

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure, surrounded by various heraldic symbols like a crown, a lion, and a castle. The Latin motto "ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADITIA COACTIVALENSIS INTER CAETERA" is inscribed around the border of the seal.

**EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA ANTIRETROVIRAL COMO PROFILAXIS DE LA  
TRANSMISION VERTICAL EN RECIEN NACIDOS EXPUESTOS A VIH DE ALTO  
RIESGO VRS MONOTERAPIA CON ZIDOVUDINA**

**SILVIA PAOLA RAMOS CASTILLO**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en  
Pediatría  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en  
Pediatría  
Enero 2017



ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.01.072.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Silvia Paola Ramos Castillo

Carné Universitario No.: 200630020

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMO PROFILAXIS DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL EN RECIÉN NACIDOS EXPUESTOS A VIH DE ALTO RIESGO VRS MONOTERAPIA CON ZIDOVUDINA**

Que fue asesorado: Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 02 de noviembre de 2016

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado

  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 01 de Junio de 2016

Doctor  
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
DOCENTE RESPONSABLE  
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad  
en Pediatría**  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Silvia Paola Ramos Castillo Carne 200630020**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA ANTIRETROVIRAL COMO PROFILAXIS DE LA TRANSMISION VERTICAL EN RECIÉN NACIDOS EXPUESTOS A VIH DE ALTO RIESGO VRS MONOTERAPIA CON ZIDOVUDINA"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **Silvia Paola Ramos Castillo**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana  
Asesor de Tesis

Guatemala, 01 de Junio de 2016

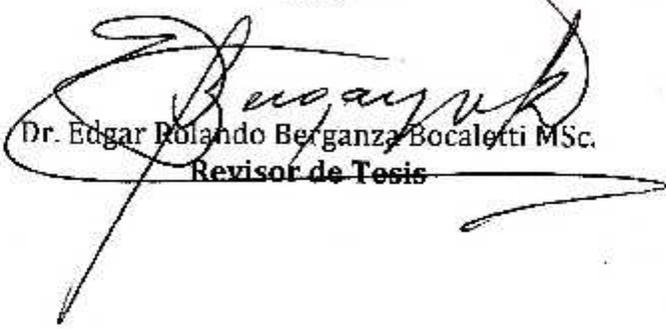
Doctor  
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc  
DOCENTE RESPONSABLE  
**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad  
en Pediatría**  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **Silvia Paola Ramos Castillo Carne 200630020**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA ANTIRETROVIRAL COMO PROFILAXIS DE LA TRANSMISION VERTICAL EN RECIÉN NACIDOS EXPUUESTOS A VIH DE ALTO RIESGO VRS MONOTERAPIA CON ZIDOVUDINA"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **Silvia Paola Ramos Castillo**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.  
Revisor de Tesis

## INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
<b>RESUMEN</b>	<b>i</b>
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. OBJETIVOS	14
IV. MATERIAL Y METODOS	15
V. RESULTADOS	18
VI. DISCUSION Y ANALISIS	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34
VIII. ANEXOS	37

## INDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA 1	18
TABLA 2	19
TABLA 3	20
TABLA 4	21
TABLA 5	22
TABLA 6	23
TABLA 7	24
TABLA 8	25
TABLA 9	26
TABLA 10	27
TABLA 11	28
TABLA 12	29
TABLA 13	30

## RESUMEN

**Introducción:** desde el inicio de la epidemia de sida se reconoció la transmisión vertical como una vía relevante de adquisición de infección por el virus de inmunodeficiencia humana, de hecho la tasa de transmisión vertical en diferentes estudio oscila entre 13-48%, a lo largo del tiempo se han establecido regímenes de tratamiento profiláctico para pacientes con riesgo de transmisión vertical de VIH, para ello existía monoterapia con Zidovudina la cuál fue utilizada en este centro hasta el año 2008, actualmente contamos con triple terapia profiláctica que incluye Zidovudina, Lamivudina y Ritonavir.

**Objetivos:** en este estudio se determinó la eficacia de la triple terapia antirretroviral como profilaxis de la transmisión vertical de VIH en el recién nacido expuesto de alto riesgo utilizada actualmente sobre la monoterapia con Zidovudina utilizada previamente durante los meses de enero a diciembre del año 2014. Se incluyó en el estudio una muestra de 124 pacientes, la información fue recogida mediante cuestionarios en los archivos del año 2008 y boleta de recolección de datos en el año 2014, y para el análisis de la misma se empleó prueba estadística con Chi cuadrado. **Resultados:** de los 124 pacientes incluidos 7 se infectaron con vih a pesar de uso de monoterapia en el año 2008 y 2 pacientes se infectaron con el uso de triple terapia antiretroviral demostrando a través de riesgo relativo que la triple terapia es más eficaz respecto a la monoterapia con zidovudina. Por lo cual se concluye que se debe continuar administrando triple terapia antiretroviral a pacientes VIH expuestos de alto riesgo ya que ha demostrado que con el uso de la misma el riesgo de infección es menor.

**Palabras Clave:** transmisión vertical, VIH, tratamiento profiláctico.

## I. INTRODUCCION

Hasta hace pocos años la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era invariablemente una enfermedad progresiva y mortal, y el médico se convertía en un espectador de su historia natural, interviniendo sin éxito en la mayoría de las ocasiones. Si no se realiza ninguna intervención, la transmisión natural del VIH de madre a hijo se calcula en 25% (13 - 43%); la infección puede ocurrir durante la gestación, el parto o la lactancia materna, y el parto es la situación que más aporta transmisión vertical, con 60 – 70% de los casos, seguido de la lactancia y la transmisión intrauterina, con 30 – 40% y 10 %, respectivamente. Se calcula que 530,000 niños se infectaron con VIH en 2006, en su mayoría por transmisión vertical.

Desde 1996, con los avances significativos en el conocimiento de la enfermedad y su terapia antirretroviral, se evidenció un giro en las perspectivas de muchos pacientes. Se ha descrito la Zidovudina como el fármaco mejor estudiado y algunos estudios indican que es suficiente para profilaxis aún en aquellos niños de alto riesgo de infectarse con virus VIH, sin embargo también es utilizada y difundida la triple terapia antiretroviral con Zidovudina, 3TC, Nevirapina, que según estudios disminuye el porcentaje de infección por VIH a menos del 3%, si bien es cierto los efectos colaterales de las mismas son ampliamente conocidas y desfavorecedores para el paciente la ventaja que aporta esta terapéutica es prometedora.

Teniendo en cuenta estos aspectos se realizó este estudio en el Hospital Roosevelt en la Clínica de Infecciosas con niños VIH expuestos de alto riesgo en seguimiento en la misma menores de 18 meses durante los meses de Enero a Diciembre de 2014, mediante este estudio se determinó la eficacia de la triple terapia retroviral profiláctica en niños expuestos VIH de alto riesgo implementada hace siete años en este centro frente a la Monoterapia con Zidovudina utilizada anteriormente. Se utilizaron boletas de recolección de datos y pruebas estadísticas con riesgo relativo y chi cuadrado para la interpretación de los resultados, se observó en este estudio una disminución del 7.2% con triple terapia antiretroviral comparada con Monoterapia utilizada en el año 2008 concluyendo que la triple terapia es mas eficaz para evitar la infección de vih en pacientes expuestos de alto riesgo.

## II. ANTECEDENTES

Aunque hayan transcurrido 20 años desde el descubrimiento del VIH/SIDA esta epidemia sigue aumentando significativamente a pesar de las estrategias desarrolladas, incluyendo el descubrimiento de terapia antirretroviral efectiva. Una de las poblaciones vulnerables a esta infección son los niños de madres positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que no sólo están expuestos a la infección sino también a quedar huérfanos, y con pocas opciones para subsistir. Existen muchos factores implicados en la transmisión vertical del VIH; dentro de ellos se destacan los virales, inmunogenéticos y los farmacológicos. La transmisión vertical del VIH es más frecuente durante el parto y la lactancia que durante el período intrauterino. Dentro de las medidas que se pueden tomar para disminuir la tasa de transmisión vertical se encuentran el control pre y postnatal, la terapia antirretroviral adecuada tanto para la madre como para el niño, la cesárea, el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual (ETS), el uso de suplementos vitamínicos y la sustitución de la lactancia.

