
- 7.5. No hubo asociación entre el nivel de riesgo de transmisión vertical en niños expuestos al VIH no infectados y el peso al nacer.



## **8. RECOMENDACIONES**

### **8.1 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:**

- Crear programas eficaces y descentralizados para la prevención, detección temprana y tratamiento precoz del VIH/SIDA en la población en general y en especial en el grupo materno-infantil.
- Promover campañas para dar a conocer los principales síntomas, factores de riesgo y consecuencias del VIH/SIDA en poblaciones propensas al desarrollo de la enfermedad, adecuándose a las necesidades culturales de los distintos grupos poblacionales del país.
- Establecer una pauta de tratamiento integral y multisectorial para los pacientes con VIH/SIDA en especial a las mujeres embarazadas y niños expuestos al virus para disminuir la transmisión vertical de dicha enfermedad.
- Reasignar los recursos económicos y humanos según la necesidad de cada centro hospitalario, tomando en cuenta los costos del tratamiento de los pacientes y el volumen de los mismos vistos en cada institución.

### **8.2 A la Universidad de San Carlos de Guatemala:**

- Promover entre los estudiantes programas que incentiven estilos de vida saludables como parte de la prevención integral del VIH/SIDA.
- Apoyar la realización de investigaciones en la población de los departamentos con mayor prevalencia de VIH/SIDA para establecer una base de datos de esta enfermedad en Guatemala.
- Realizar estudios de tipo prospectivo sobre temas afines a la presente investigación.



## **9. APORTES**

- 9.1 Se presentarán los resultados ante el comité de investigación del Hospital Roosevelt, Hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango para la discusión pertinente y toma de conducta a partir de los mismos.
- 9.2 Se presentará una copia de este estudio a la clínica de salud integral del Hospital San Juan de Dios de Quetzaltenango y consulta externa de infectología pediátrica de hospital Roosevelt para discusión de resultados y toma de decisiones a partir de la misma.
- 9.3 Se hará entrega de una copia de los resultados a la biblioteca central y biblioteca de la facultad de ciencias médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu Hupat E. Infeccion por VIH en niños: aspectos respiratorios. [en línea]. Chile: Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Occidente, Hospital San Juan de Dios; 2007 [accesado 2 Mar 2011]. Disponible en:  
<http://www.neumologia-pediatrica.cl/pdf/200713/Infeccion.pdf>
2. Intramed [en línea]. Buenos Aires: Intramed; 2010 [accesado 2 Mar 2011]. Espalza C, Goetghebuer T, Hainaut M, Prayez F, Barlow P, Dediste A, et al. Infecciones invasivas por Estreptococo grupo B en niños expuestos al VIH. Disponible en:  
<http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=68157>
3. AIDSMAP [en línea] Londres. National AIDS Manual; 2009 [accesado 10 Mar 2011]. Leach-Lemens C. Anemia more likely in infants exposed to maternal ARVs during pregnancy and breastfeeding. Disponible en:  
<http://www.aidsmap.com/Anaemia-more-likely-in-infants-exposed-to-maternal-ARVs-during-pregnancy-and-breastfeeding/page/1673938/>
4. AIDSMAP [en línea]. Londres. National AIDS Manual; 2009 [accesado 10 Mar 2011]. Side effects and birth defects. Disponible en:  
<http://www.aidsmap.com/Side-effects-and-birth-defects/page/1280671/>
5. AIDSMAP [en línea]. Londres: National AIDS Manual; 2009 [accesado 3 Mar 2011]. Leach-Lemens C. Infants without HIV suffer no growth check, despite maternal infection. Disponible en:  
<http://www.aidsmap.com/page/1437099/>
6. Samayoa B, Anderson MR, Grazioso C, Rivera BE, Harrison M, O'Brien W, Arathoon E. Experiencia de una clínica pediátrica para el VIH en la Ciudad de Guatemala de enero 1997 a junio de 2006 [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2006.
7. ONUSIDA [en línea]. Ginebra: Organización de las Naciones Unidas; 2010 [accesado 5 Mar 2011]. Reporte Global: reporte de UNAIDS de la epidemia global del SIDA 2010. Disponible en:  
[http://www.unaids.org/documents/20101123\\_globalreport\\_chap2\\_em.pdf](http://www.unaids.org/documents/20101123_globalreport_chap2_em.pdf)

