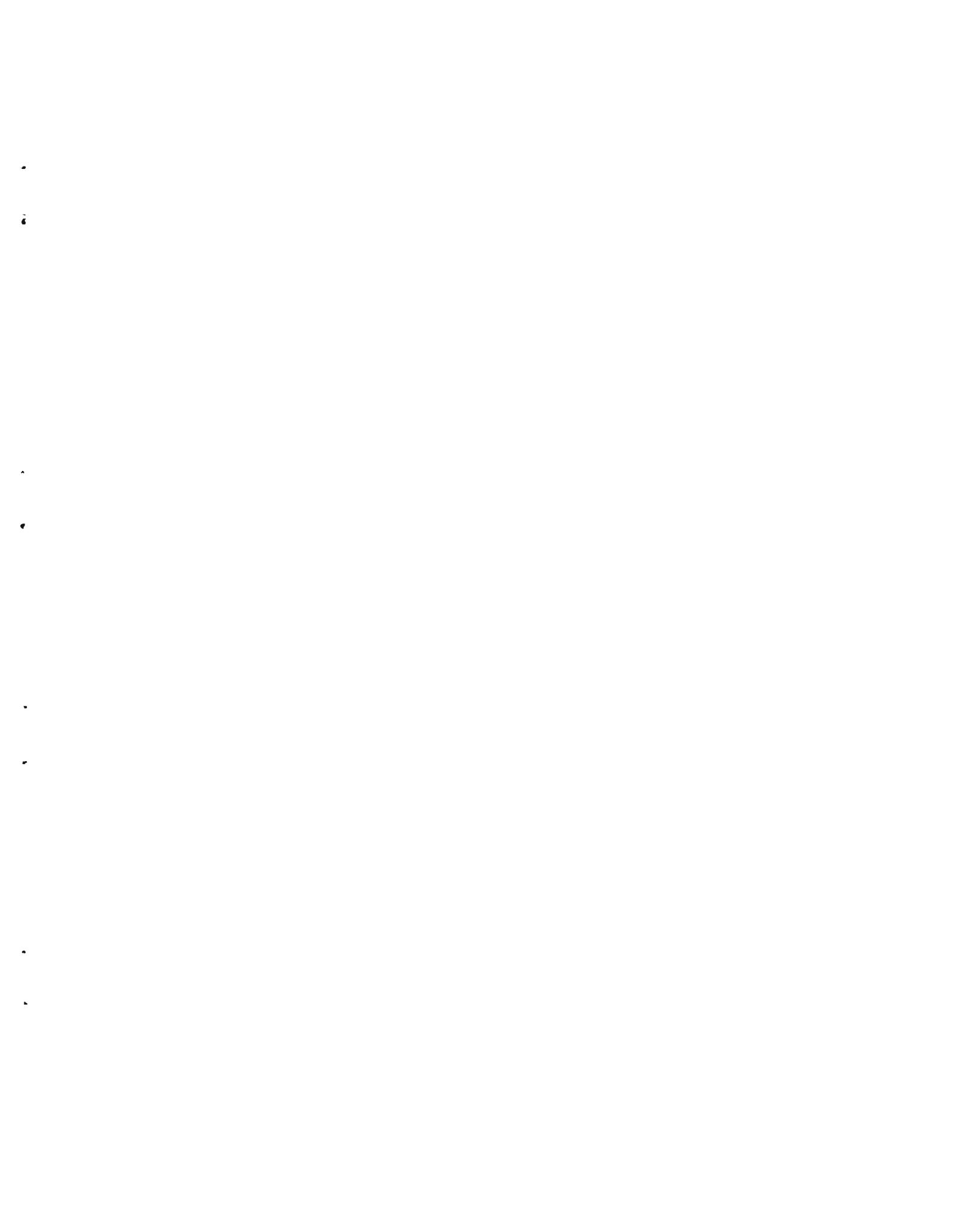


DONACION
No Reg 023705
Catalogador [Signature]
Fecha 17/2/10



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSP ESP No 25
CENTRO MEDICO NORESTE
DIRECCION DE EDUC E INV EN SALUD
AVE LINCOLN Y AVE FIDEL VELAZQUEZ
MONTERREY N L

R 2007-1901 2



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25



FACTORES ASOCIADOS A SERO-REVERSION EN
HIJOS ASINTOMATICOS DE MADRES SEROPOSITIVAS
A VIH-1

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DRA. GUADALUPE DEL ROSARIO LEMUS GARCIA

MONTERREY, NUEVO LEON

FEBRERO 2007

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 25



TESIS

“FACTORES ASOCIADOS A SERO-REVERSION EN HIJOS ASINTOMÁTICOS DE MADRES SEROPOSITIVAS A VIH-1”.

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. GUADALUPE DEL ROSARIO LEMUS GARCIA

ASESOR DE TESIS:

DRA. LUZ MARÍA SÁNCHEZ SÁNCHEZ
DR. GERARDO DEL CARMEN PALACIOS SAUCEDO

MONTERREY, N.L.

FEBRERO 2007

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 25.

Centro Medico Nacional Noreste.

División de Educación e Investigación en Salud.

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA.

Monterrey, Nuevo León.

**“FACTORES ASOCIADOS A SERO-REVERSION EN HIJOS
ASINTOMÁTICOS DE MADRES SEROPOSITIVAS A VIH-1”.**

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA
PRESENTA:**

DRA. GUADALUPE DEL ROSARIO LEMUS GARCIA.

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE POSTGRADO.

DRA LUZ MARIA SANCHEZ SANCHEZ.

DR GERARDO DEL CARMEN PALACIOS SAUCEDO.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No 25, CENTRO MEDICO NORESTE.

MONTERREY NUEVO LEON.

MONTERREY NUEVO LEON.

FEBRERO

2007.

APROBACION DE TESIS.

SERVICIO DE PEDIATRIA.



VoBo Dr. Pedro Siller Gómez.
Jefe de la División de Pediatría.



VoBo Dr. Jesús Govea Sifuentes.
Jefe del Departamento de Pediatría.

DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD.



VoBo Gerardo del Carmen Palacios Saucedo
Jefe de División de Investigación en Salud



VoBo Dr. Carlos Alberto Vázquez Martínez.
Director de Educación e Investigación en Salud



VoBo Dra Rosa María Elizondo Zapién.
Jefe de División de Educación en Salud.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra Luz Maria Sánchez Sánchez.

Neonatología Pediátrica.

Hospital regional de Especialidades No 25, Centro Médico Noreste.
Monterrey, Nuevo León.



ASESOR METODOLOGICO.

Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo

Investigador adscrito al Centro de Investigación Biomédica del Noreste.