Desde el inicio de la epidemia del sida se reconoció la transmisión vertical como una vía relevante de adquisición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). De hecho, la tasa de transmisión vertical ha variado en diferentes estudios entre 13%-48%, dependiendo del lugar de estudio y de si las madres infectadas amamantaban o no a sus hijos. Ésta es la vía de adquisición de la infección por VIH para más del 90% de los niños infectados del mundo, y para prácticamente el 100% de los niños infectados del mundo desarrollado. Este problema es extremadamente importante si tenemos en cuenta que más del 50% de las personas infectadas en el mundo son mujeres, la mayoría de ellas en edad de procrear. Se ha estimado que 2,4 millones de mujeres infectadas paren cada año, ocasionando unas 600.000 nuevas infecciones en niños (1.600 cada día), localizándose este problema sanitario y social de forma muy preferente en los países subdesarrollados. Además, en el mundo desarrollado, el éxito del tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) y las noticias difundidas por los medios de comunicación de diferentes métodos (tratamiento antirretrovírico, cesárea, etc.) para disminuir la transmisión vertical ha reavivado el interés por la procreación entre los propios infectados por el VIH, tanto en parejas en que ambos miembros están infectados como en parejas discordantes. Dentro del mundo desarrollado, España es el país de Europa Occidental con el mayor número de casos de sida

pediátricos. El importante número de niños con infección por el VIH-1 se explica por la alta prevalencia de esta infección en mujeres en edad fértil.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue descrito por primera vez en 1981 en Estados Unidos y dos años más tarde se identificó el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como su agente causal. Hasta el momento más de 60 millones de personas han sido infectadas en el mundo y más del 30% de ellas han muerto a causa de esta infección; diariamente se infectan más de 15.000 personas. Se calcula que actualmente en el mundo hay 3 millones de niños menores de 15 años con VIH/SIDA. La ONU reportó en el 2002, 300.000 nuevos casos de VIH/SIDA y 580.000 defunciones por SIDA en niños menores de 15 años en el 2001; hasta finales del 2001 el SIDA ha dejado 14 millones de huérfanos. En Colombia, aproximadamente 140.000 individuos están infectados con el VIH-1 de los cuales 20.000 son mujeres entre los 15 y los 49 años. En el 2001 el SIDA causó en Colombia aproximadamente 5.600 muertes dejando más de 21.000 huérfanos. El riesgo de transmisión del VIH es variable y depende de múltiples factores, particularmente del tipo de exposición: la mayor tasa de riesgo de transmisión es del 90% y es la que ocurre por transfusiones sanguíneas, seguida por la transmisión vertical que tiene un rango de riesgo de transmisión entre el 10%-30% y que puede alcanzar tasas de transmisión hasta de un 50%; el riesgo de transmisión sexual va de un 0.1% a un 1%; al compartir agujas contaminadas la tasa de transmisión es menor del 1% y en el personal de salud esta tasa no alcanza el 0.5% . Del total de personas infectadas el 40% son mujeres, lo que demuestra como la proporción hombre-mujer se acerca cada vez más a 1. Uno de los factores que influye para que la transmisión sexual sea más frecuente de hombre a mujer es la anatomía femenina que expone una mayor superficie de mucosas y posee un ambiente adecuado en cuanto a temperatura y humedad de la vagina. Fisiológicamente se puede favorecer la infección si la mujer se encuentra en el periodo premenstrual, debido a que los procesos inflamatorios y de sangrado proporcionan un ambiente propicio para que aumente la probabilidad de contacto entre el virus y los macrófagos, principales células blanco de la infección primaria. En forma similar la patogénesis de la infección adquirida verticalmente es variable y el riesgo de infección depende de las características de la madre, hospedera y transmisora; del niño, receptor; del virus, agente causal y del ambiente como factor modificador. Dentro de los factores que modifican el riesgo podemos enumerar entonces los virales, inmunológicos, genéticos, farmacológicos, ambientales y los fisiológicos.

## **Tasas De Transmisión Vertical**

El 50-70% de las infecciones perinatales por VIH se adquieren durante el parto, mientras el 30-50% se adquieren de forma transplacentaria. El riesgo de la infección durante la lactancia varía; es cercano al 16% cuando la madre ha hecho seroconversión antes o durante el parto y aumenta al 26% si la primoinfección ocurrió posparto. En países industrializados la tasa de transmisión por lactancia está cerca al 11%, mientras que en países subdesarrollados como África asciende al 40%. Esta diferencia se debe a las condiciones socioeconómicas que permiten la sustitución de la leche materna, un amplio acceso a los antirretrovirales y un mejor programa de control y prevención pre y posnatal en países desarrollados. El tiempo de lactancia también juega un papel importante en la transmisión. La lactancia por más de 20 semanas después de los primeros seis meses aumenta en un 0.5% el riesgo de transmisión cada mes que el niño lacta. El consumo de cigarrillos y alcohol por parte de madres que seroconvierten después del parto incrementa el riesgo de transmisión para los lactantes, al igual que abrasiones en el pezón, inflamación y/o infección de la glándula mamaria. Aparentemente no existen diferencias en las tasas de transmisión vertical entre las diferentes razas.

La infección transplacentaria se ha tratado de explicar no solo por una disrupción en la barrera materno-fetal, considerada hoy día como un órgano funcionante, sino también por la infección de células del trofoblasto a partir de leucocitos infectados. Aún no es claro si el virus por si solo puede o no penetrar la barrera; se sabe que las células del trofoblasto expresan receptores como CD4, CCR1, CCR3, CXCR4, CCR6 que podrían permitir la entrada del VIH a estas células. Estudios in vivo e in vitro han demostrado la infección del sincitiotrofoblasto. Así mismo, se ha demostrado que los fibroblastos placentarios también pueden ser infectados por el VIH. Estas evidencias sugieren que el feto puede ser infectado, ya sea por contacto directo de una célula infectada con una del trofoblasto o por transcitosis del virus. Los niños recién nacidos tienen un sistema inmune inmaduro lo que los hace más susceptibles a la progresión rápida hacia el SIDA. Un 15-20% de los niños en el primer año de vida ya han desarrollado el SIDA y el 29% tienen signos y síntomas de la enfermedad. La mayor parte de los niños infectados muere durante los primeros cuatro años de vida. Sólo el 13% de los niños infectados verticalmente alcanzan los seis años de edad. El diagnóstico de la infección transmitida verticalmente está basado en pruebas para detectar el VIH que incluyen RNA viral, DNA proviral por PCR y aislamiento del virus por cultivo a partir de sangre periférica, sangre de cordón, fluido amniótico, placenta y/o tejidos fetales productos

de aborto La búsqueda de antígeno p24 por ELISA no se recomienda para excluir la infección o para hacer el diagnóstico en niños menores de un mes por la alta frecuencia de falsos positivos

### **Factores Farmacológicos**

La terapia antirretroviral disminuye la tasa de transmisión vertical. Un estudio doble ciego y multicéntrico demostró que se disminuye hasta en un 50% el riesgo de transmisión vertical cuando se administra zidovudina (ZDV) a las mujeres VIH positivas durante el embarazo, durante el parto y luego del nacimiento a sus niños. La tasa de transmisión varía de acuerdo con el régimen terapéutico que se administre. Además, algunos estudios han sugerido un efecto sinérgico en disminuir la transmisión vertical entre el uso de la ZDV y la práctica de la cesárea. La ZDV es la droga más estudiada y utilizada en el embarazo de mujeres VIH positivas; es la única droga de las antirretrovirales que se metaboliza a su principio activo, el trifosfato, en la placenta, y parece que por esta característica es la que ofrece una mayor protección contra la infección vertical del VIH-1. La ZDV puede ser usada en combinación con inmunoglobulina hiperinmune contra el VIH-1 (HIVIG) o con inmunoglobulina estándar intravenosa (IVIG) para mujeres con un avanzado estado, alta carga viral y niveles bajos de LT CD4+. Hasta el momento no se ha llegado a un consenso acerca de los efectos secundarios de la terapia antirretroviral en madres VIH positivas. Podemos encontrar efectos adversos típicos durante el tratamiento antirretroviral como anemia, náuseas, vómito, aumento de aminotransferasas hepáticas, dolor abdominal, disnea, debilidad, convulsiones, espasticidad e hiperglicemia entre otras. La hiperglicemia particularmente se ha asociado a fármacos inhibidores de proteasa, por lo tanto los médicos que administren estos fármacos deben vigilar constantemente los niveles de glucosa para evitar cualquier complicación. Los antirretrovirales análogos de nucleósidos tienen el conocido efecto de inducir disfunción mitocondrial. Este efecto sobre la función mitocondrial es mayor para zalcitabina (ddC) seguida por didanosina (ddl), stavudina (d4T), lamivudina (3TC), ZDV y abacavir (ABC). La toxicidad se presenta en pacientes quienes reciben terapia por largo tiempo y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Dentro de los desórdenes que se han tratado de asociar con la disfunción mitocondrial se destacan las neuropatías, miopatías y cardiomiopatías, pancreatitis, esteatosis hepática y acidosis láctica. Estas dos últimas entidades y la hiperlactemia se relacionan principalmente con el uso de d4T (25). Bristol-MeyersSquibb ha reportado tres muertes maternas en el posparto inmediato