8. Robins S, Cotrán RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. 7 ed. Madrid: McGraw- Hill Interamericana; 2005.
9. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. 6 ed. Madrid: Elsevier; 2009.
10. Ocaña E, Escalante G, Lujan A. Diagnóstico y monitoreo de la infección por VIH/SIDA –IGSS-. Rev del Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala. Epoca III, 2001 jun; 11 (1-2) 16.
11. Intramed [en línea]. Buenos Aires: Intramed; 2009 [accesado 20 Mar 2011]. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Hopkin R, Owens D. Pesquisa del VIH en centros de salud. Disponible en:  
[www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=58133](http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=58133)
12. Gabbe S, Niebyl J, Simpsom J. Obstetricia. 4 ed. Madrid: Marban libros; 2006.
13. Atypon [en línea]. New York. [accesado 22 Abr 2011]. Dean H. Foreword: HIV/AIDS Prevention in the Hispanic /Latino Community. Disponible en:  
[http://www.atypon-link.com/doi/abs/10.1521/aeap.2009.21.5\\_sup.1](http://www.atypon-link.com/doi/abs/10.1521/aeap.2009.21.5_sup.1)
14. McIntyre J. HIV in pregnancy – an obstetric blind spot. SAJOG (Johannesburgo) [en línea] 2006. [accesado 17 Abr 2011]; 12 (3) 118-120. Disponible en:  
<http://www.sajog.org.za/index.php/SAJOG/article/viewFile/39/14>
15. AIDSMAP [en línea]. Londres: National AIDS Manual; 2009 [accesado 18 Mar 2011]. Leach-Lemens C. Women`s Health issues. Disponible en:  
<http://www.aidsmap.com/Womens-health-issues/page/1356016/>
16. AIDSMAP [en línea]. Londres: National AIDS Manual, 2010 [accesado 20 Mar 2011]. HIV treatment and pregnancy. Disponible en:  
<http://www.aidsmap.com/HIV-treatment-and-pregnancy/page/1412435/>
17. Gil R. VIH y Embarazo. Rev de Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala. Época III, 2001 jun, 11 (1 – 2) 39-41.

18. Juárez J. Guía del manejo del niño VIH expuesto de alto y bajo riesgo. Guatemala: Hospital Roosevelt; (Protocolo) 2010.
19. Ramautarsing R, Ananworanich J. Generic and low dose antiretroviral therapy in adults and children: implication for scaling up treatment in resource limited settings. AIDS RESEARCH AND THERAPY (Londres) [en línea] 2010 [accesado 20 Abr 2011]; 7 (1) 18. Disponible en:  
<http://www.aidsrestherapy.com/content/7/1/18>.
20. Hardman J, Limbird L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10 ed. México, D.F: McGraw-Hill; 2003.
21. Urdaneta A, Vivas M. Avances en la terapia antirretroviral: inhibidores de entrada. Rev Asociación Colombiana Infect. [en línea] 2009; [accesado 29 Abr 2011] 10 (4): 266-272. Disponible en:  
[http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen10\\_4/inhibidores%20de%20entrada.pdf](http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen10_4/inhibidores%20de%20entrada.pdf)
22. Aidsinfo [en línea]. Atlanta: aidsinfo.nih.gov; 2010 [accesado 20 Mar 2011]. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-Infected women for maternal health *and* interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>
23. Palacios R, Senise J, Józsev M, Castelo A. Factores asociados a respuesta virológica en mujeres que usaron profilaxis antirretroviral de gran actividad para transmisión materno-fetal del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Rev. Enferm Infecc Microbiol Clín (Madrid) [en línea] 2008 [accesado 24 Abr 2011]; 26 (7): 411-415. Disponible en:  
<http://www.elsevier.es/es/revistas/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/factores-asociados-respuesta-virolologica-mujeres-que-usaron-13125637-originales-2008>
24. Soto L, Gutiérrez R, Maguiño C. Esquemas de tratamiento antirretroviral. Rev Telemedicina (Lima) [en línea] 2005 [accesado 16 Mar 2011]; 1 (1): 1-16. Disponible en:  
[http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/REVISION%20DE%20TEMAS/E\\_SQUEMAS%20PARA%20PUBLICAR.pdf](http://www.upch.edu.pe/tropicales/telemedicinatarga/REVISION%20DE%20TEMAS/E_SQUEMAS%20PARA%20PUBLICAR.pdf)

