



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA**

Tesina previa a la obtención del título de Médico General con el tema:

**“PREVALENCIA DE VIH EN RECIEN NACIDOS DE
MADRES ADOLESCENTES EN EL HOSPITAL GINECO
– OBSTETRICO ISIDRO AYORA (*HGOIA*) DE LA
CIUDAD DE QUITO, EN EL PERIODO COMPRENDIDO
DEL 1 DE SEPTIEMBRE DEL 2010 AL 30 DE JUNIO
DEL 2011”**

AUTOR

Carlos Miguel Cárdenas Fierro

TUTORES

Dr. Ángel Mayacela A.

MsC. Mary Alvear H.

PRESIDENTE DE TRIBUNAL

Dr. Fabián Arias

RIOBAMBA - ECUADOR

2011

DERECHO DE AUTORIA

Yo, Carlos Miguel Cárdenas Fierro soy responsable de todo el contenido de este trabajo investigativo por lo que asumo los derechos de autoría.

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño...a ti DIOS, que me diste la oportunidad de vivir y de regalarme una familia maravillosa. Con mucho cariño gracias papá y mamá por creer en mí siempre y apoyar mis decisiones, a mis hermanos Marco, Richard y Stefany. Para mi esposa Nilda Margoth, a ti querida mía especialmente por tu paciencia y comprensión en mis momentos de incertidumbre. Para mi hija Camila que con su nacimiento motivó y dio el último empujón para la culminación de este trabajo.

A todos ustedes...muchas gracias de corazón.

... Carlos Miguel

INDICE GENERAL

LISTA DE CUADROS	i
LISTA DE GRAFICOS	ii
RESUMEN	iii
SUMMARY	iv
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO 1	3
1. PROBLEMATIZACIÓN	
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	
1.3. OBJETIVOS	4
1.3.1. GENERAL	
1.3.2. ESPECIFICOS	
1.4. JUSTIFICACIÓN	5
CAPITULO 2	6
2. MARCO TEORICO	
2.1. Posicionamiento personal	
2.2. Fundamentación teórica	
2.2.1. Breve historia del VIH	7
2.2.2. Patogenia	8
2.2.2.1. Características Microbiológicas	
2.2.2.2. Características Generales de los Retrovirus	
2.2.2.3. Retrovirus Humanos	9
2.2.3. Estructura del VIH	10
2.2.3.1. El Ácido Nucleico	11
2.2.3.2. Proteínas Estructurales	12
2.2.3.3. Proteínas Reguladoras	14
2.2.4. Replicación y ciclo vital del VIH	16

2.2.4.1.	Etapa de adsorción y entrada	20
2.2.4.2.	Etapa de síntesis de ADN	
2.2.4.3.	Etapa de integración	
2.2.4.4.	Etapa de transcripción	
2.2.4.5.	Etapa de procesamiento y transporte de ARN	21
2.2.4.6.	Etapa de síntesis proteica	
2.2.4.7.	Etapa de ensamblaje y brotación	22
2.2.5.	Primoinfección del VIH	
2.2.6.	Células objetivo de la infección	
2.2.7.	PATOGENICIDAD	23
2.2.7.1.	Aspectos Inmunológicos	25
2.2.7.1.1.	Moléculas CD4 y otros receptores	26
2.2.7.1.2.	Linfocitos CD8	28
2.2.7.1.3.	Monocitos y Macrófagos	
2.2.7.1.4.	La actividad celular de las Natural Killer	29
2.2.7.2.	Inmunidad Humoral	
2.2.8.	Placenta y transmisión vertical del VIH	30
2.2.8.1.	Anatomía Placentaria Aplicada	31
2.2.8.2.	Mecanismos de defensa placentarios frente al VIH	33
2.2.8.2.1.	Retrovirus Placentarios Endógenos	
2.2.8.2.2.	Factores HLA	34
2.2.8.2.3.	Citokinas placentarias	
2.2.9.	Transmisión perinatal del VIH	35
2.2.10.	Repercusiones clínicas en la transmisión perinatal del VIH	37
2.2.11.	Factores de riesgo implicados en la transmisión perinatal	38
2.2.11.1.	Factores Maternos Virales	
2.2.11.2.	Factores Placentarios	41
2.2.11.3.	Factores Fetales	42
2.2.11.4.	Factores Intraparto	43
2.2.11.5.	Factores del Recién Nacido	44
2.2.11.6.	Factores de la leche Materna	

2.2.12. CUADRO CLÍNICO	45
2.2.12.1. Clasificación clínica	46
2.2.12.2. Inmunización en Recién nacidos VIH positivos	49
2.2.13. DIAGNOSTICO	50
2.2.13.1. Diagnostico de laboratorio	51
2.2.13.2. Métodos auxiliares de laboratorio	
2.2.13.3. Métodos auxiliares de laboratorio especializado	52
2.2.13.4. Diagnostico de infección por VIH pediátrica	53
2.2.13.5. Test virológicos para el diagnóstico de infección VIH en el niño menor de 18 meses	55
2.2.13.5.1. PCR ADN VIH	
2.2.13.5.2. PCR ARN VIH	
2.2.13.5.3. Ag p24	56
2.2.13.5.4. Cultivo de VIH	
2.2.14. TRATAMIENTO	
2.2.14.1. Actitud terapéutica en el Recién Nacido	
2.2.14.2. Hijo de madre infectada tratada durante el embarazo	
2.2.14.3. Tratamiento médico de la enfermedad por el VIH	57
2.2.14.4. Asistencia del lactante que tiene riesgo de infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana	58
2.2.14.4.1. Antirretrovirales disponibles actualmente	
2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	62
2.4. HIPOTESIS Y VARIABLES	65
2.4.1. HIPOTESIS	
2.4.2. VARIABLES	
2.4.2.1. Variable independiente	
2.4.2.2. Variable dependiente	
2.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	
 CAPITULO 3	 66
3. MARCO METODOLÓGICO	