debido a acidosis láctica, dos de ellas con pancreatitis, en mujeres tratadas con d4T y ddl en combinación con nevirapina, inhibidor de proteasa. Aunque durante el embarazo de mujeres sanas se pueden presentar algunos de los síntomas de acidosis láctica o esteatosis hepática; se recomienda que las mujeres infectadas gestantes, deben ser evaluadas frecuentemente para las enzimas hepáticas y los niveles de electrolitos. La terapia antirretroviral combinada en el embarazo es todavía un tema controvertido. Se ha encontrado que el suministro adicional, en la semana 32, de 3TC, a la madre que viene siendo tratada con ZDV es una muy buena opción de terapéutica; no se aumentan los nacidos pretérmino, no tiene mayor porcentaje de efectos secundarios y reduce la tasa de transmisión vertical significativamente (de 6.8% a 1.6%) comparada con la monoterapia con ZDV.

### **Carga Vírica Materna**

Aunque a mediados de la década de los noventa se publicaron los primeros trabajos que mostraban una clara correlación entre carga vírica plasmática materna y riesgo de transmisión, ha sido en los 2 últimos años cuando se ha establecido como uno de los principales factores determinantes del riesgo de transmisión. Así, Mofenson et al han publicado recientemente datos del estudio PACTG 185, un ensayo clínico de inmunoprolifaxis pasiva que incluyó mujeres embarazadas con enfermedad relativamente avanzada (mediana de CD4 de 310, 40% de ellas con exposición a ZDV previa al embarazo), en la que todas las mujeres recibieron ZDV. Analizaron variables maternas (inmunológicas y virológicas), obstétricas y del recién nacido en 480 mujeres y sus niños. Aunque hubo varios factores (CD4 bajos de la madre, carga vírica plasmática materna basal y en el momento del parto, corioamnionitis en el momento del parto) asociados a la transmisión en el análisis univariante; en el multivariante el único factor de riesgo independiente asociado a la transmisión fue la carga vírica plasmática materna basal (odds ratio [OR]: 2,4 por cada log; IC95%: 1,2-4,7) y en el momento del parto (OR: 3,4; IC95%: 1,7-6,8). De hecho, no se observó transmisión perinatal en 84 mujeres con carga vírica basal menor de 500 copias/ml ni en 107 mujeres con carga vírica en el momento del parto menor de 500 copias/ml (IC 95: 0-2,8). En este mismo sentido, García et al publican los datos de carga vírica plasmática en el estudio WITS, un estudio prospectivo multicéntrico de transmisión perinatal e historia natural de la infección por el VIH en mujeres embarazadas y sus hijos. En el período 1989- 1996, incluyeron 552 mujeres con infección por el VIH (un 41% de las cuales recibieron ZDV durante el embarazo) que parieron un único niño vivo. La

tasa de transmisión global fue del 20,6%. Al analizar la carga vírica (media geométrica de tres determinaciones [0-18 semanas; 19-31; 32-parto y en el momento del parto]) y la transmisión observaron una asociación entre carga vírica plasmática elevada y transmisión: 0% en mujeres con <1.000 copias/ml; 16,6% entre 1.000 y 10.000 copias/ml, 21,3% entre 10.001 y 50.000 copias/ml, 30,9% entre 50.001 y 100.000 y 40,6% en mujeres con más de 100.000 copias/ml. El límite superior del IC95% para la transmisión en mujeres con < 1.000 copias es del 5,1%. Las conclusiones que se pueden extraer de este estudio son las siguientes: a) hay una clara correlación entre nivel de carga vírica materna y riesgo de transmisión; b) no existe un nivel de carga vírica por encima del cual la transmisión sea del 100%, y c) aunque no observan ningún caso de transmisión en hijos de madres con carga vírica por debajo de 1.000 copias, el límite superior del IC95% es de 5,1% (no se puede asegurar un «umbral» de carga vírica por debajo del cual no hay transmisión). Una actualización de estos datos presentada en la reciente Conferencia Internacional de Sida de Durban incluye 1.482 mujeres entre el 1/90 y el 9/99 y observa las siguientes tasas de transmisión: 0,9% para mujeres con carga vírica inferior a 400 copias, 6,4% entre 400 y 3.000, 11,3% entre 3.000 y 40.000, 21,1% entre 40.000 y 100.000 y 30,1% para pacientes con más de 100.000 copias. Lo más destacable es que observan dos casos de transmisión en mujeres con menos de 400 copias. Otros estudios realizados en Tailandia corroboran también que el riesgo de transmisión aumenta con el nivel de carga vírica materna y no han observado transmisión en niños nacidos de madres con carga vírica indetectable. Han permitido además confirmar que en aquellos niños que finalmente resultan infectados, en un 75% de los casos la infección ocurre en el momento del parto y sólo en un 25% en el útero. En ambos casos hay una clara correlación con el nivel de carga vírica de la madre. Un estudio europeo de un diseño similar al WITS, TheEuropeanCollaborativeStudy incluyó datos de las madres de 373 niños, reclutadas entre 1987 y 1998. La tasa de transmisión global fue de un 15%. Aunque también se observó una correlación entre carga vírica materna y riesgo de transmisión (41,7% para > 100.000 copias, 17,5% entre 10.000-100.000 y 14,4% entre 1.000-10.000), es destacable que se observó un 6% de transmisión en madres con < 1.000 copias. De hecho, en siete de los niños infectados, sus madres tenían carga vírica indetectable. Algunos problemas metodológicos de este estudio hacen dudar de algunos de los resultados: uso de distintas técnicas para la carga vírica, utilización de muestras congeladas desde varios meses antes, etc. Previamente a estos estudios, en 1998 se publicó un metaanálisis que incluía 10 estudios americanos y europeos, que encontró la misma asociación entre nivel de carga vírica y riesgo de transmisión. En este metaanálisis

observaron una tasa de transmisión del 3,9% para niños nacidos de madres con < 1.000 copias. Es importante insistir en el hecho de que no hay un dintel de carga vírica por debajo del cual se garantice ausencia de transmisión. Así en un reciente metaanálisis<sup>30</sup> de siete estudios prospectivos diferentes de Europa y EE.UU. en mujeres con < 1.000 copias observan transmisión en 8/834 (0,96%; IC95%: 0,4-1,9) pacientes tratadas con antirretrovíricos, y en 36/368 no tratadas (9,8%; IC95%: 7%-13,4%), lo cual demuestra la importancia del tratamiento antirretrovírico incluso en madres con carga vírica plasmática baja. Uno de los mecanismos que podrían explicar la asociación tan importante que existe entre el nivel de carga vírica plasmática y la tasa de transmisión vertical sería la correlación existente entre la carga vírica en plasma y en secreciones vaginales. El canal del parto, cérvix y vagina representan uno de los compartimentos donde se puede encontrar el VIH. Trabajos recientes establecen una correlación entre la carga vírica plasmática y la presente en secreciones cérvico-vaginales de mujeres no gestantes. Se ha observado que la carga vírica se mantiene incluso un año en niveles indetectables en secreciones vaginales en la inmensa mayoría de las madres que alcanzan carga vírica plasmática indetectable con terapia antirretrovírica combinada. No obstante, otros estudios no han establecido una asociación tan clara entre la carga vírica en secreciones vaginales y la carga provírica en células cervicovaginales, lo que determina la necesidad de realizar profilaxis antirretrovírica durante el parto y al recién nacido independientemente de la carga vírica plasmática en la madre. Podemos, pues, decir, en síntesis, que la transmisión materno-fetal del VIH sucede por algunos de estos tres caminos: transmisión intraparto, intrauterina o postparto a través de la lactancia. Cada vía de transmisión tiene sus propios mecanismos, factores de riesgo e intervenciones preventivas potenciales. Para cada forma de transmisión, las características del huésped, el receptor y el virus pueden contribuir a la posibilidad de transmisión. Sin embargo, y especialmente para madres embarazadas que reciben ZDV y que posteriormente no amamantan a sus niños, el nivel de carga vírica plasmática materna se ha convertido en el mejor predictor de transmisión, aunque con dos limitaciones importantes: no existe un umbral de carga vírica materna por debajo del cual podamos decir con seguridad que no va a haber transmisión; tampoco existe un umbral por encima del cual la transmisión sea del 100%.