Hospital de Especialidades No 25, Centro Médico Noreste Monterrey,
Nuevo León.

AGRADECIMIENTOS

Para mis padres José y Rita, mi hermana Alejandra que son el pilar esencial en mi vida.

La vida está hecha de esos pequeños momentos de felicidad, alegría, tristeza y nostalgia. Todos y cada uno de ellos será reflejado en mi vida.

Doy las gracias a cada persona que contribuyó para que existieran esos momentos y me hicieran crecer como ser humano y profesional.

GRACIAS.

RESUMEN ESTRUCTURADO.

Antecedentes: La transmisión materno-fetal de VIH puede ocurrir durante el embarazo, nacimiento o después del mismo, aunque la contribución relativa de cada una de estas rutas esta pobremente cuantificada. En México, la transmisión perinatal constituye la principal vía de contagio de VIH.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva se evaluaron los factores que se asocian a la se-roreversión en hijos asintomáticos de madres seropositivas a VIH-1. Se utilizó para la escala nominal entre los casos y los controles, la prueba de X^2 o la Prueba de Fisher. En las variables cuantitativas la prueba *T* de Student o la prueba *U* de Mann-Whitney. Para evaluar la magnitud de la asociación entre las variables independientes y la sero-reversión ó infección por VIH-1 se medió la Razón de Momios con intervalos de confianza al 95%. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 31 pacientes que cumplieron con los criterios especificados para el presente estudio en los que se documenta, 19 (61%) pacientes con sero-reversión y en 12 (39%) se les realizó diagnostico de VIH/SIDA. Con una carga viral materna, la mediana en el grupo sero-revertor fue de 2, 570 copias/ml de ARN VIH-1 y en el grupo no sero-revertor, la mediana fue de 66,150 copias/ml de RNA-VIH-1, ($p=0.000$) (Tabla 3).

El tratamiento antirretroviral perinatal a las madres del grupo sero-revertor se administró en 14 pacientes (74%) y dos pacientes (17%) de el

grupo no sero-revertor, ($p= 0.003$, RR 0.071 IC 95% 0.011-0.445). La profilaxis administrada al recién nacido, en el grupo sero-revertor se administró a 14 recién nacidos (74%) y en el grupo no sero-revertor a dos recién nacidos (17%), ($p= 0.000$, RR 0.037, IC 95% 0.005-0.265). En cuanto a la alimentación al seno materno en el grupo sero-revertor se alimentó al seno materno a un paciente (6%) y del grupo no sero-revertor, se alimentaron a seis pacientes (50%), ($p= 0.007$, RR 0.055 IC 95% 0.005-0.559).

La vía de nacimiento, el peso para la edad gestacional, el tipo de medicamento antirretroviral administrado no se encontró diferencia estadística significativa entre los grupos.

Conclusiones: La carga viral materna menor de 1,000 copias/ml, tratamiento o profilaxis materna, profilaxis al recién nacido y la no alimentación al seno materno se asocian a sero-reversión en los hijos de madres con VIH-1.

INDICE

INDICE	1
INTRODUCCION.....	2
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	8
MATERIAL Y METODOS.....	9
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	16
CONCLUSIONES.....	20
ANEXOS.....	21
a.Tabla 1.....	21
b.Tabla 2.....	22
c.Tabla 3.....	23
d.Figura 1.....	24
e.Figura 2.....	24
f.Anexo 1.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	26

INTRODUCCION.

“FACTORES ASOCIADOS A SERO-REVERSION EN HIJOS ASINTOMÁTICOS DE MADRES SERO-POSITIVAS A VIH-1”

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es una enfermedad relativamente nueva cuyos primeros casos fueron descritos por Gottlieb en mayo de 1981. Al informar la aparición de una forma de inmunodeficiencia celular que afectaba a varones homosexuales antes sanos, y se manifestaba por candidiasis bucal, neumonía por *Pneumocystis carinni*, sarcoma de Kaposi e infecciones virales múltiples. Pronto quedó claro que la nueva enfermedad afectaba también a otros grupos de población, cuando los primeros casos se reportaron en consumidores de drogas inyectables y al año siguiente, comenzaron a surgir informes de este tipo de inmunodeficiencias en la población infantil (1, 2). Veinte años después la epidemia global de VIH/ SIDA se estima que ha ocasionado la muerte de 21.8 millones de personas, y otros 36.1 millones viven con la infección de VIH (3).

Se informa que desde el primer caso reportado de HIV/SIDA hasta la revisión realizada y publicada en el 2004 (<http://www.unaids.org/>) se reporta a nivel mundial que el total de personas que viven con VIH/SIDA es de 39.4 millones de los cuales 2.2 millones son menores de 15 años de edad, con reporte de infección reciente 4.9 millones en total , siendo

640,000 menores de 15 años . Se estima que para el 2000, 21.8 millones de personas habían muerto por HIV/SIDA (1,3)

Entre las formas de transmisión se documentan las siguientes:

Las relaciones sexuales sin protección con una persona infectada, constituyen la principal vía de transmisión de VIH en el mundo (3).

La inyección, transfusión de sangre total contaminada o de productos de la sangre contaminados; aunque con los métodos actuales de prueba para detección de VIH en sangre y derivados el riesgo de adquirir el VIH de una unidad de sangre transfundida es de aproximadamente 1:1 000, 000 (1).

El compartir el equipo de inyección no esterilizado que se utilizó previamente por alguien infectado, es una vía de transmisión importante en países con alta prevalencia de usuarios de drogas intravenosas (1).

La transmisión materno-fetal de VIH puede ocurrir durante el embarazo, en el nacimiento o después del mismo, aunque la contribución relativa de cada una de estas rutas esta pobremente cuantificada (1,8). Se estima que el riesgo de transmisión materno- infantil de VIH en ausencia de intervención varia de 14 a 42% (1, 2, 9). Cada año se estima que 590,000 infantes adquieren la infección de virus de inmunodeficiencia humana de sus madres (5). En México, la transmisión perinatal constituye la principal vía de contagio de VIH y SIDA en menores de 15 años y representa 2.2 % del total de casos de todas las causas (6, 7). De los

casos pediátricos acumulados hasta el 30 de diciembre del 2000 dos de cada tres (68.7%) se deben a esta forma de contagio, y 93% de los casos nuevos diagnosticados durante el año 2000 fueron por transmisión perinatal (2)

El VIH se transmite periparto o intraparto en la mayoría de los casos (75-90%). Sólo una pequeña proporción de niños se infecta dentro del útero (10-25%). La transmisión por medio de la lactancia materna es importante en situaciones de bajos recursos, jugando un papel menor en países desarrollados, ya que se desaprueba la lactancia por madres infectadas con VIH (8, 10).