25. Peña J, Ramos J, Domingo P, Miralles P. Tratamiento de la mujer embarazada infectada por el VIH. *Enferm infecc microbiol clin (Madrid)* [en línea] 2002 [accesado 11 Mar 2011]; 20 (2): 29-34. Disponible en:  
[www.elsevier.es/es/revistas/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/tratamiento-mujer-embarazada-infectada-vih-13037345-articulos-2002](http://www.elsevier.es/es/revistas/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/tratamiento-mujer-embarazada-infectada-vih-13037345-articulos-2002)
26. Nkonki L, Doherty T, Zelee M. Missed opportunities for participation in prevention of mother to child transmission programmes: simplicity of nevirapine does not necessarily lead to optimal uptake, a qualitative study. *AIDS RESEARCH AND THERAPY (Londres)* [en línea] 2007 [accesado 18 Abr 2011]; 4 (27): 1-5. Disponible en:  
<http://www.aidsrestherapy.com/content/pdf/1742-6405-4-27.pdf>
27. Santos E, Fuertes A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales, fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *An Med Interna (Madrid)*. [en línea] 2006 [accesado 22 Abr 2011]; 23 (7): 338-344. Disponible en:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=s021271992006000700010&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=s021271992006000700010&script=sci_arttext)
28. Lake J, Currier J. HIV therapy Switching antirretroviral therapy to minimize metabolic complications. *HIV therapy (Londres)*. [en línea] 2010 [accesado 23 Abr 2011]; 4 (6): 1-19. Disponible en:  
<http://www.medscape.org/viewarticle/734117>
29. López P, Caicedo Y, Rubiano L, Cortés C, Valencia A, Ramírez O, et al. Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en niños positivos para VIH en Cali, Colombia. *An Med Interna (Madrid)*. [en línea] 2009 [accesado 24 Abr 2011]; 13 (4): 283-292. Disponible en:  
[http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?pid=S012393922009000400006&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?pid=S012393922009000400006&script=sci_arttext)
30. Figueroa L, Avila C. Efectos adversos de la exposición a antirretrovirales en el embarazo, el feto y el recién nacido. *Enf Infecc y Micro (México)* [en línea] 2002 [accesado 12 Mayo 2011]; 22 (4): 175-181. Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2002/ei024b.pdf>

31. Lau B, Chander G, Gange J, Moore R. Identifying individuals with virologic failure after initiating effective antiretroviral therapy: The surprising value of mean corpuscular hemoglobin in a cross-sectional study. AIDS RESEARCH AND THERAPY (Londres). [en línea] 2010 [accesado 11 May 2011]; 7 (25): 1-9. Disponible en: <http://www.aidsrestherapy.com/content/pdf/1742-6405-7-25.pdf>
32. Marrodán D, Romero-Collazo J. La antropometría en la edad pediátrica y juvenil. Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (Madrid). [en línea] 2008 [accesado 9 Abr 2011]; 6 (1): 9-11. Disponible en: <http://www.nutricion.org/publicaciones/pdf/antropometria/La%20Antropometr%C3%ADa%20En%20La%20Edad%20Pedi%C3%A1trica.pdf>
33. Marugán J, Torres M, Fernández M, de Fuentes M, Herrero M, Robles García M. Crecimiento de niños sanos de 0 a 2 años y comparación con las gráficas de referencia. An Pediatr (Barcelona). [en línea] 2005 [accesado 6 Mayo 2011]; 62 (4): 304-311. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en/node/2037976>
34. AEPap [en línea]. Madrid:aepap.org; 2007 [accesado 26 Abr 2011]. Sobradillo B. Asociación española de pediatría en atención básica: Curvas y tablas de crecimiento de la fundación Obregozo. Disponible en: <http://www.aepap.org/crecorbegozo.htm#como>.
35. WHO [en línea]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006 [accesado el 29 de abril de 2011]. La OMS difunde un nuevo patrón de crecimiento infantil. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2006/pr21/es/index.html>
36. WISHH [en línea]. Missouri: wishh.org; 2010 [accesado el 28 de marzo de 2011]. Compendio de Conocimientos Sobre la Infección por el VIH y Temas Relacionados con Nutrición. Disponible en: [http://www.wishh.org/nutrition/papers-publications/wishh\\_hiv\\_aids\\_nutrition\\_compendium-en\\_espanol.pdf](http://www.wishh.org/nutrition/papers-publications/wishh_hiv_aids_nutrition_compendium-en_espanol.pdf)