3.1. Método	
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	
3.2.1. Población	
3.2.2. Muestra	
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
3.3.1. Técnica	
3.3.2. Instrumentos	
3.4. TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	67
3.5. TABLAS Y GRÁFICOS	68
CAPITULO 4	76
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
4.1. CONCLUSIONES	
4.2. RECOMENDACIONES GENERALES	
4.2.1. RECOMENDACIONES EN INFANTES VIH POSITIVOS	
5. BIBLIOGRAFIA	78
6. ANEXOS	80

LISTA DE CUADROS	Pgs
– Proteínas Estructurales	12
– Proteínas Reguladoras	16
– Esquema Nacional de Vacunación Ecuador	50
– Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de infección por VIH	52
– Tratamiento de niños expuestos al VIH in utero	58
– Dosis de fármacos antirretrovirales más frecuente en pediatría	59
– Operacionalización de Variables	65

LISTA DE GRAFICOS	Pgs
– Partos y cesáreas por grupos de edad en el periodo comprendido del 1° de septiembre del 2010 al 30 de junio del 2011	68
– Grado de escolaridad que tienen las madres adolescentes	69
– Grupo cultural al que pertenecen las madres adolescentes	70
– Casos reportados de madres adolescentes VIH positivas según su grupo de edad	71
– Forma en la que nacieron los neonatos	72
– Cesárea electiva por VIH positivo de madres adolescentes según edad	73
– Recién nacidos VIH positivo diagnosticados por laboratorio	74
– Transmisión del VIH en recién nacidos reportados por neonatología	75

RESUMEN

Con el propósito de comprender mejor el problema del VIH/Sida en neonatos, se usó la metodología de análisis vertical. Este método está basado en la elaboración de un esquema de la historia natural de la enfermedad, en el que se describen de una forma exhaustiva todas las etapas posibles de evolución de la enfermedad. La disponibilidad de servicios para evitar la transmisión de madre a hijo, de capacidad diagnóstica, de atención de casos de VIH y de la terapia antirretroviral para los niños. De acuerdo con la literatura a nivel mundial, la prevalencia de casos de VIH en recién nacidos sigue en aumento, en el Ecuador El Ministerio de Salud Pública creó el Programa Nacional de VIH-Sida e ITS a partir de la detección de los primeros 8 casos en el año 1984, su implementación ha permitido dar una respuesta integral a la creciente y compleja epidemia que requiere de un monitoreo permanente, de servicios especializados y de la formación continua de los prestadores de servicios, para poder actualizarse frente a los nuevos retos de diagnóstico, cuidado y tratamiento que demanda esta enfermedad. El total de los casos VIH/Sida reportados por el sistema a partir del año 1984 a 2009 es de 21.885, de los cuales 14.844 son personas VIH +, 7.041 presentaron el Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. Del total se han reportado 4.789 defunciones producidas por enfermedades atribuidas al sida. El riesgo de la muerte por VIH/Sida depende de varios factores, el riesgo de transmisión inicial de la infección, del daño inmunológico, de la disponibilidad de cuidado y del tratamiento antirretroviral y su adherencia al mismo por parte del paciente.

SUMMARY

In order to better understand the problem of HIV / AIDS in infants, we used vertical analysis methodology. This method is based on the development of an outline of the natural history of the disease, which described in a comprehensive way all possible stages of evolution of the disease. The availability of services to prevent mother to child transmission, diagnostic capacity, care of HIV and antiretroviral therapy for children. According to worldwide literature, the prevalence of HIV in newborns continues to increase, in Ecuador's Ministry of Health created the National HIV-AIDS and STI screening from the first 8 cases in 1984, its implementation has enabled a comprehensive response to the growing and complex epidemic that requires constant monitoring, specialized services and training of service providers, updated to meet the new challenges of diagnosis, care and treatment of this disease demands. The total HIV / AIDS cases reported by the system from 1984 to 2009 are 21,885, of which 14,844 are HIV +, presented the 7041 Acquired Immunodeficiency Syndrome. Of the total 4789 deaths were reported from disease attributed to AIDS. The risk of death from HIV / AIDS depends on several factors, the risk of initial transmission of the infection, the immune damage, availability of care and antiretroviral treatment and adherence to it by the patient.