En cuanto al diagnóstico de infección de VIH en niños, este se establece en aquellos menores de 18 meses de edad que se sabe son hijos de mujeres infectadas por VIH y da resultado positivo en dos valoraciones distintas (excluida sangre de cordón umbilical) o en una o más de las pruebas siguientes: cultivo de VIH, PCR para VIH, Ag p24 de VIH o bien si el paciente que presenta criterios diagnósticos para casos de SIDA con base en la definición de vigilancia de 1994. Niños mayores de 18 meses de edad nacidos de una mujer infectada con VIH que sean positivos respecto a Anticuerpos anti-VIH en el inmuno-análisis enzimático (ELISA) repetido y que muestre prueba confirmatoria (inmunoelectrotransferencia [Western blot]) (1, 2,18).

Se considera exposición perinatal (categoría E) a aquellos niños que no presenten los criterios anteriores y que resulten sero-positivos por ELISA y que sean menores de 18 meses de edad al momento de la prueba; o aquellos cuyos anticuerpos se desconozcan pero hayan nacido de mujer infectada por VIH (1, 2).

La sero-reversión o sero-conversión se presenta en hijos de madre infectada con VIH en los que se ha documentado estado negativo de anticuerpos contra VIH (dos o más ELISA negativos entre los seis y 18 meses o un ELISA negativo después de los 18 meses), sin evidencia de infección y que no tenga trastornos asociados al SIDA (1,2).

En 1994 el Centro de control y prevención de la enfermedad, publicaron un sistema de clasificación para la infección por VIH en menores de 13 años. Las categorías clínicas se identifican como N: asintomático o con solo uno de los trastornos listados en la categoría A.

Categoría A: sintomatología leve, son aquellos niños con dos o mas de los siguientes trastornos: linfadenopatía (> 0.5 cm en más de dos sitios o en uno pero de forma bilateral), hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis, parotiditis, infección de vías respiratorias altas, sinusitis, otitis media, persistentes o recurrentes.

Categoría B: sintomatología moderada, niños con manifestaciones clínicas diferentes de las de la categoría A o C y que se atribuyen a la infección por VIH: anemia <8gr/ 100ml, neutropenia <1000cel/ml, trombocitopenia < 100,000 cel/ μ , persistiendo por 30 días o más,

candidiasis bucofaringea, miocardiopatía, infección por CMV antes del mes de vida, diarrea recurrente o crónica, hepatitis, estomatitis herpética recurrente, leiomiocarcinoma, neumonía intersticial linfocítica, neuropatía, nocardiosis, fiebre persistente por más de un mes, toxoplasmosis antes del mes de edad, varicela diseminada.

Categoría C: sintomatología grave, infecciones bacterianas múltiples o recurrentes, candidiasis esofágica, bronquial, traqueal o pulmonar, coccidioidomicosis diseminada, criptococosis extrapulmonar, criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea persistente por más de un mes, enfermedad por CMV con inicio de sintomatología después del mes de edad, encefalopatía en ausencia de enfermedad concurrente distinta a VIH, úlceras mucocutáneas por herpes simple por más de un mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis, histoplasmosis diseminada, sarcoma de Kaposi, linfoma primario cerebral, linfoma de Burkitt o inmunoblástico o de células largas de células B o con fenotipo inmunológico desconocido, infección por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada o extrapulmonar, infección por micobacterias distintas o de especie no identificada, diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, leucoencefalopatía multifocal progresiva, septicemia por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente, toxoplasmosis encefálica y síndrome de desgaste en ausencia de enfermedades intercurrentes. En tanto que la categoría inmunológica también revisada por el CDC define el grado de supresión tomando en cuenta la edad al diagnóstico y el recuento total de células CD4+ valorando el grado de supresión en moderada, severa y grave. ^(1,2)

La epidemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida es el problema de salud pública más complejo en la actualidad, y su impacto se refleja en la vida social y económica del mundo. La importancia de esta enfermedad radica en su auténtica explosión epidémica y la alta mortalidad que conlleva. La transmisión materno-infantil es la principal fuente de infección por el VIH en los niños menores de 15 años.

Los efectos de la epidemia entre los niños pequeños son graves y de largo alcance. El SIDA amenaza con retrasar años de progreso constante en la supervivencia de los niños y ya ha duplicado la mortalidad infantil en los países más afectados.

El por qué unos hijos de madres sero-positivas al VIH o enfermas de SIDA sufren la transmisión materno-fetal del VIH y otros no, es una cuestión difícil de contestar pero existe una serie de factores que pueden influir, favoreciendo o protegiendo a los hijos de estas mujeres. El conocimiento de estos factores, así como el momento en que se produce la transmisión, no solo tiene un interés científico, sino práctico, pues si se sabe el momento en que fundamentalmente se produce la transmisión y los factores implicados en ella, se podrá diseñar una serie de acciones que permitan evitar la infección en el niño (17, 18).

OBJETIVO GENERAL.

- ◇ Evaluar que factores se asocian a la sero-reversión en hijos asintomático de madres sero-positivas a VIH-1.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- ◇ Evaluar si la carga viral materna indetectable se asocia a la sero-reversión en hijos asintomático de madres con HIV-1.
- ◇ Evaluar si la administración de profilaxis durante el embarazo, parto o al recién nacido se asocia a la sero-reversión en hijos asintomático de madres con HIV-1.
- ◇ Evaluar si el nacimiento del producto a través de la vía abdominal se asocia a la sero-reversión en hijos asintomático de madres con HIV-1.
- ◇ Evaluar si la ausencia de alimentación al seno materno se asocia a la serorreversion en hijos asintomático de madres con HIV-1.
- ◇ Evaluar si el peso adecuado para la edad gestacional se asocia a la sero-reversión en hijos asintomático de madres con HIV-1.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño del estudio: casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva. El presente estudio se llevó a cabo en el Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades, UMAE 25 de Monterrey, Nuevo León. Se incluyeron todos los niños asintomáticos hijos de madres sero-positivas a VIH-1 que acudieron a la consulta externa de infectopediatría, del periodo enero 2003 a octubre 2006. Los criterios de inclusión fueron: 1. Hijos de madres sero-positivas a VIH-1 2. ELISA y WB positivos. 3.- Edad menor a 18 meses. 4. Asintomático para síntomas relacionados a VIH en la primera evaluación antes de los 18 meses de edad. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1. Hijos de madres sero-positivas a VIH -1 que en la primer consulta u hospitalización se encontraban dentro de la categoría clínica A, B o C. Como criterios de eliminación: 1. Hijos de madres sero-positivas a VIH-1 que no hubieran completado los 18 meses de seguimiento antes de poder determinar el estado de sero-revertor o no sero-revertor. 2. Aquellos que fallecieron por causas diferentes a VIH-1 sin haberse documentado sero-reversión antes de los 18 meses de edad.