### **Patología Neonatal en el Recién Nacido**

La patología neonatal más frecuente en los recién nacidos hijos de madres infectadas por el VIH ha ido variando a lo largo de los años. Actualmente, la mayoría de las gestantes

realizan un adecuado control del embarazo y no son consumidoras de drogas durante este. Sin embargo, existen algunas patologías que son más frecuentes en estos recién nacidos:

1. Coinfecciones maternas susceptibles de ser transmitidas al niño durante el embarazo y/o el parto y más frecuentes entre la población femenina con infección VIH9; en la mayoría de los casos, el manejo no es distinto del realizado en la población general.
2. Herpes simple genital. La infección por herpes en el canal genital de la mujer infectada por el VIH es más persistente y tiene mayor probabilidad de reactivarse durante el parto (hasta en el 10%). • Infección por citomegalovirus. Mayores prevalencia y riesgo de TV en la gestante con VIH. • Sífilis. La coinfección por sífilis y VIH en la gestante aumenta el riesgo de TV de VIH. • Toxoplasma. La toxoplasmosis congénita y, en especial, la coriorretinitis deben descartarse en los hijos de madres con infección aguda o reactivación de toxoplasmosis durante el embarazo. • Tuberculosis. Especial atención en gestantes originarias de determinadas áreas geográficas con alta prevalencia. • La infección por el virus de la hepatitis C. La coinfección materna por el VIH asocia un mayor riesgo de TV del virus de la hepatitis C. • La infección por el virus de la hepatitis B, HTLV I y II, virus del papiloma humano, malaria o enfermedad de Chagas (Trypanosomacruzi): el recién nacido puede permanecer asintomático y debe ser objeto de seguimiento. Otras patologías relacionadas con la exposición a los ARV, el uso de drogas, la edad materna o complicaciones propias del embarazo son:
  3. Prematuridad: complicación perinatal más frecuente en las gestantes que reciben TARGA, en especial si este incluye inhibidores de la proteasa.
  4. Restricción del crecimiento intrauterino. Más frecuente en gestantes de edad avanzada, con complicaciones obstétricas (eclampsia o pre-eclampsia, síndrome HELLP), toxicomanías (tabaco, alcohol, opiáceos, cannabis...) y en algunas infecciones congénitas (toxoplasmosis, citomegalovirus y el propio VIH).
  5. Malformaciones. No se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones en los niños expuestos a ARV14. Solo el efavirenz se incluye en la categoría D («prueba positiva de riesgo fetal humano») de la FDA15.

### **Profilaxis Neonatal de la Transmisión vertical del Virus de la Inmunodeficiencia Humana**

El régimen de profilaxis ARV que se debe administrar al neonato viene determinado por el riesgo de TV del VIH, que depende fundamentalmente de la carga viral materna en el

momento del parto y de que la madre haya recibido TARGA durante el embarazo. Otros factores de riesgo que se deben considerar se resumen en la tabla. La profilaxis neonatal debe iniciarse en las primeras 6 horas de vida y, en cualquier caso, antes de las 12 horas. En la mayoría de las ocasiones en nuestro medio, la gestante con buen control del embarazo recibe TARGA y llega al parto con viremia plasmática indetectable (<50 copias/ml) y sin otros factores de riesgo: en estos casos, la profilaxis neonatal con zidovudina (ZDV) en monoterapia es suficiente. Un estudio reciente ha demostrado que la doble terapia o la triple terapia en el neonato consiguen menores tasas de TV en madres que se diagnostican tarde y que no reciben ARV antes del parto. Aunque la eficacia de la triple terapia no ha sido demostrada en otras situaciones que asocian mayor riesgo de TV, se recomienda su uso en cualquier recién nacido cuya madre llegue al parto con viremia detectable (>50 copias/ml). La combinación con la que existe mayor experiencia en el neonato es zidovudina más lamivudina más nevirapina (NVP), En el prematuro, para quien no se dispone de datos farmacocinéticos de lamivudina, NVP u otros ARV, se utilizará preferentemente la pauta de ZDV en monoterapia. En los casos de prematuridad en que la madre no llegue al parto con carga viral indetectable (<50 copias/ml), o en los que coincidan otros factores de riesgo para la TV del VIH, puede considerarse la administración de una dosis única de NVP a la madre si no la recibía ya (200mg por vía oral, al menos 2 horas antes del parto) o al recién nacido (2mg/kg, por vía oral). Dicha dosis mantiene niveles plasmáticos de NVP en el prematuro hasta el octavo día de vida y no ha asociado problemas de toxicidad hasta la fecha. En caso de que la madre presente fracaso virológico por mutaciones asociadas a resistencia, se iniciará la pauta de profilaxis neonatal con triple terapia, a la espera de obtener un estudio genotípico de resistencias y diseñar una terapia apropiada para el neonato.

### **Toxicidad hematológica asociada a la exposición a antirretrovirales**

Las alteraciones hematológicas son muy comunes en el niño sano hijo de madre con infección por el VIH y expuesto a ARV. Aunque miles de gestantes han recibido ARV, existen escasos estudios sobre la toxicidad de estos fármacos en el feto, a excepción de la ZDV, el más ampliamente prescrito y del que se tiene una información más completa y duradera. El uso de ZDV en el embarazo se asocia a anemia y neutropenia, tanto en la gestante como en el neonato. También se han descrito trombocitopenia y linfopenia, en todos los casos leves y sin significación clínica.

Para el seguimiento de esta toxicidad, es suficiente realizar un hemograma y una bioquímica (glucosa, electrolitos, función renal y hepática; concentraciones séricas de bilirrubina si exposición a atazanavir) al nacimiento y después, junto con las extracciones necesarias para el estudio de la TV del VIH. Aunque el origen de la anemia suele ser multifactorial, sobre todo en el prematuro, en el niño a término la exposición a ZDV es su causa principal, como se demostró con claridad en el estudio ACTG 07622. Se trata de una anemia macrocítica sin repercusión clínica, con un nadir en los valores de hemoglobina que coincide con la finalización de la profilaxis (a las 4-6 semanas de vida) y que se sitúa en torno de los 10g/dl, para normalizarse a partir de entonces y hasta el sexto mes de vida. En la literatura, se describen anemias de mayor gravedad en el prematuro o en el neonato con bajo peso al nacimiento, cuando se utiliza ZDV por vía intravenosa o con terapias combinadas, aunque raramente requieren de la interrupción del tratamiento, de transfusiones u otras terapias. En la Cohorte de Madrid, hasta un 42% de los pacientes presentó neutropenia, que se asoció a prematuridad, bajo peso al nacimiento y origen subsahariano; esta no fue causa de infecciones significativas y se recuperó sin necesidad de tratamiento. Al igual que en otras series europeas, la neutropenia persistió (incluso hasta los 8 años de vida) en un pequeño porcentaje de niños

### **Toxicidad Mitocondrial asociada a la exposición a antirretrovirales**

Múltiples publicaciones han relacionado en los últimos años la exposición a ARV en hijos de madre con VIH con la presencia de hiperlactacidemia y acidosis láctica como marcadores de toxicidad mitocondrial. Aunque parece evidente la capacidad de los ARV especialmente didanosina y estavudina de deplecionar el ADN mitocondrial, persiste la duda de la verdadera repercusión clínica de este hallazgo en el lactante expuesto. La cohorte francesa describió una incidencia del 30-40% de hiperlactacidemia asintomática persistente en el tiempo y autolimitada, con manifestaciones neurológicas asociadas potencialmente graves solo en el 0,5% de los pacientes. Por contra, la mayoría de trabajos realizados en Estados Unidos ponen en duda esta asociación, especialmente en cuanto a la afectación neurológica. Dos estudios españoles demuestran la presencia de hiperlactacidemia asintomática en más de la mitad de estos niños, prácticamente sin afectación del neurodesarrollo asociada. Ambos trabajos difieren en cuanto a la relación causal entre la exposición a ARV y estos hallazgos analíticos. Otro estudio reciente relaciona la aparición de hiperlactacidemia en esta población con una depleción del complejo IV de la cadena mitocondrial. Así pues, debemos ser cuidadosos al establecer una relación de causalidad

entre el uso de ARV y la aparición de daño mitocondrial clínicamente significativo en esta población. Actualmente, no se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de lactato, debiéndose limitar su determinación a los pacientes con patología sugestiva de disfunción mitocondrial, con manifestaciones neurológicas (convulsiones, retraso psicomotor...) o sistémicas (mal estado general, náuseas, vómitos, hipertransaminasemia...). En caso de estar indicada su determinación, es muy importante realizar la extracción en reposo, evitando causas secundarias de falsa hiperlactacidemia (llanto, uso de compresores...) y determinar concomitantemente la concentración de alanina plasmática. Se considerará como hiperlactacidemia patológica un lactato  $>2,1\text{mmol/l}$  asociado a alanina  $>435\text{mmol/l}$ . Si se establece el diagnóstico de hiperlactacidemia patológica sintomática se deberá suspender la profilaxis ARV si el paciente la recibe, instaurar medidas de soporte y valorar el inicio de un tratamiento vitamínico.