INTRODUCCIÓN

La epidemia del VIH/SIDA continúa extendiéndose; sólo en los países desarrollados ha disminuido la transmisión perinatal. Para los países pobres del tercer mundo, el alto costo de medicamentos, además del problema de adherencia a los mismos, las hospitalizaciones repetidas, las infecciones de difícil manejo, el rechazo social etc. plantean que sea una obligación ética, moral y médica, mejorar la calidad de vida de quienes padecen esta enfermedad y atender a los más vulnerables, aquellos que aun no forman parte de las estadísticas mundiales, los niños.¹

En el 2009, se produjeron 370.000 nuevas infecciones por VIH en niños en todo el mundo y se calcula que 42.000 - 60.000 mujeres embarazadas murieron a causa del VIH. En cambio, en los países con ingresos altos, el número de nuevas infecciones por VIH en niños y de muertes materno infantiles debidas al VIH, fue prácticamente nulo. En los países con ingresos bajos y medianos, el número de mujeres que reciben servicios de tratamiento y prevención del VIH para protegerse a ellas mismas o sus hijos es demasiado bajo. Esta desigualdad debe cambiar. La vida de un niño y una madre tiene el mismo valor, con independencia del lugar en el que ella o el haya nacido o viva.

Se pueden detener las nuevas infecciones por VIH en niños y se puede conservar la vida de sus madres si las mujeres embarazadas que viven con VIH y sus hijos tienen un acceso oportuno a fármacos antirretrovirales de calidad que salvan vidas; tanto para su propia salud como están indicados, como para prevenir la transmisión del VIH durante el embarazo, el parto y la lactancia. Cuando los fármacos antirretrovirales están disponibles como profilaxis, la transmisión del VIH puede reducirse a menos del 5%. La prevención de la infección por VIH en las mujeres con mayor riesgo de VIH y cubrir las necesidades de planificación familiar que tienen las

¹ **SIDA PERINATAL**
<http://www.encolombia.com/medicina/pediatria/pediatria38203-sida.htm>

mujeres que viven con VIH puede disminuir de manera importante la necesidad de profilaxis y tratamiento antirretroviral.

Existe un acuerdo mundial de que “el mundo debe esforzarse por eliminar las nuevas infecciones por VIH en niños para 2015 y por mantener con vida a las madres y a los niños que viven con VIH. Muchos países con ingresos bajos y medianos ya han avanzado bastante para conseguir estos objetivos.

ONUSIDA estima que aproximadamente 500 millones de dólares se invierten anualmente para detener las nuevas infecciones por VIH en los niños, lo que indica que ya está disponible la mayor parte de los recursos mundiales necesarios para las intervenciones específicas del VIH”.²

El nacimiento de un niño infectado con VIH es una señal de oportunidades perdidas, y ocasionalmente, de falla profiláctica. Una oportunidad perdida se da por el desconocimiento de la gestante sobre su estado serológico ante el VIH o de su riesgo de adquirirlo. También refleja que las gestantes no acceden al control prenatal, que no se les ofreció o realizó la prueba, que no recibieron oportunamente tratamiento y profilaxis, que no hubo adherencia al tratamiento.³

² **PLAN MUNDIAL PARA ELIMINAR LAS NUEVAS INFECCIONES POR VIH EN NIÑOS PARA EL 2015 Y PARA MANTENER CON VIDA A SUS MADRES**
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20110609_JC2137_Global-Plan-Elimination-HIV-Children_Sp.pdf

³ **MANEJO DE LA INFECCIÓN MATERNA CON VIH Y DEL RECIÉN NACIDO EXPUESTO**
http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Revista_Vol56No1Enerol_Marzo_2005/V56N1A08.PDF

CAPÍTULO 1

1. PROBLEMATIZACION

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde los primeros casos reportados del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el mundo, se han logrado importantes avances en el conocimiento de la enfermedad, así como en su manejo clínico – terapéutico. A pesar de ello la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo un enorme problema de salud a nivel mundial y nacional.⁴ La mayoría de las personas viviendo con VIH habitan países en vías de desarrollo, donde el acceso a la atención integral de la enfermedad muchas veces es precario. En América Latina, incluyendo Ecuador, el número de mujeres infectadas con VIH está en aumento, con el consiguiente riesgo de transmisión vertical, en el caso de embarazadas. De ahí surge la necesidad de implementar medidas que ayuden a controlar la infección y disminuyan la prevalencia de recién nacidos infectados.

1.2. FORMULACION DEL PROBLEMA

¿CUAL ES LA PREVALENCIA DE VIH EN RECIEN NACIDOS DE MADRES ADOLESCENTES EN EL HOSPITAL GINECO – OBSTERTRICO ISIDRO AYORA (HGOIA) DE LA CIUDAD DE QUITO, EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 1 DE SEPTIEMBRE DEL 2010 AL 30 DE JUNIO DEL 2011.?

⁴ **PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN PEDIATRÍA**
http://www.mysu.org.uy/IMG/pdf/sida_pediaticas_normas.pdf

1.3. OBJETIVOS

1.3.1. GENERAL

- Determinar la prevalencia de casos reportados de VIH neonatal, que nacieron de madres adolescentes en el Hospital Gineco – Obstétrico Isidro Ayora de Quito.