Se consideró sero-revertor al documentar dos o más ELISA negativos entre los 6 y 18 meses o dos ELISA negativos después de los 18 meses y sin otro trastorno o enfermedad relacionada a SIDA. El diagnóstico de infección en niños se documentó con la persistencia de anticuerpos anti-

HIV-1 después de los 18 meses de edad, un cultivo positivo VIH-1, dos pruebas de PCR cuantitativas (carga viral) positivas o por la presencia de signos y síntomas de SIDA antes de los 18 meses de edad.

Se tomaron en cuenta variables como el tratamiento antirretroviral materno considerado como el haber recibido antirretrovirales durante el embarazo con fines terapéuticos o profilácticos. Se cuantificó el tipo y número de antirretrovirales, la dosificación, el momento de inicio y el tiempo de administración de los mismos. Al igual que la profilaxis antirretroviral al recién nacido hijo de madre sero-positiva a VIH-1, se cuantificó el tipo y número de antirretrovirales, la dosificación, el momento de inicio y el tiempo de administración de los mismos al recién nacido. En la vía de nacimiento se definió como cesarea al procedimiento quirúrgico por medio del cual se produce el nacimiento transabdominal del feto. Y al parto vaginal como el parto eutócico que acaba con la expulsión espontánea del feto y sus anejos por los genitales de la mujer, entre las 37 y 42 semanas de gestación, sin otras alteraciones posteriores. La alimentación al seno materno es la alimentación de los bebés con leche materna para satisfacer sus requerimientos nutricionales, documentándose tiempo de administración. La carga viral en la madre que se refiere a la cantidad del ARN del VIH-1 que está en la sangre. La cual se expresa en el número absoluto de copias de RNA/ml en plasma o en \log_{10} (Amplicor-Monitor Roche diagnostic versión 1.5).

Mediante un formato especial (anexo 1) se llevó a cabo la recolección de los datos durante el periodo noviembre 2006 a enero 2007 con los siguientes criterios, ficha de identificación (nombre, sexo, edad), somatometría, antecedentes maternos (fecha de diagnóstico, carga viral, tratamiento materno), antecedentes perinatales (número de gestación, complicaciones, vía de nacimiento, peso al nacer), tratamiento en el niño (nombre de medicamento y tiempo de administración), alimentación al seno materno y datos de laboratorio (ELISA, Western blot, CD4, CD8, carga viral, citomegalovirus, hepatitis B Y C), datos obtenidos del expediente clínico.

Al finalizar el periodo de recolección de la información se elaboró una base de datos en formato SPSS versión 14.0 y finalmente se analizaron mediante pruebas estadísticas comparando variables en escala nominal entre los casos y los controles se utilizó la prueba de X^2 o la Prueba de la probabilidad exacta de Fisher. En el caso de variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney Para evaluar la magnitud de la asociación entre las variables independientes y la sero-reversión ó infección por VIH-1 se midió la Razón de Momios con sus intervalos de confianza al 95%. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$ (20).

RESULTADOS.

Se revisaron 31 expedientes de pacientes asintomáticos, hijos de madres sero-positivas a VIH- 1, que ingresaron a la consulta externa de infectología pediátrica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades, UMAE 25 entre enero del 2004 y noviembre del 2005. El seguimiento retrospectivo de estos pacientes hasta su determinación como sero-revertores o no sero-revertores abarco hasta noviembre del 2006. Los 31 expedientes revisados llenaron los criterios de inclusión, 16 pacientes fueron del sexo femenino (52%) y 15 del masculino (48%), con una mediana de edad de 7.3 con límites 3 semanas y 2 años.

Los 31 pacientes se clasificaron en dos grupos de acuerdo a su estado final: sero-revertor o no sero-revertor a los 18 meses de edad. En 19 pacientes (61%) se documentó sero-reversión y a 12 pacientes (39%) se les realizó el diagnóstico de VIH/SIDA. De cada paciente se evaluó la carga viral materna, tratamiento o profilaxis materno, vía de nacimiento, edad gestacional, peso para la edad gestacional, profilaxis al recién nacido y alimentación al seno materno, (Tabla 1 y 2).

La carga viral materna estuvo disponible en los 31 pacientes, con una mediana de 2,570 (400-61,000) copias/ml de ARN VIH-1 en el grupo de sero-revertores, y una mediana de 66,150 (5,680-433,000) copias/ml de RNA-VIH-1 en el grupo de no sero-revertores ($p=0.000$), (Tabla 3). En el grupo de sero-revertores se encontró que nueve de las madres tenían

una carga viral menor de 400 copias/ml, en cambio en los no sero-revertores ninguna madre cuenta con cargas virales menores de 400 copias/ml.

En el grupo de sero-revertores la mediana del \log_{10} de la carga viral materna fue de 3.4 (2.6-4.7) y en el de grupo de no sero-revertores la mediana fue de 4.8 (3.7-5.6), ($p= 0.000$), (Tabla 3).

Se hicieron 5 grupos de acuerdo al número de copias de ARN viral de VIH-1 reportadas en la madre: Grupo 1: <1,000 copias/ml, grupo 2: 1,001-10,000, grupo 3: 10,001-50,000, grupo 4: 50,001-100,000, grupo 5: >100,000.

Grupo 1: nueve pacientes del grupo sero-revertor (47%) y 0 pacientes del grupo no sero-revertor, ($p= 0.005$, RR no valorable).

Grupo 2: cuatro pacientes del grupo sero-revertor (21%) y uno del grupo no sero-revertor (8%), ($p= 0.35$, Riesgo Relativo RR=2.9, Intervalo de confianza IC95% 0.28-30).

Grupo 3: tres pacientes del grupo sero-revertor (16%) y tres pacientes del grupo no sero-revertor (25%), ($p= 0.53$, RR= 0.56, IC 95%0.093-3.391).

Grupo 4: tres pacientes del grupo de sero-revertor (16%) y tres pacientes del grupo no sero-revertor (25%), ($p= 0.53$, RR=0.56, IC 95%0.093-3.391).