### **Diagnóstico de Vih en el Lactante**

Diagnosticar o descartar la infección por el VIH en el lactante expuesto son los objetivos principales del estudio del hijo de madre con VIH. El diagnóstico precoz de la infección VIH y el consiguiente inicio de la TARGA disminuyen significativamente su morbimortalidad en el lactante afectado. Asimismo, la exclusión de la infección por VIH genera gran tranquilidad en la familia.

En los 2-3 primeros meses de vida, la infección por el VIH cursa, en la mayoría de los casos, sin clínica o con sintomatología inespecífica leve, por lo que el diagnóstico precoz se basa en pruebas de laboratorio. El paso transplacentario de anticuerpos específicos anti-VIH maternos y su persistencia en el niño hasta los 12-18 meses de edad obligan a emplear durante dicho periodo pruebas diagnósticas virológicas que permitan detectar directamente el genoma del VIH (por PCR) o sus proteínas. Las pruebas virológicas permiten el diagnóstico definitivo de la infección por el VIH en la mayoría de los niños en el primer mes y prácticamente en todos los niños a la edad de 6-12 semanas. En el recién nacido y el lactante, la prueba de detección del número de copias de ARN viral en plasma por PCR (ARN-VIH, carga viral) es el test diagnóstico de elección; la sensibilidad de esta técnica en la primera semana de vida es del 25-40%, para aumentar al 90-100% a partir de la tercera semana de vida. Los tests de detección del ADN viral (integrado en el genoma de las células mononucleares de sangre periférica) de primera generación están descatalogados en España, pues identifican peor la infección por subtipos no-B del VIH; sin embargo, algunos tests de detección de ADN viral desarrollados posteriormente han superado dicha limitación

y se utilizan en algunos centros para el diagnóstico de la TV, con una sensibilidad y una especificidad equivalentes, o incluso superiores, a los tests de carga viral. En ausencia de criterios clínicos compatibles con el diagnóstico de sida en el lactante que no ha recibido lactancia materna, la TV del VIH puede descartarse con 2 cargas virales negativas, una después del mes y otra después de los 4 meses de vida. Por el contrario, cualquier viremia positiva debe confirmarse cuanto antes en una segunda extracción. Una carga viral positiva en la primera semana de vida indica infección intraútero, mientras que un resultado positivo ulterior (con un resultado negativo al nacer) es compatible con una infección intraparto. En el lactante no infectado, se recomienda comprobar la pérdida de los anticuerpos VIH maternos (serorreversión), que suele ocurrir entre los 12 y los 18 meses de vida.

**Algunas situaciones especiales** se resumen en los párrafos siguientes:

En el recién nacido que recibe profilaxis ARV combinada ( 2 fármacos), se desconoce la sensibilidad de la carga viral para el diagnóstico de la infección por el VIH, por lo que podría estar justificada alguna determinación de genoma viral adicional, generalmente a las 2-3 semanas de vida, lo que puede ocurrir también en otros casos que generen duda (madre con control del embarazo insuficientemente documentado, madre infectada por virus con mutaciones de resistencia, etc.). --- Habitualmente, en el lactante infectado por TV y en ausencia de TARGA, las cifras de carga viral en plasma se sitúan por encima de 100.000 copias/ml. La especificidad de la carga viral para el diagnóstico disminuye para niveles bajos de viremia; en estos casos, se recomienda repetirla cuanto antes para confirmar o descartar un resultado positivo.

En la madre que se diagnostica de infección por el VIH en el posparto deberá interrumpirse de forma inmediata la lactancia materna si procede y estudiar la posible infección del lactante mediante una determinación de carga viral. Si esta fuera negativa, debería repetirse a las 4-6 semanas de la primera, a los 3 y a los 6 meses<sup>4</sup>. Es recomendable también comprobar la serorreversión a los 12-18 meses de vida (aunque si la primoinfección materna ha ocurrido al final del embarazo o en el posparto, es posible que el lactante sea seronegativo ya en la primera determinación). Cualquier carga viral positiva obliga a ratificarla en una segunda muestra de forma inmediata. El uso de profilaxis con ARV está solo justificado si el recién nacido tiene menos de 72 horas de vida y/o ha recibido lactancia materna. Aunque no hay evidencia científica al respecto, la mayoría de los expertos recomiendan utilizar triple terapia durante un mes en esta situación.

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 General**

3.1.1 Determinar la eficacia de la triple terapia antiretroviral como profilaxis de la transmisión vertical del VIH en el recién nacido expuesto de alto riesgo utilizada actualmente sobre la monoterapia con Zidovudina utilizada previamente en la Clínica de Enfermedades Infecciosas Hospital Roosevelt durante los meses de Enero a Diciembre de 2014.

#### **3.2 Específicos**

3.2.1 Determinar el riesgo de infección utilizando monoterapia vrs triple terapia de acuerdo al modelo terapéutico y al nivel de exposición.

3.2.2 Determinar la tasa de disminución de infección de VIH en niños expuestos de alto riesgo a partir de la introducción de profilaxis con triple terapia antiretroviral en Clínica de Infecciosas.

3.2.3 Determinar el riesgo de mayores efectos adversos secundarios con el uso de triple terapia antiretroviral.

## IV. MATERIAL Y METODOS

### 4.1 Tipo y diseño de la investigación.

Analítico observacional

### 4.2 Unidad de análisis.

#### 4.2.1 Unidad primaria de muestreo.

Pacientes VIH expuestos de alto riesgo con uso de monoterapia y triple terapia profiláctica en la Clínica de Infecciosas en el hospital Roosevelt.

#### 4.2.2 Unidad de Análisis.

Pacientes menores de 18 meses con criterios para considerarse VIH expuestos de alto riesgo que hayan concluido su seguimiento en clínica de infecciosas Hospital Roosevelt

#### 4.2.3 Unidad de Información.

Expedientes previos y pacientes VIH expuestos de alto riesgo en seguimiento con antecedente de uso de profilaxis con monoterapia y triple terapia profiláctica de VIH en clínica de Infecciosas de Hospital Roosevelt.

### 4.3 Población y muestra.

#### 4.3.1 Población.

Paciente en seguimiento en la Clínica de Infecciosas de Hospital Roosevelt por ser VIH expuestos de alto riesgo y uso de profilaxis con monoterapia y triple terapia.

#### 4.3.2 Marco muestral.

Paciente menor de 18 meses al que fue administrada profilaxis con monoterapia previamente y triple terapia profiláctica actualmente por cumplir criterios de VIH expuesto de alto en seguimiento en clínica de Infecciosas Hospital Roosevelt.

#### 4.3.3 Muestra

4.3.4 Utilizando el programa EpiInfo en su versión 7, la función StatCalc, para un nivel de confianza de un 90%, se obtuvo una muestra de 124 sujetos a estudio.

Tipo Probabilística

#### 4.4 Criterios de inclusión y exclusión.

##### 4.4.1 Criterios de Inclusión.

- Pacientes clasificados como VIH expuestos de alto riesgo menores de 18 meses.
- Niños VIH expuestos de alto riesgo con tratamiento previo con Monoterapia con Zidovudina
- Niños VIH expuestos de alto riesgo con tratamiento profiláctico con la triple terapia antiretroviral actualmente en seguimiento a corto plazo en Clínica de Infecciosas.

##### 4.4.2 Criterios de Exclusión.

- Niños en seguimiento que no se documenten datos maternos en clínica de Infecciosas
- Niños que no completen seguimiento durante 18 meses en clínica de infecciosos
- Niños que no completen tiempo de profilaxis establecido

#### 4.5 Técnica

Ficha recolectora de datos, instrumento realizado para el estudio.