1.3.2. ESPECIFICOS

- Establecer los factores de riesgo y edades más frecuentes de embarazo adolescente.
- Conocer el tipo de transmisión prevalente de VIH en neonatos.
- Identificar las complicaciones más comunes del VIH en neonatos, durante su etapa prenatal y postnatal.
- Identificar el número de casos de VIH en neonatos nacidos de madres adolescentes
- Determinar si el protocolo de tratamiento a seguir en recién nacidos con VIH positivo es adecuado

1.4. JUSTIFICACIÓN

Siguen existiendo desafíos importantes para prevenir las nuevas infecciones por VIH en niños de madres adolescentes y ampliar la demanda y el suministro de tratamiento para mujeres embarazadas, pero también existen oportunidades para superarlos. A partir de la Cumbre del Milenio de las Naciones Unidas realizada en el año 2000, la comunidad internacional formalizó su compromiso para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), dentro de los cuales se incluye disminuir la mortalidad infantil y de niños menores de 5 años en dos tercios hacia el 2015. Sin embargo, las tendencias en la reducción de las muertes en el período neonatal indican que los avances son lentos, que persisten desigualdades en el acceso a la atención de salud.

Es preciso mencionar que este trabajo de investigación se justifica, ante el alarmante aumento de embarazos adolescentes, debido tal vez a la falta de concienciación por parte de las adolescentes o por circunstancias ajenas a la voluntad de las mismas, sin medir el riesgo que conlleva el contagio del VIH.

Se justifica además, por que pese a la masiva información que tienen hoy por hoy los adolescentes sobre embarazos tempranos y enfermedades de transmisión sexual como el VIH/SIDA, se involucran fácilmente en el inicio precoz de las relaciones sexuales y el consumo de drogas; tal vez no por desconocimiento, sino por razones socio – económicas que no se explican, en esta etapa de la vida.

Si bien es cierto, todos estamos involucrados en este proceso, el de contribuir a encontrar nuevas estrategias que nos permitan alcanzar mejor calidad de vida en una población vulnerable como lo es la adolescencia y mucho más en adolescentes embarazadas y peor aun VIH positivas. Finalmente la presente investigación permitirá establecer y sentar un precedente de la realidad actual del VIH en madres adolescentes de nuestra provincia y el riesgo de transmisión al que exponen a sus productos.

CAPÍTULO 2

2. MARCO TEORICO

2.1. POSICIONAMIENTO PERSONAL

La siguiente investigación es fundamentada en una de las teorías del conocimiento que es el Positivismo, es decir parte de que el único conocimiento auténtico es el conocimiento científico, y que tal conocimiento solamente puede surgir de la afirmación positiva de las teorías a través del método científico; y del Pragmatismo pues en nuestra profesión médica la teoría no se desvincula de la práctica.

Brevemente, no podemos negarnos a admitir la existencia de un componente de naturaleza social, y consecuentemente política, en la invención de prácticas teóricas actualmente eficaces para el conocimiento de las enfermedades.

Canguilhem

2.2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

La aparición de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida VIH y su expresión corporal y clínica a manera de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida SIDA, dan forma a uno de los fenómenos sociales más importantes del siglo XXI. Contemplada como la enfermedad infecciosa de mayor impacto a nivel mundial, sus repercusiones rebasaron rápidamente la esfera médica y biológica para ubicarse en el terreno social, económico y político. Actualmente el acceso a información sobre el tema es abundante, y con ello el inicio a relaciones sexuales



tempranas, embarazos no deseados en adolescentes, contagios de ETS entre ellas el VIH/SIDA, que conllevan a incrementar el número de neonatos expuestos a la enfermedad. En algunas partes del mundo, la infección con VIH está afectando considerablemente la supervivencia infantil, evolucionando de una manera más agresiva entre los lactantes y los niños que entre los adultos.

Dentro de un marco amplio de prevención, es indispensable por una parte, desarrollar actividades de promoción de la salud para todas las mujeres en edad fértil, y por otra parte, incrementar la captación precoz de las mujeres embarazadas y mejorar la calidad de su atención. Se ha demostrado que el asesoramiento y las pruebas voluntarias para VIH desempeñan un papel importante como medida preventiva de la infección y como puerta de entrada para la asistencia a aquellas personas ya infectadas.

Sin embargo, la mentalidad de nuestra población, no nos permite avanzar en este proceso; reflejándose así el incremento de las estadísticas en nuestro país.

2.2.1. Breve Historia del VIH

En 1983, un grupo de científicos y médicos, encabezado por Luc Montagnier, descubrieron el virus causante del SIDA, pero sin saber que era su agente etiológico. Montagnier lo nombró virus asociada a linfadenopatía, o LAV por sus siglas en inglés.

Un año más tarde, un equipo dirigido por Robert Gallo de los Estados Unidos confirmó el descubrimiento del virus y que era la causa del SIDA, y le cambió el nombre a virus humano T-linfotrópico de tipo III (HTLV-III). El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA ha declarado que la infección por VIH ha ascendido a la categoría de pandemia.⁵

⁵ **TRANSMISION VERTICAL DEL VIH-SIDA**
<http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeOnce/Foro/HIVVertical/ArchivoPDF/Vertical.PDF>

2.2.2. PATOGENIA

2.2.2.1. Características Microbiológicas

Definidos por término, son virus de huésped animal con ARN como material genético en la partícula vírica que se transcribe a ADN cuando penetra en la célula. Su característica fundamental es la replicación a través de la transcripción inversa de su ARN a ADN.