Grupo 5: del grupo no sero-revertor cinco pacientes (42%) y del grupo sero-revertor no se incluyo ningún paciente a este grupo ($p=0.00$,

RR no valorable), (Tabla 3, figura 1). Todos los pacientes cuyas madres tuvieron < 1,000 copias/ml ARN viral de VIH-1 sero-revertieron en cambio aquellos pacientes cuyas madres tuvieron >100,000 copias/ml ARN viral de VIH-1, no se encontró sero-reversión, en valores intermedios de carga viral, no se encontró diferencias significativas para el estado final de sero-revertor o no sero-revertor

Durante la etapa gestacional se administró tratamiento o profilaxis antirretroviral a las madres sero-positivas a VIH-1 en 14/19 (74%) del grupo sero-revertor y 2/12 (17%) del grupo no sero-revertor ($p= 0.003$, RR=0.071, IC 95% 0.011-0.445), (Tabla 3, figura 2). No se encontró diferencia significativa en el tipo de antirretroviral administrado ($p= 0.17$) (Zidovudina, zidovudina/lamivudina y zidovudina/lamivudina/nelfinavir), (Tabla 1-3). Cabe mencionar que 10/12 (83%) madres de los pacientes del grupo no sero-revertor no recibieron tratamiento o profilaxis materna ya que se desconocía el estado de portadora de VIH-1 antes del parto.

Recibieron profilaxis 14/19 (74%) recién nacidos del grupo sero-revertor, y 2/17 (17%) del grupo no sero-revertor ($p= 0.000$, RR 0.037, IC 95% 0.005-0.265), (Tabla 3 figura 2). No hubo diferencia significativa entre el medicamento administrado como profilaxis con una ($p= 0.17$), (zidovudina ó zidovudina/lamivudina), (Tabla 1-3)

No hubo diferencia significativa en la vía de nacimiento (vaginal o abdominal). La vía abdominal en el grupo sero-revertor fue de 14/19

pacientes (74%), y en el grupo no sero-revertor 8/12 pacientes (67%) ($p=0.48$), (Tabla 3).

No hubo diferencia significativa entre la edad gestacional y el peso para la edad gestacional. Para el grupo sero-revertor la mediana de la edad gestacional fue de 39 semanas, y en el grupo no sero-revertor fue de 40 semanas ($p=0.51$); el peso en los 31 pacientes fue adecuado para la edad gestacional, sin encontrarse diferencia entre los dos grupos, (Tabla 3).

La mayoría del grupo sero-revertor no recibió seno materno (18/19, 94%); en cambio el 50% (6/12) de los pacientes no sero-revertores no recibió alimentación al seno materno ($p=0.007$, RR= 0.055 IC 95% 0.005-0.559) (Tabla 3).

DISCUSION.

Aunque existe una creciente evidencia de la transmisión de VIH-1 in útero, intraparto y posparto, la contribución relativa de cada uno de los factores asociados con varias rutas de transmisión aún no esta bien definida (10). Sin embargo, existen evidencias clínicas y de laboratorio que soportan los posibles mecanismos de infección en la transmisión vertical de VIH-1, incluyendo el estado de enfermedad materna y la carga viral, exposición a fluidos maternos infectados durante la gestación o el nacimiento y la alimentación al seno materno (11-14).

En el presente estudio se incluyó a hijos de madres sero-positivas a VIH-1 en una cohorte para evaluar la asociación entre factores como la carga viral materna indetectable, la administración de tratamiento o profilaxis a la madre durante el embarazo o el parto, o al recién nacido, el nacimiento por vía abdominal, el peso adecuado para la edad gestacional y la ausencia de alimentación al seno materno, con el estado de sero-reversión o no sero-reversión a los 18 meses de edad. Durante el seguimiento, en el 38.7% de los pacientes no hubo sero-reversión estableciéndose el diagnóstico de infección por VIH.

En este estudio se encontró que aquellos pacientes con cargas virales maternas bajas <1, 000 copias/ml durante la etapa de gestación tienen una mayor probabilidad de sero-reversión durante los primeros 18 meses de vida. Por el contrario, aquellos con cargas virales maternas más

de 100,000 copias/ml tienen una mayor probabilidad de ser no sero-revertores. Coll, y col. (12), evaluaron la contribución relativa del número de copias de ARN viral de VIH-1 de la madre en 552 pacientes encontrando un incremento geométrico de la correlación de los niveles de ARN VIH-1 y la transmisión perinatal. En ese mismo estudio se evaluó la carga viral materna durante la gestación o al momento de realizarse el diagnóstico de infección por VIH-1, encontrando una mayor asociación de cargas virales indetectables en la madre con sero-reversión en sus hijos, tal como fue encontrado en el presente estudio.

El tratamiento o profilaxis a la madre seropositiva a VIH-1, y la profilaxis del recién nacido contribuyó a la sero-reversión, encontrando diferencia significativa entre el grupo sero-revertor que recibió tratamiento o profilaxis materna, con respecto del grupo no sero-revertor. Diversos trabajos acerca del tratamiento materno y a los recién nacidos han demostrado una reducción de la transmisión perinatal de VIH, el primero de ellos realizado en Estados Unidos, (PACTG 076) y otros, como el realizado en África (PETRA) (5,9,10). En los resultados observados en el presente estudio se encontró un incremento en la sero-reversión de aquellos pacientes que recibieron tratamiento o profilaxis, a la madre y al recién nacido, con respecto a aquellos pacientes sin tratamiento o profilaxis materna y al recién nacido que no sero-revertieron. Sin embargo se debe mencionar que un 83% de estos pacientes no recibieron tratamiento o profilaxis materna, ya que se desconocía la condición de portadora de VIH en las madres.

Al analizar la vía de nacimiento no se encontró diferencia significativa entre el nacimiento vaginal o abdominal en ambos grupos. Un meta-análisis de 11 estudios prospectivos, realizados en Europa y Estados Unidos (8), se observó una reducción de 20% en el riesgo de transmisión vertical después de la operación cesarea, y se encontró que un trabajo de parto prolongado o la ruptura de membranas prolongada son factores de riesgo en la transmisión vertical de VIH-1(8, 16). Los datos antes mencionados, como tiempo de trabajo de parto y duración de ruptura de membranas amnióticas antes del nacimiento, no se pudieron recabar ya que no se contó con los expedientes obstétricos de las madres de todos los pacientes. No obstante, estudios más recientes han demostrado que en mujeres con bajo riesgo de transmisión, como aquellas asintomáticas, sin inmunosupresión y con cargas virales bajas, se puede obviar la indicación de cesarea sin incrementar el riesgo de transmisión, (19) por lo que actualmente la operación cesarea debe ser reservada para aquellas mujeres con factores de riesgo para transmisión como los encontrados en el presente estudio.