37. Ibieta F, Bellón J, Ramos J, Gonzalez M, Guillen S, Navarro M, et al. Exposición a antirretrovirales y crecimiento en una cohorte de niños no infectados, hijos de madre con VIH positivo. *An Pediatr (Barcelona)*. [en línea] 2009 [accesado 15 Mayo 2011]; 71(04): 299-309. Disponible en:  
<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/37/37v71n04a13142079pdf001.pdf>
38. Diccionario terminológico de ciencias médicas. 13 ed. Barcelona: Masson; 2010.
39. Robertson J, Shilkofski N. Manual Harriet Lane de pediatría. 17 ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
40. AIDS MAP [en línea]. Londres: National AIDS Manual; 2009 [accesado 22 Jun 2011]. Leach-Lemens C. Infants without HIV suffer no growth check, despite maternal infection. Disponible en:  
<http://www.aidsmap.com/Infants-without-HIV-suffer-no-growth-check-despite-maternal-infection/page/1437099/>
41. AIDS MAP [en línea]. Londres: National AIDS Manual; 2003 [accesado 10 Jun 2011]. Carter, M. Children with HIV smaller and lighter than uninfected children than uninfected children of positive mothers. Disponible en:  
<http://www.aidsmap.com/Children-with-HIV-smaller-and-lighter-than-uninfected-children-of-positive-mothers/page/1415101/>
42. AIDS MAP [en línea]. Londres: National AIDS Manual; 2005 [accesado 18 Jun 2011]. Bernard E. Does mother's ART during pregnancy impede uninfected children's growth?. Disponible en:  
<http://www.aidsmap.com/Does-mothers-ART-during-pregnancy-impede-uninfected-childrens-growth/page/1422262/>
43. Mallolas J, Casado J, Martínez E, Laguno M, Blanco J, Loncá M, et al. Hepatotoxicidad asociada al tratamiento antirretroviral. *Rev Enf Emerg (Barcelona)*. [en línea] 2003 [accesado 15 Mayo 2011]; 5 (2): 97-104. Disponible en:  
[http://www.nexusediciones.com/pdf/ee2003\\_2/s-5-2-006.pdf](http://www.nexusediciones.com/pdf/ee2003_2/s-5-2-006.pdf)

## 11. ANEXOS



Centro de Investigación de Ciencias de la Salud.

Unidad de Trabajos de Graduación

**Caracterización del niño VIH expuesto no infectado “Crecimiento y toxicidad relacionada a la terapia de prevención de la transmisión vertical”**

Hospital: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**DATOS GENERALES**

Sexo: M  F

Edad en meses: \_\_\_\_\_

**DATOS AL NACER**

Peso al nacer: \_\_\_\_\_ Semanas de Gestación: \_\_\_\_\_ Ballard

Capurro

**CONTROL DE CRECIMIENTO FISICO**

**Primera consulta**

Peso en Kg. \_\_\_\_\_

Circunferencia Cefálica \_\_\_\_\_

Talla en Cm. \_\_\_\_\_

**6 meses**

Peso en Kg. \_\_\_\_\_

Circunferencia Cefálica \_\_\_\_\_

Talla en Cm. \_\_\_\_\_

**12 meses**

Peso en Kg. \_\_\_\_\_

Circunferencia Cefálica \_\_\_\_\_

Talla en Cm. \_\_\_\_\_

**15 meses**

Peso en Kg. \_\_\_\_\_

Talla en Cm. \_\_\_\_\_

**18 meses**

Peso en Kg. \_\_\_\_\_

Talla en Cm. \_\_\_\_\_

EXPOSICION DE ALTO RIESGO (Al menos una de las siguientes)

SI NO

- Madre con ART desde el 3er trimestre

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- Madre con carga viral mayor a 35000 copias durante el último trimestre.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- Hijo de madre detectada en emergencia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- Recién nacido producto de parto extrahospitalario hijos de madre VIH + en las primeras menos de 48 hr.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- Infecciones del tracto genital en madre VIH +

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- RPMO, parto distócico, hemorragias del 3er trimestre.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- Uso de 3 fármacos antirretrovirales

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

EXPOSICION DE BAJO RIESGO.

- Madre con ART desde 2do. Trimestre con adhesión al tratamiento

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- CSTP a las 38 semanas

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- Dosis de AZT intraparto IV

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- Uso de un fármaco antirretroviral

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

EFFECTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS:

- Valor de Hemoglobina \_\_\_\_\_
- Valor de VCM \_\_\_\_\_
- Valor de Hemoglobina corpuscular media \_\_\_\_\_
- Recuento plaquetario \_\_\_\_\_
- Valor de ALT \_\_\_\_\_
- Valor de AST \_\_\_\_\_
- Relación de los valores de AST/ALT \_\_\_\_\_
- Valor de GGT \_\_\_\_\_
- Aumento de los niveles de CPK \_\_\_\_\_
- Niveles de Amilasa \_\_\_\_\_
- Niveles de Lipasa \_\_\_\_\_

ESTUDIOS DE IMÁGENES

- Tomografía axial computarizada \_\_\_\_\_
- Ecocardiograma \_\_\_\_\_
- Electromiograma \_\_\_\_\_