2.2.2.2. Características Generales de los Retrovirus

Componen una amplia familia de agentes infecciosos, agrupados bajo la denominación de *retroviridae*: común estructura del virión y una forma similar de replicación. Estos pueden producir un amplio abanico de enfermedades, desde neoplasias y SIDA hasta infecciones asintomáticas.

Las características biológicas más representativas son:

- a. Estructura, organización genética y ciclo de replicación comunes, pero con una amplia gama de cepas víricas con una virulencia y efectos patogénicos muy diferentes.
- b. Gran variedad de interacciones entre el virus y el huésped, que van desde infecciones absolutamente benignas, como en el caso de los virus endógenos, a infecciones exógenas de moderada morbilidad o de consecuencias fatales, como ocurre en la infección humana por VIH y los virus oncogénicos rápidos.
- c. Habilidad para adquirir y alterar la estructura y funciones de secuencias genéticas del huésped y, como consecuencia, expresarse como oncogenes, el estudio de los cuales ha proporcionado un detallado conocimiento de los mecanismos moleculares de la carcinogénesis.

- d. Capacidad de insertarse en la línea germinal del huésped, comportándose como elementos trasladables, con las consecuencias genéticas subsiguientes que han constituido una fuerza importante en la evolución de los vertebrados.
- e. Posibilidad de producir ciertas alteraciones genéticas, tales como la activación o inactivación de genes específicos, cerca de los sitios de integración del provirus.
- f. Capacidad para alterar rápidamente su genoma por mutación y recombinación, en respuesta a condiciones ambientales cambiantes.
- g. Utilidad como vectores de genes extraños insertados en el laboratorio y para transportar y expresar esos genes de forma predecible a una amplia variedad de células y organismos.

2.2.2.3. Retrovirus Humanos

El descubrimiento de la transcriptasa inversa llevó en 1980 al aislamiento del primer retrovirus humano, el virus linfotrópico de las células T (HTLV- I), en pacientes afectados de una rara variedad de leucemia. En 1983 el grupo de *Montagnier* y *Barré-Sinoussi* aislaron un retrovirus del ganglio de un enfermo con linfadenopatía persistente generalizada y prácticas de riesgo, al que denominaron virus asociado a la linfadenopatía (LAV). Al año siguiente *Gallo*, *Popovic* y colaboradores describieron otro retrovirus al que denominaron Virus linfotrópico humano de células T (HTLV-III). Poco tiempo después se demostró que se trataba del mismo virus. Así, se llegó a un acuerdo internacional denominándole virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).⁶ Los lentivirus son virus encapsulados que se transmiten con una sola hebra y de sentido positivo. A la entrada de la célula

⁶ CLINICAS PEDIATRICAS DE NORTEAMERICA
Infección por VIH/SIDA en lactantes, niños, adolescentes
Edición: 2000; Editorial: McGraw-Hill Interamericana
Volumen 1; Pgs: 1 – 204

hospedadora, el genoma ARN viral se convierte en un ADN de doble cadena codificada por la transcriptasa inversa que está presente en la partícula viral. Este ADN viral se integra en el ADN celular por una integrasa codificada por el mismo virus, junto con los cofactores de la célula huésped, a fin de que el genoma pueda ser transcrito. Después de que el virus ha infectado a la célula, son posibles dos vías: o bien el virus se vuelve latente en la célula infectada que sigue funcionando normalmente, o bien el virus se activa y se replica en un gran número de partículas virales que son liberadas y pueden infectar a otras células.⁷