La alimentación al seno materno se considera como un factor de riesgo adicional en la transmisión vertical de VIH-1. En el presente estudio la mayoría de los pacientes que sero-revertieron no fueron alimentados al seno materno; en cambio, las mayoría de los del grupo no sero-revertor si lo fue, por lo que la no alimentación al seno materno se comportó como un factor protector para la transmisión vertical del VIH-1. En estudios

observacionales realizados en Sudáfrica, Brasil y Europa, ^(5,8,10) se ha estimado que el riesgo adicional de transmisión de VIH-1 en pacientes que reciben alimentación al seno materno es entre 7 y 22%.

Los resultados del presente estudio demuestran que una carga viral materna menor de 1000 copias/ml, la administración de tratamiento o profilaxis antirretroviral a la madre y al recién nacido, así como la no exposición a alimentación al seno materno, son factores asociados con una mayor probabilidad de sero-reversión. Estos resultados también parecen confirmar la conducta actual de reservar la operación cesarea sólo para aquellas mujeres con un mayor riesgo de transmisión y no para todas las mujeres en parto, puesto que la vía de nacimiento no se asocio con una mayor probabilidad de sero-reversión. El conocimiento de los factores que contribuyen a la transmisión vertical del VIH-1 no solo tiene un interés científico sino práctico, ya que su conocimiento puede ser útil para diseñar acciones que permitan evitar la infección en el recién nacido hijo de madre sero-positiva a VIH-1.

CONCLUSIONES.

1.-La carga viral materna menor de 1000 se asocia a sero-reversión en los primeros 18 meses de vida en hijos de madres sero-positivas a VIH-1.

2.- El tratamiento o profilaxis materna y la profilaxis al recién nacido son factores que contribuyen a la sero-reversión

4.-La ausencia de alimentación al seno materno es un factor protector para la sero-reversión

3.- La vía de nacimiento no parece estar relacionada con un mayor riesgo de transmisión vertical del VIH-1.

4.- La edad gestacional no parece estar relacionada con un mayor riesgo de transmisión vertical del VIH-1.

ANEXOS.

Tabla 1. Características generales de 19 niños, hijos de madres sero-positivas a VIH-1, que sero-revertieron.

Pacientes	Edad en semanas de primer consulta	Sexo	*CV (No. Copias/ml)	**CV (Log.10)	Tratamiento Materno	Inicio de tratamiento	Vía de nacimiento	Edad gestación en semanas	Peso en grs	Percentil	Tratamiento al recién nacido	Alimentación al seno materno
1	3	M	26200	4.4	AZT	Periparto	Cesárea	38	3400	75	AZT	NO
2	4	F	400	2.6	NO	NO	Vaginal	40	3250	50	AZT	NO
3	2	F	400	2.6	AZT	Periparto.	Cesárea	38	3100	50	AZT	NO
4	4	M	400	2.6	AZT + 3TC	2do trimestre	Vaginal	34	2300	50	AZT	NO
5	3	F	52300	4.7	AZT +3TC + Nelfinavir	3er trimestre	Cesárea	40	2700	10	AZT	NO
6	2	M	400	2.6	NO	NO	Vaginal	40	3125	50	NO	NO
7	3	M	400	2.6	AZT+ 3TC	1er trimestre	Vaginal	40	3200	50	AZT	NO
8	5	F	61200	4.8	AZT +3TC + Nelfinavir	2do trimestre	Cesárea	40	3400	50	AZT	NO
9	6	F	400	2.6	AZT +3TC + Nelfinavir	2do trimestre	Vaginal	40	3600	50	AZT	NO
10	9	F	400	2.6	AZT	Periparto	Cesárea	38	2950	25	AZT	NO
11	3	F	25100	4.3	AZT + 3TC	2do trimestre	Cesárea	32	1700	50	NO	NO
12	7	F	3810	3.6	NO	NO	Cesárea	36	2260	10	AZT	NO
13	5	F	400	2.6	AZT	Peripato	Cesárea	38	3100	50	AZT	NO
14	3	M	400	2.6	AZT + 3TC	2do trimestre	Cesárea	39	2950	25	AZT	NO
15	4	F	3670	3.6	AZT	Periparto	Cesárea	38	3800	90	AZT + 3TC	NO
16	4	F	32000	4.5	NO	NO	Cesárea	40	2920	25	AZT	NO
17	102	F	2570	3.4	AZT	3er trimestre	Cesárea	39	3200	50	AZT	NO
18	2	M	50300	4.7	NO	NO	Cesárea	40	2990	50	AZT	SI
19	5	M	3870	3.6	AZT + 3TC	2do trimestre	Vaginal	38	3460	50	AZT + 3TC	NO

Fuente expedientes clínicos.

*Carga Viral materna número de copias RNA viral **Carga viral, logaritmo₁₀ materno

AZT Zidovudina 3TC Lamivudina

Tabla 2. Características generales de 12 niños, hijos de madres sero-positivas a VIH-1 a los que se diagnosticó VIH/SIDA

Paciente	Edad en semanas de primer consulta'	Sexo	*CV (No. Copias/ml)	**CV (Log.10)	Tratamiento Materno	Inicio de tratamiento	Vía de nacimiento	Edad gestación en semanas	Peso en gramos	Percentil	Tratamiento al recién nacido	Alimentación al seno materno	Edad de inicio de síntomas en meses.	Categoría clínica.
1	4	F	218000	5.3	NO	---	Cesárea	40	3000	50	NO	SI	4	B
2	1	M	352000	5.6	NO	---	Vaginal	34	1900	10	AZT	SI	4	C
3	2	M	41200	4.6	NO	---	Vaginal	38	2800	25	NO	SI	3	B
4	4	F	52300	4.7	NO	---	Cesárea	40	3500	50	NO	SI	12	A
5	3	F	433000	5.6	NO	---	Cesárea	40	3200	50	NO	SI	7	C
6	4	M	43000	4.6	NO	---	Vaginal	40	3000	50	NO	NO	12	A
7	6	F	54000	4.7	NO	---	Cesárea	36	2940	50	NO	NO	13	B
8	4	M	36000	4.5	AZT	Periparto	Cesárea	32	1500	10	NO	NO	6	A
9	4	M	5680	3.7	NO	---	Vaginal	40	4000	90	NO	SI	8	A
10	3	M	213000	5.3	NO	---	Cesárea	40	2900	50	NO	SI	7	B
11	4	M	78300	4.9	AZT	Periparto.	Cesárea	40	3000	50	AZT	NO	9	B
12	5	M	21300	5.3	NO	---	Cesárea	40	3800	75	NO	SI	16	A

Fuente expedientes clínicos.