#### 4.6 Procedimientos para la recolección de información

Los pacientes que cumplieron criterios para ser catalogados como VIH expuestos de alto riesgo que recibieron tratamiento con monoterapia durante el año 2008 y triple terapia profiláctica en el año 2014 que tuvieron seguimiento en Clínica de Infecciosas, se evaluó el expediente de cada uno de ellos con seguimiento de carga viral para considerar infección a los 18 meses de edad y verificar la eficacia de la triple terapia vrs la monoterapia en estos pacientes.

#### **4.7 Instrumento utilizado para la recolección de información**

Con base en los objetivos se elaboró una ficha de recolección de datos para el año 2008 cuando se utilizó monoterapia y otra boleta para el año 2014, en las mismas se incluyeron datos generales del paciente y del seguimiento de los mismos durante 18 meses que duró el seguimiento en Clínica de Infecciosas previo a considerar infectado o no a cada uno de ellos dependiendo de los resultados de cargas virales.

#### **4.8 Alcances y Limites**

Este estudio determinó la eficacia de la terapia triple administrada a los pacientes VIH expuestos de alto riesgo vs los que utilizaron monoterapia como profilaxis de transmisión vertical de VIH.

#### **4.9 Procedimientos de análisis de la información**

Se obtuvieron los datos de boletas de recolección de datos mismos que posteriormente fueron ingresados a la base de datos utilizando programa EpiInfo versión 7, función StatCalc, los datos fueron sometidos a pruebas estadísticas con chi cuadrado, con un intervalo de confianza de 90%,

## V. RESULTADOS

**Tabla No. 1**

**“Tasa de Infección con uso de triple terapia antirretroviral vrs monoterapia con Zidovudina”**

			Carga Viral		Total
			positivo	negativo	
Profilaxis	<i>Monoterapia</i>	<i>Recuento</i>	7	59	66
		<i>% dentro de Profilaxis</i>	10.6%	89.4%	100.0%
	<i>triple terapia</i>	<i>Recuento</i>	2	56	58
		<i>% dentro de Profilaxis</i>	3.4%	96.6%	100.0%
Total		<i>Recuento</i>	9	115	124
		<i>% dentro de Profilaxis</i>	7.3%	92.7%	100.0%

**RR 3.1** (IC 95% 0.66 a 14.2)

### Pruebas de Ji-cuadrado

	Valor p
Prueba exacta de Fisher	0.172

Se observó una tasa de disminución del 7.2% con el uso de triple terapia antirretroviral respecto a Monoterapia con Zidovudina utilizada en el año 2008. Como el valor p es mayor a 0.05 no se rechaza la hipótesis nula.

Ho: la proporción de pacientes con diagnóstico de VIH según carga viral no varía entre los que usaron monoterapia o triple terapia.

Ha: la proporción de pacientes con diagnóstico de VIH según carga viral varía entre los que usaron monoterapia o triple terapia.

**Tabla No. 2**

**“Relación entre el nivel de carga viral materna al momento del parto y la tasa de infección perinatal de VIH”**

			Carga Viral madre		Total
			<1000 copias	1000-10000 copias	
Carga Viral	Positivo	Recuento	4	5	9
		% dentro de CV	3%	27%	100.0%
	Negativo	Recuento	97	13	110
		% dentro de CV	97%	73%	100.0%
Total		Recuento	101	18	119
		% dentro de CV	84.9%	15.1%	100.0%

**RR 7.0 (IC 95% 2.1 a 23.6)**

**Pruebas de Ji-cuadrado**

	Significación exacta (bilateral)
Prueba exacta de Fisher Asociación lineal por lineal	0.004

De la tabla no. 2 Se rechaza la hipótesis nula concluyéndose que la frecuencia de infección por VIH en niños hijos de madres positivas sí varía según la carga viral de la madre.

Ho: la proporción de pacientes con diagnóstico de VIH según carga viral no varía según la carga viral de la madre.

Ha: la proporción de pacientes con diagnóstico de VIH según carga viral varía según la carga viral de la madre.

**Tabla No. 3**

**“Relación entre control prenatal y tasa de infección perinatal de VIH”**

			ControlPrenatal		Total
			si	No	
ADNproviral	positivo	Recuento	5	4	9
		% dentro de carga viral	5%	16%	100.0%
	Negativo	Recuento	95	20	115
		% dentro de carga viral	95%	84%	100.0%
Total		Recuento	100	24	124
		% dentro de carga viral			

**RR: 3.3(IC 95% 0.93-11.4)**

**Pruebas de ji-cuadrado**

	Valor de P
Prueba exacta de Fisher Asociación lineal por lineal	0.070

En la tabla 3 al obtener un valor de p en 0.070 concluimos que en este estudio no fue estadísticamente significativo papel del control prenatal en disminuir el riesgo de infección por vih.

Ho: la proporción de pacientes con diagnóstico de VIH no varía según si tuvieron o no control prenatal durante el embarazo.

Ha: la proporción de pacientes con diagnóstico de VIH varía según si tuvieron o no control prenatal durante durante el  
Durante el embarazo.

**Tabla No. 4**

**“Vía de resolución de parto y su relación con infección perinatal de VIH”**

			Vía de resolución		Total
			PES	CSTP	
Carga Viral	Positivo	Recuento % dentro de CV	4 20 %	5 4%	9
	negativo	Recuento % dentro de CV	16 80%	99 96%	115
Total		Recuento % dentro de CV	20	104	124

**RR: 4.1 (IC 1.2 - 14.1)**

**Pruebas de ji-cuadrado**

	Valor de P
Prueba exacta de Fisher Asociación lineal por lineal	0.037

La aplicación del uso de cesárea como método de resolución de embarazo en mujeres infectadas con VIH para disminuir la transmisión vertical en este estudio no fue significativa en los pacientes infectados, sin embargo, si observamos disminución importante en los pacientes que no contrajeron la infección.

Ho: La proporción de pacientes positivos a infección con VIH no varía entre resolver embarazo con parto eutósico vrs. cesárea.

Ha: La proporción de pacientes positivos a infección con VIH varía entre resolver embarazo con parto eutósico vrs. cesárea.

**Tabla No. 5**

**“Relación entre RPMO al momento del parto y la tasa de infección perinatal de VIH”**

			RPMO		Total
			Si	no	
CV	positivo	Recuento	4	5	9
		% dentro de CV	18%	4%	
	negativo	Recuento	18	97	115
		% dentro de CV	82%	96%	
Total		Recuento	22	102	124
		% dentro de CV			

**RR: 3.7 (IC 95% 1 - 12.7)**

**Pruebas de ji-cuadrado**

	Valor de p
Prueba exacta de Fisher	0.052
Asociación lineal por lineal	

En esta tabla se puede observar que según valor de p no rechazamos la hipótesis nula. Por lo que se concluye en este estudio que la presencia de RPMO no fue un factor que determinara la infección en el lactante.

Ho: la proporción de pacientes con diagnóstico de VIH no varía según si las madres presentaron RPMO o no previo a la resolución del embarazo.

Ha: la proporción de pacientes con diagnóstico de VIH varía según si las madres presentaron RPMO o no previo a la resolución del embarazo.

**Tabla No. 6**

**“Uso de AZT en la madre al resolver embarazo y su relación con infección perinatal de VIH”**

			AZT intraparto		Total
			si	no	
CV	Positivo	Recuento	7	2	9
		% dentro de CV	6%	11%	
	Negativo	Recuento	98	17	115
		% dentro de CV	94%	89%	
Total		Recuento	105	19	124
		% dentro de CV			

**RR: 1.6**(IC 95% 0.35 – 7)

**Pruebas de Ji-cuadrado**

	Valor de P
Prueba exacta de Fisher	0.627
Asociación lineal por lineal	

Según el valor de P no es estadísticamente significativo el uso de AZT administrada en la madre en el momento del parto para disminuir el riesgo de infección por VIH. Sin embargo al realizar un análisis epidemiológico por riesgo relativo se observa que al no utilizar AZT en la madre se obtiene 60% más de probabilidades de contraer la infección.