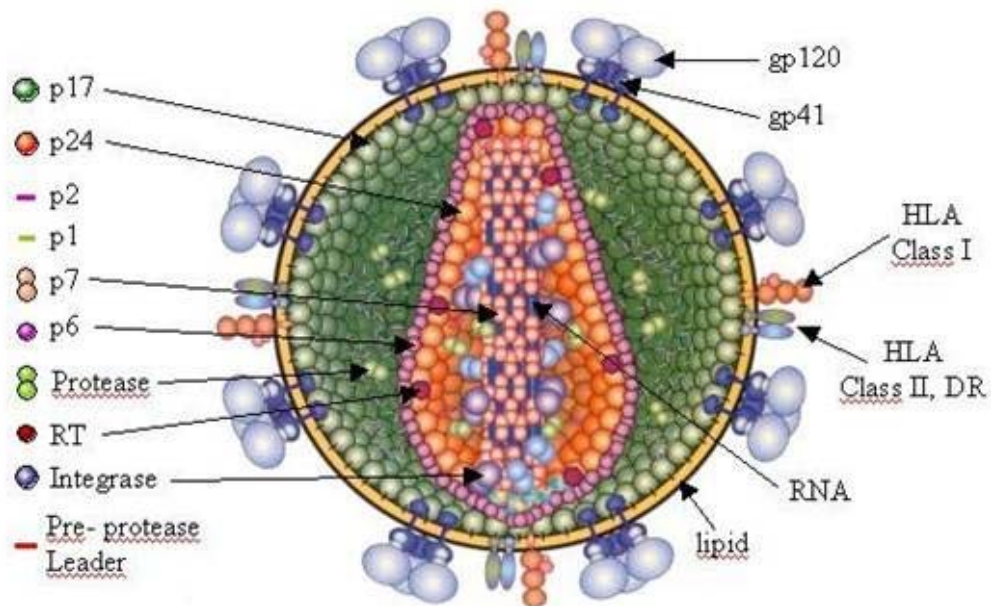
2.2.3. Estructura del VIH

El virión es una partícula esférica de 80 a 110 nanómetros, constituida por tres capas concéntricas: una interna que contiene un nucleoide en forma de cono truncado con dos moléculas de ARN, la nucleoproteína y varias enzimas; una capa intermedia formada por la nucleocápside icosaédrica; y una tercera capa exterior o envoltura, en la que se encuentran insertadas las glucoproteínas víricas, a modo de 72 proyecciones externas constituidas por trímeros de Gp 120, lo que supone la existencia de 216 moléculas de Gp 120 por virión.

En la envoltura existen, además, gran concentración de proteínas celulares íntimamente asociadas: microglobulina y cadenas alfa y beta de antígenos HLA DR, aproximadamente unas 375 a 600 moléculas, que significan un 20% de las 2500 a 3000 moléculas de *gag*, y una concentración mucho mayor que la de Gp 120.⁶ El virión se incorpora a distintas proteínas del huésped, entre las que se encuentran los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clases I y II existentes en la bicapa lipídica.

En el siguiente esquema se representa la estructura del VIH-1.

⁷ INFECTOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS
CECCHINI, Emilio. Ediciones JOURNAL. Sección 16: Infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana y SIDA. Cap. 106: Etiología fisiopatogenia del VIH/SIDA.



2.2.3.1. El Ácido Nucleico

Es un ARN monocatenario y diploide, como cadenas idénticas, cada una de 9.8 kb; con distintos genes que expresan a diferentes proteínas. Los tres genes principales, comunes a todos los retrovirus, son los denominados *gag*, *pol* y *env*, que expresan las proteínas correspondientes a los antígenos internos “de grupo”; las enzimas (polimerasas) y la envoltura.

El VIH-1 posee 7 enzimas reguladores de la latencia o expresión del material genético vírico integrado (provirus) en los cromosomas celulares. Dos van a ser imprescindibles para la replicación del virus: *tat* y *rev*. El *tat* actúa como transactivador, aumentando la producción de ARN mensajero. Mientras que *rev* participa en el procesamiento de estos ARN mensajeros y facilita su transporte al citoplasma. De este modo, ambas moléculas regulan la expresión de las proteínas víricas.

Los otros cinco genes reguladores son: el *vpr*, transactivador débil, que contribuiría a acelerar la replicación; el *vif* que está asociado a la infectividad; el *vpu* que facilita la

salida de los viriones de la célula; el *nef*, inicialmente considerado como un regulador negativo, que actualmente se ha implicado en la patogenicidad; y, por último el *vpt*, cuya función es desconocida.

2.2.3.2. Proteínas Estructurales

Las proteínas estructurales constituyen el esqueleto de la partícula. Coffin analiza cada una de ellas. En la siguiente tabla están recogidas cada una de ellas, sus características y su función.

PROTEÍNAS ESTRUCTURALES		
Genes	Proteínas	Características y/o funciones
<i>Gag</i>	p55. Proteína precursora de p17 p24 p15. Precursora de p9 p6	Antígenos de grupos internos Proteína miristilada de la matriz (MA) Proteína de la cápside (CA) Proteína de la nucleocápside (NC) Proteína unida al ácido nucleico Proteína rica en prolina; ayuda a la maduración del virus
<i>Pol</i>	p90. Proteína precursora de p15 p13 p63p55 p11	Enzimas Proteasa . Proceso postraslación de proteína ARNsa H (RN) Transcriptasa inversa (RTI) Integrasa, integración del cADN viral (IN)
<i>Env</i>	Gp160. Proteína precursora de Gp120 Gp41 Gp300. Proteína precursora de Gp125 Gp36	Proteínas de la envoltura Proteína de envoltura, superficie (SU) Proteína de envoltura, transmembrana (TM) Proteína de envoltura Proteína de envoltura, superficie (SU) Proteína de envoltura, transmembrana (TM)

Proteínas estructurales: características y funciones.

– Proteínas GAG

Constituye la mayor parte de la estructura de la cápside, con aproximadamente unas 2500 a 3000 moléculas por virión. Además, participan en la síntesis del ADN y en la integración del mismo en los primeros momentos de la infección por VIH. En los momentos finales, las proteínas gag contribuyen al ensamblaje de la partícula vírica y a su salida de la célula (*exvaginación*).

El gen gag expresa una proteína precursora (p55), en la que se pueden localizar las proteínas que van a contribuir a la formación del virión. La proteína matriz (MA, p17), a partir de la asociación proteína-membrana celular va a producir la exvaginación, con una modificación de la proteína que se consigue por la adición de un grupo de ácido mirístico en su grupo terminal NH₂, de ahí la denominación de proteína miristilada. La proteína de la cápside (CA, p24) se asocia a otras proteínas para formar el nucleoide.