*Carga Viral materna número de copias RNA viral **Carga viral materna, logaritmo₁₀
AZT Zidovudina

Tabla 3. Correlación de carga viral, tratamiento materno y al recién nacido, alimentación al seno materno, vía de nacimiento, edad gestacional y peso de pacientes hijos de madres sero-positivas a VIH-1, con sero-reversión y diagnóstico de VIH/SIDA

	Sero-revertor	Paciente con VIH/SIDA	P	RR (95%)
CV (No. Copias /ml)	2570 (400-61000)**	66150 (5680-433000)	0.000	0.000
-<1000	9/19	0/12	0.005	0.000
-1001-10,000	4/19	1/12	0.35	2.9(0.286-30)
-10,001-50,000	3/19	4/12	0.26	0.375 (0.067-2.095)
-50,001-100,000	3/19	7/12	0.01	0.133 (0.024-0.721)
->100,0000	0/19	5/12	0.002	0.000
CV (Log₁₀)	3.4 (2.6-4.8)	4.8 (3.7-5.6)	0.000	0.000
Tratamiento materno	14/19 (74%)	2/12 (17%)	0.003	0.071 (0.011-0.445)
-AZT	6	2		
-AZT+ 3TC	3	0	0.17	
-AZT+ 3TC Nelfinavir.	5	0		
Profilaxis del recién nacido	16/19 (84%)	2/12 (17%)	0.000	0.037 (0.005-0.265)
-AZT	14	0	0.78	
-AZT+3TC	2	2		
Alimentación al seno materno	1/19 (6%)	6/12 (50%)	0.007	0.055 (0.005-0.559)
Vía de nacimiento				
-Cesárea	14/19 (74%)	8/12 (67%)	0.48	1.4 (0.289-6.768)
-Vaginal	5/19 (26%)	4/12 (33%)		
Edad gestacional en semanas	39 (32-40)**	40 (32-40)	0.51	_____
Peso+	19/19 (100%)	12/12 (100%)	0.92	_____
Edad en meses de inicio síntomas.	_____	7.5 (3-16)**	_____	_____
Categoría clínica.				
A	_____	5/12 (42%)	_____	_____
B	_____	5/12 (42%)	_____	_____
C	_____	2/12 (16%)	_____	_____

* p prueba estadística U Mann-Whitney significativa p<0.05 RR razón de momios con IC 95%.

**Medianas valor de referencia mínimo y máximo

CV Carga Viral número de copias RNA viral, CV logaritmo₁₀

Peso adecuado para la edad gestacional

AZT zidovudina 3TC lamivudina

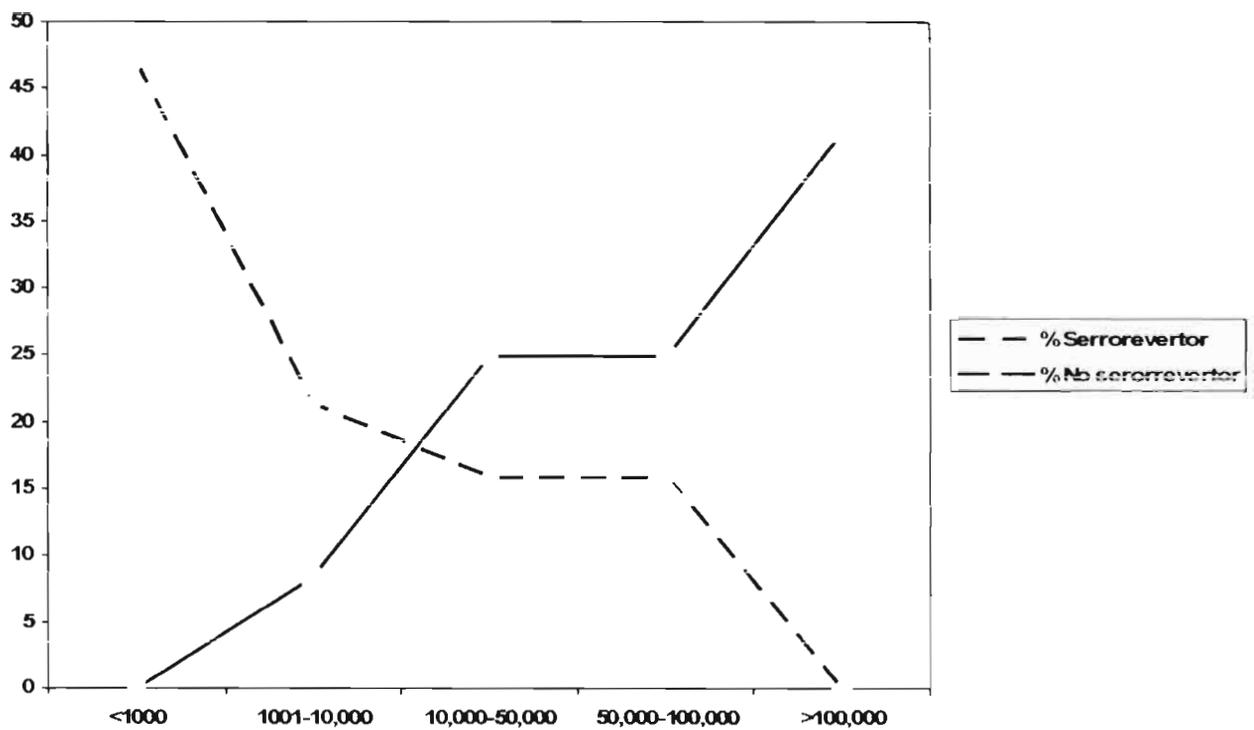


Figura 1. Carga viral número de copias de RNA de VIH-1, de madres sero-positivas a VIH, de pacientes sero-revertores y con VIH/SIDA.