**Tabla No. 7**

**“Prematurez asociada a Infección Materna de VIH”**

			Prematurez		Total
			Si	no	
CV	positivo	Recuento	2	7	9
		% dentro de CV	12%	6%	
	negativo	Recuento	14	101	115
		% dentro de CV	88%	94%	
Total		Recuento	16	108	124
		% dentro de CV			

**RR: 1.8** (IC 95%0.48- 6.8)

**Pruebas de Ji-cuadrado**

	Significación exacta (bilateral)
Prueba exacta de Fisher	0.327
Asociación lineal por lineal	

Según pruebas estadísticas realizadas no es concluyente, ni estadísticamente significativa la prematurez en recién nacidos hijos de madres con diagnóstico de VIH como complicación comparado con aquellas que no lo presentan.

**Tabla No. 8**  
**“Bajo peso asociado a infección materna de VIH”**

			Bajopeso		Total
			Si	no	
CV	positivo	Recuento	8	1	9
		% dentro de CV	12%	1%	
	negativo	Recuento	55	60	115
		% dentro de CV	88%	99%	
Total		Recuento	63	61	124
		% dentro de CV			

**RR: 1.8 (IC 95% 1.3 – 2.5)**

**Pruebas de Ji-cuadrado**

	Significación exacta (bilateral)
Prueba exacta de Fisher	0.033
Asociación lineal por lineal	

Ho: la proporción de pacientes con bajo peso nacer diagnóstico de VIH no varía según diagnóstico de VIH positivo en la madre.

Ha: la proporción de pacientes con bajo peso nacer diagnóstico de VIH varía según diagnóstico de VIH positivo en la madre.

Al hacer el análisis estadístico del peso al nacer de hijos de madres con diagnóstico de VIH concluimos que estos niños tienen 80% más probabilidades de nacer con peso bajo según riesgo relativo y se rechaza la hipótesis nula de esta tabla.

**Tabla No. 9**

**“Anemia con efecto adverso de uso de Zidovudina en monoterapia vrs Triple terapia antirretroviral”**

			Anemia		Total
			no	Si	
Profilaxis	monoterapia	Recuento	17	49	66
		% dentro de Profilaxis	31%	70%	
	triple terapia	Recuento	37	21	58
		% dentro de Profilaxis	69%	30%	
Total		Recuento	54	70	124
		% dentro de Profilaxis			

**RR: 2(IC 95% 1.4 - 2.96 )**

**Pruebas de Ji-cuadrado**

	Valor de P
Prueba exacta de Fisher Asociación lineal por lineal	0.012

Se observó que la presencia de anemia en el seguimiento de los lactantes era más frecuente en el tratamiento con profilaxis con monoterapia utilizada en el año 2008 comparado con el tratamiento actual con triple terapia.

**Tabla No. 10**

**“Trombocitopenia como efecto adverso de uso de Zidovudina en monoterapia vrs Triple terapia antirretroviral ”**

			trombocitopenia		Total
			no	si	
Profilaxis	Monoterapia	Recuento	64	2	66
		% dentro de Profilaxis	55%	22%	
	triple terapia	Recuento	51	7	58
		% dentro de Profilaxis	44%	78%	
Total		Recuento	115	9	124
		% dentro de Profilaxis			

**RR: 3.9 (IC 95% 0.86-18.4)**

**Pruebas de Ji-cuadrado**

	Valor de P
Prueba exacta de Fisher Asociación lineal por lineal	.081

La presencia de trombocitopenia no fue significativa para ninguno de los dos grupos estudiados en este estudio.

**Tabla No. 11**

**“Neutropenia como efecto adverso de uso de Triple terapia antiretroviral vrs monoterapia con Zidovudina”**

			neutropenia		Total
			no	si	
Profilaxis	Monoterapia	Recuento	63	3	66
		% dentro de Profilaxis	54%	33%	
	triple terapia	Recuento	52	6	58
		% dentro de Profilaxis	46%	67%	
Total		Recuento	115	9	124
		% dentro de Profilaxis			

**Pruebas de Ji-cuadrado**

	Valor de P
Prueba exacta de Fisher	0.302
Asociación lineal por lineal	

No se observó mayor frecuencia de inicio de neutropenia con uso de triple terapia antiretroviral respecto a monoterapia con Zidovudina. Los resultados no fueron estadísticamente significativos.

**Tabla No. 12**

**“Alteración de pruebas hepáticas como efecto adverso de uso de Triple terapia antiretroviral vrs monoterapia con Zidovudina”**

			Alt. Pruebas hepáticas		Total
			no	si	
Profilaxis	monoterapia	Recuento	60	6	66
		% dentro de Profilaxis	57%	31%	
	triple terapia	Recuento	45	13	58
		% dentro de Profilaxis	43%	69%	
Total		Recuento	105	19	124
		% dentro de Profilaxis			

**Pruebas de Ji-cuadrado**

	Valor de P
Prueba exacta de Fisher	0.048
Asociación lineal por lineal	

En los pacientes estudiados se observó un aumento de casos de alteración de pruebas hepáticas en pacientes que utilizaron triple terapia antiretroviral respecto a la monoterapia, sin embargo por la tasa de disminución de infección de VIH demostrada con triple terapia no es significativa para discontinuar el uso de la misma.

**Tabla No. 13**

**“Hiperlactatemia como efecto adverso de uso de Triple terapia antiretroviral vrs monoterapia con Zidovudina”**

			hiperlactatemia		Total
			no	si	
Profilaxis	monoterapia	Recuento	66	0	66
		% dentro de Profilaxis	55%	%	
	triple terapia	Recuento	52	6	58
		% dentro de Profilaxis	45%	100%	
Total		Recuento	118	6	124
		% dentro de Profilaxis			

Ya que la hiperlactatemia no es un efecto adverso común del uso de Zidovudina no es un criterio para su medición en estos pacientes por lo que solo se pudo recabar datos del uso de triple terapia lo que lo hace no comparable entre los dos grupos.

## VI. DISCUSION Y ANALISIS

Al finalizar este estudio se incluyeron 124 pacientes de los cuales en el grupo de monoterapia se obtuvieron 7 pacientes infectados y en el grupo que recibió triple terapia únicamente dos pacientes, al realizar métodos estadísticos en la muestra obtenida se observó una tasa de disminución del 7.2% con el uso de triple terapia antirretroviral respecto a Monoterapia con Zidovudina utilizada en el año 2008. Se estudiaron además variables que según literatura revisada eran influyentes en la transmisión vertical de VIH como la carga viral de la madre se concluyó que a mayor carga viral al momento de la resolución del embarazo mayor es la probabilidad de riesgo de infección, no se encontró relación significativa en relación a control prenatal en los dos grupos comparados, sin embargo el estudio no cuenta con una mayor muestra para que estos resultados recomienden no llevar un control estricto de control prenatal en estas pacientes, se observó menor incidencia en niños infectados en hijos de madres que fueron resueltas por CSTP tal como lo menciona la literatura, sin embargo no fue estadísticamente significativo. Con el uso de monoterapia se documentó anemia como complicación más frecuente, trombocitopenia no fue significativa en este estudio así como neutropenia. Se documentó más incidencia de alteración de pruebas hepáticas secundario al uso de triple terapia sin embargo no fue significativa en este estudio y se observó que fue transitoria mediante el uso de la terapia profiláctica, efecto que consideramos no significativo como para generar la recomendación de no utilizar la misma. Como limitación en este estudio se tuvo que en el año 2008 no contábamos con una base de datos completa se revisaron expedientes y algunos no contaban con la información completa, a pesar de ello se cuenta con datos estadísticos que indican en este estudio que la reducción anteriormente comentada apoya el uso de triple terapia antiretroviral para evitar la transmisión vertical de VIH, se recomienda a clínica de infecciosas continuar generando bases de datos que ayuden a futuros investigadores a fomentar el valor de la investigación y así impulsar programas como este que ayudan a la salud de nuestra población.

## 6.1. CONCLUSIONES

6.1.1. Se obtuvo una tasa de disminución del 7.2% con el uso de triple terapia antirretroviral respecto a Monoterapia con Zidovudina utilizada en el año 2008.

6.1.2 Se concluye por medio de la tasa de disminución de infección de VIH que utilizar triple terapia antiretroviral es más eficaz que monoterapia con Zidovudina para disminuir el riesgo de infección por VIH. Aunque no fue estadísticamente significativo probablemente por el número de pacientes incluidos en el estudio.

6.1.3. Respecto al riesgo de infección se obtuvo una razón de momios de 1.13 para monoterapia y 0.8 para triple terapia con lo cual se concluye que con el uso de la triple terapia los pacientes desarrollan un factor protector.

6.1.4. Anemia como efecto adverso fue superior en el grupo de monoterapia comparado con triple terapia. Según la muestra fue estadísticamente significativo.