Las dos proteínas de la nucleocápside (NC), son p15, precursor de p9, proteína unida al ácido nucleico, y p6, proteína rica en prolina, que ayuda a la maduración. La matriz tapiza la superficie interna de la envoltura, y va a condicionar el que el ensamblaje se verifique de forma intracitoplasmática o en la membrana celular. La proteína de la cápside forma la concha del nucleoide, elemento protector y antígeno mayoritario, clave para los inmunoensayos diagnósticos. Todas estas proteínas están en íntima relación con el ARN. Son proteínas básicas con una o más estructuras del tipo “dedo de zinc”. Participan en el empaquetamiento del ARN de forma correcta. Pueden llegar a formar cadenas ARN-ARN, moléculas necesarias para la dimerización del genoma y la asociación del genoma cebador.

– **Proteínas POL**

Se expresan a través del precursor gag-pro-pol. La proteasa (PR, p15) con función proteolítica, da origen a las proteínas definitivas de gag y pol durante la maduración de los virus. La función de las proteínas pol es la síntesis del ADN vírico y su integración en el genoma celular.

Comprende dos enzimas: la RTI (p63/p55) y la integrasa (IN) (p11). La transcriptasa inversa es capaz de desarrollar dos funciones, la de polimerasa y la de endonucleolítica de ribonucleasa H (RN) (p13), y conduce a la degradación del molde y el cebador durante la síntesis.

La integrasa propicia la integración del genoma vírico en el celular: prepara los extremos terminales del ADN vírico, rompe el ADN celular y, finalmente, une el ADN provírico al cromosoma.

– **Proteínas ENV**

Se originan a partir de un precursor glicosilado, Gp160 en caso del VIH-1, van a originar dos proteínas: la envoltura de superficie (*SU*), Gp 120, y la envoltura de transmembrana (*TM*), Gp 125. Su función es la unión y penetración en la célula diana, por lo cual se consideran antígenos de entrada. No intervienen en el ensamblaje del virión ni los mecanismos postpenetración. La proteína de superficie está siempre glicosilada en proporciones variables.

Esto da la diferencia en el peso molecular en los distintos grupos de retrovirus. Contiene los sitios de interacción con los receptores celulares y los determinantes principales de neutralización por anticuerpos. La proteína transmembrana, unida a la de superficie a la que fija en la envoltura del virión, es responsable de la fusión de la envoltura del virus a la superficie de la célula, mediante una región hidrofóbica amino terminal.

2.2.3.3. Proteínas Reguladoras

Entre las actividades que desempeñan cada una de ellas tenemos:

- El Tat (tat III) (p14) es un transactivador de todas las proteínas.
- El Rev (art, trs) (p19) es un regulador de la expresión de las proteínas virales (rotura y transporte de ARNm precursores) e interviene en el transporte selectivo de ARNm al citoplasma.

- El Nef (F, 3 crt B) (p27) pleiotrópica, incluyendo supresión viral; parece jugar un papel en la patogenicidad. Definido como regulador viral negativo, determina la expresión viral en ciertas circunstancias.
- Vit (Q, sor A) (p23) proteína asociada a la infectividad del virión. Se necesita para la infectividad de los viriones extracelulares.
- Vpr (rap, R) (p18) situada entre el vit y el tat. Acelerador del ciclo de replicación. Actúa en trans, aumentando la tasa de producción de proteínas.
- Tev (Vpt o Tnv) (p26) activador de tat y rev. La proteína se codifica por fragmentos de tres genes diferentes tat, env y rev.
- Vpu (out) (p15) proteína de 113 aminoácidos, sólo en VIH-2 y SIV. Ayuda en la infectividad puesto que parece facilitar el proceso de la envoltura y el brote viral.

El VIH-2 carece de una región vpu, pero contiene una fórmula de puerta de lectura denominada vpx (viral protein X), el cual parece ser necesario para la replicación viral.

Las principales características y funciones de las proteínas reguladoras quedan recogidas en la tabla.

PROTEÍNAS REGULADORAS		
Genes	Proteínas	Características y/o funciones
<i>Tat</i> (tat III)	p14	Transactivador de las proteínas
<i>Rev</i> (art, trs)	p19	Regulador de la expresión de las proteínas virales (rotura y transporte de ARNm precursores) Transporte selectivo de ARNm en el citoplasma
<i>Nef</i> (F.3, crtB)	p27	Pleiotrópica, incluyendo supresión viral, parece representar papel en la patogenicidad
<i>Vit</i> (Q, sor A)	p23	Proteína asociada a la infecciosidad del virión, se necesita para la infecciosidad de los viriones extracelulares
<i>Vpr</i> (rap, R)	p18	Situada entre <i>vit</i> y <i>tat</i> . Acelerador de la replicación. Actúa en trans, aumentando la tasa de producción de proteínas
<i>Tev</i> (Vpt, Tnv)	p26	Activador de <i>tat</i> y <i>rev</i> . La proteína se codifica por fragmentos de tres genes diferentes <i>tat</i> , <i>env</i> y <i>rev</i>
<i>Vpu</i> (out)	p15	Proteína de 113 aminoácidos, sólo en VIH-2 y SIV. Ayuda en la infectividad

Proteínas reguladoras: características y funciones.