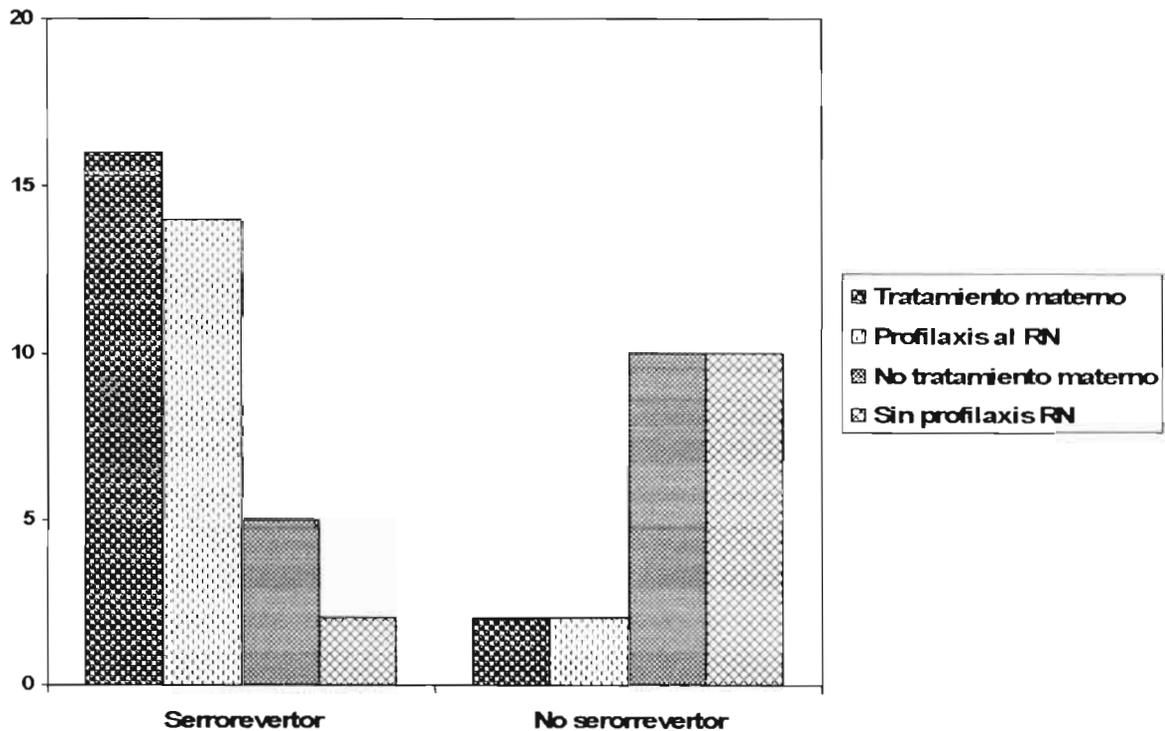


Figura 2. Tratamiento perinatal de madres con VIH-1/SIDA y profilaxis durante la etapa de recién nacido del grupo de pacientes hijos de madres con VIH-1, que sero-revertieron o se diagnosticaron con VIH/SIDA

Anexo 1:

EXPOSICION PERINATAL A VIH

FECHA: _____
 NOMBRE: _____
 AFILIACION: _____
 FECHA DE NACIMIENTO: _____
 ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES _____
 Madre HIV diagnostico: _____ Tratamiento: SI _____ NO _____
 Inicio de administración de tratamiento Trimestre 1er 2do 3er periparto

Carga Viral (fecha y resultado) _____
 Gesta _____ Para _____ Abortos _____ Cesáreas _____
 Padre HIV diagnostico _____ Tratamiento: _____
 Hermanos: _____

PERINATALES: _____ No de gesta _____
 Complicaciones _____
 Tratamiento _____ en la madre _____
 Tipo de parto: _____ Semanas de gestación _____
 APGAR _____
 Peso al nacer _____ Talla _____ Perimetro cefálico _____
 Periodo neonatal _____
 Tratamiento en el niño: SI _____ NO _____
 Medicamento: _____ Dosis: _____ tiempo de administración _____
 Seno materno: _____
 Exploración física inicial: Peso _____ Talla _____ PC _____

Fecha						
Edad						
Peso						
ELISA						
Western blot						
CD4						
CD8						
CARGA VIRAL						
CITOMEGALOVIRUS						
Hep. B						
Hep. C						

BIBLIOGRAFIA.

- 1.
2. González S. N, Torales T.A, Gómez B. D. Infectología clínica pediátrica. McGraw-Hill, 2004. Séptima edición:623-671
3. Morison L. The global epidemiology of HIV/AIDS, Br Med Bull.2001;(58):7-18.
4. Wyngaarden J, Smith L, Bennett C. Tratado de Medicina Interna. McGraw-Hill, 2005: 2217-2229.
5. De Cock K, Fowler M, Glenn M, Mercier E, De Vicenzi I. Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission in Resource- Poor Countries: Translating Research Into Policy and Practice. JAMA. 2000;283(9): 1175-1182.
6. Dirección General de Epidemiología (DGE). Registro Nacional de Casos de SIDA. Secretaría de salud. Datos del 2005.
7. Consejo Nacional para la Prevención y Control del SIDA CONASIDA 2005-2006 DIARIO OFICIAL - VIERNES 12 DE NOVIEMBRE DE 2004
www.salud.gob.mx/conasida
8. Newell M. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. AIDS. 1998;12(8):831-837.
9. Kourtis A, Bulterys M, Nesheim S, Steven R, Francis K. Undesrstaing the Timing of HIV Transmisión From Mother to Infant, JAMA. 2001; 285 (6):709-712.
10. Boyer P, Dillon M, Navaie M, Deveikis A, Keller M. Factors Predictive of Maternal-Fetal Transmisión of HIV-1: Preliminary Análisis of Zidovudine Given During Pregnancy and/ or Delivery. JAMA. 1994; 271(24):1925-1930.

11. García P, Cáliz L, Pitt J, Minkoff H, Quinn T. Maternal Levels of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA and the Risk of Perinatal Transmission. *N Engl J Med.* 1999; 341 (6): 394-402.
12. Coll O, Hernandez M, Boucher C, Fortuny C, De Tejada B. Vertical HIV-1 Transmission Correlates with a High Maternal Viral Load at Delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;14 (1): 26-30.
13. Brant C, Sison A, Rakusan T, Kaufman T, Saxena E. HIV DNA Blood Levels in Vertically Infected Pediatric Patients : Variations with Age, Association with Disease Progression, and Comparison with Blood Levels in Infected Mothers. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996;13 (3): 254-261
14. Mellors J, Muñoz A, Giorgi J, Margolick J, Tassoni C. Plasma Viral Load and CD4 Lymphocytes as Prognostic Markers of HIV-1 Infection. *Ann Intern Med.* 1997; 126 (12): 946-954.
15. Tovo P, De Martino M, Gabiano C, Galli L, Capello N. Mode of Delivery and Gestational Age Influence Perinatal HIV-1 Transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 11(1):88-94
16. Landesman S, Kalish L, Burns D, Minkoff H, Fox H. Obstetrical Factors and the Transmission of HUMAN Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Chile. *N Engl J Med.* 1996; 334 (25): 1617-1623.
17. Newell M, Dabis F, Tolley K, Whyne D. Cost effectiveness and cost-benefit the prevention of mother-to-child transmission of HIV in developing countries. *AIDS.* 1998; 12(13): 1571-1580.
18. González I, Díaz M, Pérez A. La transmisión materno infantil del VIH/SIDA en Cuba. *Rev Cubana Med Trop.* 2000; 52 (3):78-84.

19. Metodología de la Investigación. Declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964.

20. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. McGraw-Hill. Tercera Edición. 2003