6.1.5. De los efectos documentados como tóxicos atribuidos al uso de la triple terapia únicamente hepatitis fue relevante, efectos mitocondriales no pudieron compararse ya que no tienen relevancia en el uso de monoterapia.

## **6.2. RECOMENDACIONES**

8.1 Se recomienda a la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt continuar con la labor de identificar y dar seguimiento a pacientes con riesgo de adquirir infección por VIH por transmisión vertical ya que esta acción tiene y tendrá impacto en la salud pública de la sociedad guatemalteca.

8.2 Se recomienda a Clínica de Infecciosas continuar permitiendo que se hagan estudios en la misma para dar seguimiento a este tema.

8.3 Se recomienda a las autoridades de salud pública dar apoyo a la Clínica de Infecciosas para tener siempre métodos de diagnóstico disponibles para seguimiento de dichos pacientes.

8.4 Se recomienda a Clínica de Infecciosas continuar creando bases de datos de pacientes para futuras investigaciones

8.5 Se recomienda a futuros investigadores continuar con estudios que ayuden a fomentar el deseo de investigación en este tema.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Samayoa B, Anderson MR, Grazioso C, Rivera BE, Harrison M, O'Brien W, Arathon E. Experience of a pediatric HIV clinic in Guatemala City. [en línea]. RevPanam Salud Publica; 2009;
2. Kliegman, Berhman, Jenson, Stanton, "Síndrome de Inmunodeficiencia Humana", Nelson Tratado de Pediatría, Editorial Elsevier, 18 edición Barcelona España 2009, paginas 1427.1442.
3. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA y la Organización Mundial de la Salud. Situación de la epidemia de sida. [en línea]. ONUSIDA/OMS; 2006
4. Solano F, Patiño P, Rugeles M. Factores que influyen en la transmisión vertical del Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1). [en línea]. Colombia; asociación colombiana de infectología.
5. Gonzales Napoleon, Torales Andres, Gómez Demóstenes, Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida', Infectologia Clínica Pediatrica, Mc Graw Hill, Romero Gabriel 8 edición año 2010 Mexico DF pag 1324-1352
6. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretrovirai Agents in Fediatric HIV Infection. November 2012;pp I-26g.
7. World Health Organization Antiretroviral drugs lbr treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recomndations for a public health approách----2010 version.
8. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women.and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-I-Infected Women for Maternal Health andInterventions to Reduce Perinafal HIV Transmission in the United States. Jul.2012
9. Rudolph Abraham, Kamei Robert, Overby Kim, Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida" Pediatría, MARBAN, 3 edición, año 2004 España 276-289
10. 4' Plan Nacional del SIDA. Recomendaciones CEV[I{P/SEIP/AEP/ SPNS para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el virus de la innrninodeficiencia humana

11. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el seguimiento del niño expuesto al virus de la inmunodeficiencia humana y a fármacos antirretrovirales durante el embarazo y el periodo neonatal.
  
12. Nielsen-Saines K, Watts DJ, Veloso VG, Bryson YI, Joao EC, Pilotto JH, et al. phase II randomized trial of the safety and efficacy of 3 neonatal ARV regimens for prevention of intrapartum HIV-1 transmission: NICHHD HPTN 040, PACTG 1043. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, EE. UU., 5-8 marzo 2010
  
13. Mugabo P, El S, Smith J, Rabie H, Smith P, Mirochnick M, et al. Nevirapine plasma concentrations in premature infants exposed to single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. S Afr Med J.
  
14. De Ruiter A, Mercey F, Anderson I, Chakraborti F., Clayden P, Foster G, et al. British HIV Association and Children's HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008. HtrVlr J. 2008;9:452-502.
  
15. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. JAMA. 2011;306(1):70-76
  
16. Neonatal toxicity of Kaletra oral solution-LPV. \*ethanol, or propylene glycol? paper presented at: 18th CROI; February 27-March 2, 2011
  
17. Patel K, Shapiro JE, Brogly SB, Livingston EC, Stek AN, Bardeguet AD, et al. prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. J Infect Dis. 2010;201:103
  
18. Fernández Ibieta N, Ramos Amador JT, Bellón C, Iñigo JM, Conzález-Tomé MI, Guillén Martín S, Navarro Gómez M, et al. Malformaciones congénitas en una cohorte de niños no infectados. hijos de madres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. An Pediatr (Barc). 2009;70: ZS1-Oq.
  
19. Alimenti A, Forbes JC, Oberlander TF, Monev D, Grunau RE, Papsdorf M, et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. Pediatrics. 2006;118:139-5.
  
20. Williams PL, Marino M, Maiese K, Brogly S, Hughes MD, Mofenson LM. PACTG 219 C Team. Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. Pediatrics. 2010;125:e250-60.

21. Knapp Katherine; Brogly Susan. Prevalence of Congenital Anomalies in Infants With In Utero Exposure to Antiretrovirals. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Volume 31, Number 2, February 2012.
22. Fernández Ibieta M, Cano JM, Amador JT, González-Tomé MI, Martín SG, Gómez MN, et al. Exposición a antirretrovirales y crecimiento en una cohorte de niños no infectados, hijos de madre con VIH positivo. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71;:29g-30g.
23. Bunders M, Thorne C, Newell ML, European Collaborative Study. Maternal and infant factors and lymphocyte, CD4 and CD8 cell counts in children of HIV-1-infected Mothers. *AIDS*. 2005;19:1071
24. Karlston K, Wilman D, Veloso VG, Bryson Y.I, Joao EC, Pilotto JH, et al. phase I randomized trial of the safety and efficacy of 3 neonatal ARV regimens for prevention of intrapartum HIV-1 transmission: NICHHD HPTN 040, PACTG 1043 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI),
25. Mejía Carlos, Juárez Julio Protocolo de VIH, Hospital Roosevelt 2012.

X. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD	<6 meses	_____		
	6-12 meses	_____		
	12-18 meses	_____		
SEXO	M	_____		
	F	_____		
FACTORES DE RIESGO	MATERNOS			
	Control Prenatal	SI	_____	
		NO	_____	
	Via de resolución	PES	_____	
		PDS	_____	
	RPMO		_____	
	Uso ZDV intraparto	SI	_____	
		NO	_____	
	Carga viral madre	> 1,000 cp/ml	_____	
		1,000-10,000 cp/ml	_____	
		10,000-50,000 cp/ml	_____	
		50,000 a 100,000 cp/ ml	_____	
	RECIEN NACIDO			
	Prematurez	_____		
	BPN	_____		
	Ninguna	_____		
	Otra	_____		
PROFILAXIS	MONOTERAPIA			
INFECCIÓN	Carga Viral cp/ml			
	Primera			
	Menor 20000	_____		
	Mayor a 20000	_____	_____	
	Segunda			
	Menor20000	_____		
	Mayor 20000	_____		
EFECTOS ADVERSOS	HB	_____		
	PLAQUETAS	_____		
	NEUTROFILOS	_____		
	TGO	_____		
	TGP	_____		
	LACTATO	_____		

### BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD	<6 meses	_____			
	6-12 meses	_____			
	12-18 meses	_____			
SEXO	M	_____			
	F	_____			
FACTORES DE RIESGO	MATERNOS				
	Control Prenatal	SI	_____		
		NO	_____		
	Via de resolución	PES	_____		
		PDS	_____		
	RPMO		_____		
	Uso ZDV intraparto	SI	_____		
		NO	_____		
	Carga viral madre	> 1,000 cp/ml	_____		
		1,000-10,000 cp/ml	_____		
		10,000-50,000 cp/ml	_____		
		50,000 a 100,000 cp/ ml	_____		
	RECIEN NACIDO				
	Prematurez	_____			
	BPN	_____			
	Ninguna	_____			
	Otra	_____			
PROFILAXIS	TRIPLE TERAPIA				
INFECCIÓN	Carga Viral cp/ml				
	Primera				
	Menor 20000	_____	_____		
	Mayor a 20000	_____	_____		
	Segunda				
	Menor 20000	_____			
	Mayor 20000	_____			
EFECTOS ADVERSOS	HB	_____			
	PLAQUETAS	_____			
	NEUTROFILOS	_____			
	TGO	_____			
	TGP	_____			
	LACTATO	_____			

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "EFICACIA DE LA TRIPLE TERAPIA ANTIRETROVIRAL COMO PROFILAXIS DE LA TRANSMISION VERTICAL EN RECIEN NACIDOS EXPUESTOS A VIH DE ALTO RIESGO VRS MONOTERAPIA CON ZIDOVUDINA" para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.