2.2.4. Replicación y Ciclo Vital del VIH

El antígeno de entrada es la Gp 120. Al interactuar con la célula, pone en marcha el mecanismo de penetración del ácido nucleico. La Gp 120 se une a un receptor específico, la molécula CD4 de los linfocitos T cooperadores. La unión con esta molécula es específica y altamente eficiente.

La afinidad de la proteína Gp 120 es mayor que la que tiene el CD4 por sus ligandos, el tipo II de histocompatibilidad (MHC). *In vitro* las células VIH pueden ser bloqueadas por incubación con células con anticuerpos para el CD4. El epítipo T4A es crítico en la unión.

Así, el CD4 actúa como receptor primario para el VIH dirigiendo la infección hacia las células que expresan esta proteína: monocitos, macrófagos, etc.

Se han identificado otras células que también pueden ser infectadas por el VIH entre las que se incluyen los fibroblastos, las células dendríticas y de la glía, células cervicales, hepatocitos. Por otra parte, la penetración del VIH-1 en la célula puede depender de mecanismos indirectos a través de los receptores Fc de las

inmunoglobulinas y los receptores del complemento, que fijan complejos VIH-anticuerpos específicos.

Una vez en el organismo se distribuye afectando diferentes células. No obstante, sólo alcanza concentración suficiente para transmitirse a partir de sangre, semen, exudados vaginales y leche materna, con diferente eficacia para cada uno de estos fluidos biológicos.

Algunas células, como los linfocitos T CD8, no expresan el receptor CD4 y, sin embargo, en determinadas circunstancias pueden adquirir la susceptibilidad a la infección por VIH-1. Así ocurre también en la infección por el virus herpes tipo 6 (HHV-6) que induce la expresión de moléculas CD4 en esas células. Por otro lado, el CMV es capaz de inducir la expresión de receptores de inmunoglobulinas en la superficie de fibroblastos, transformando a estas células en susceptibles a la infección por VIH-1.

Al ponerse en contacto con la célula diana el virus forma una especie de zona de adhesión con la microglobulina y los antígenos del sistema HLA, estableciéndose una interacción entre la Gp120 y el CD4. La zona de unión de la Gp 120 está compuesta por cuatro fragmentos discontinuos que se pliegan para establecer la zona de contacto “bolsillo de unión”.

Posteriormente se producen cambios en la Gp 120, dejando accesible a la rotura proteolítica una región conocida como V371. A continuación tiene lugar la fusión de parte de la Gp 4 con un factor “F” (de fusión) presente en la membrana celular. Como resultado final tenemos la penetración de la nucleocápside vírica en la célula.

Después de la internalización suceden una serie de procesos: la transcriptasa inversa transcribe el ARN viral a ADN, el cual queda inicialmente como ADN episomal en el citoplasma. Este período se conoce por *latencia de preintegración*.

La activación celular producida por diferentes estímulos lleva consigo el paso del ADN vírico al núcleo y la integración en los cromosomas celulares. El genoma vírico queda así en forma quiescente como un provirus.

Es en este momento cuando se inicia el *período de latencia de postintegración*, de equilibrio dinámico.

Con respecto a la evolución de la enfermedad, al principio la mayor parte se encontrará en forma *preintegración*, y conforme va avanzando la enfermedad pasará a las formas *postintegración*.

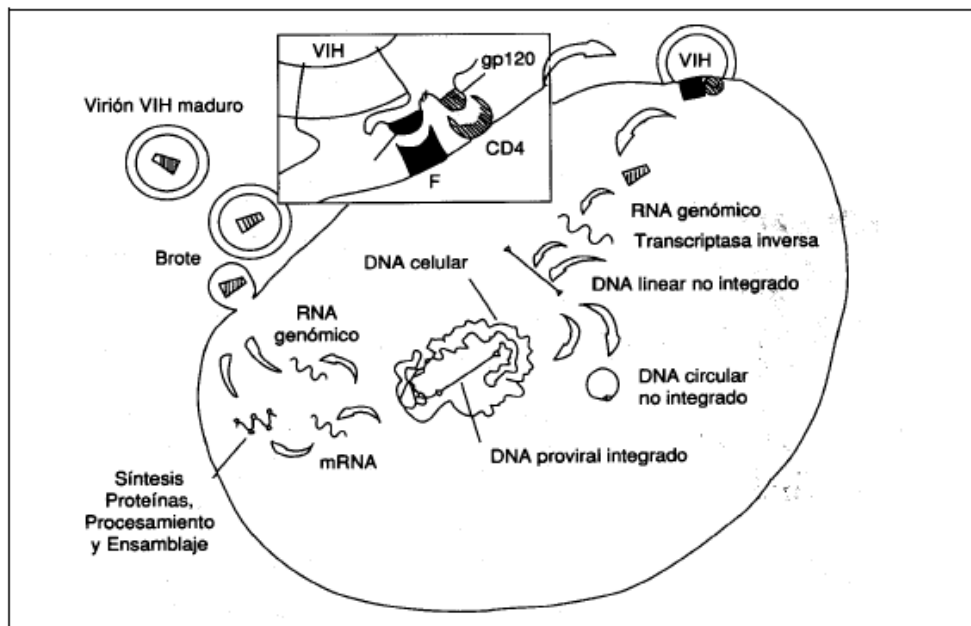


Diagrama del ciclo vital del VIH en los linfocitos CD4.

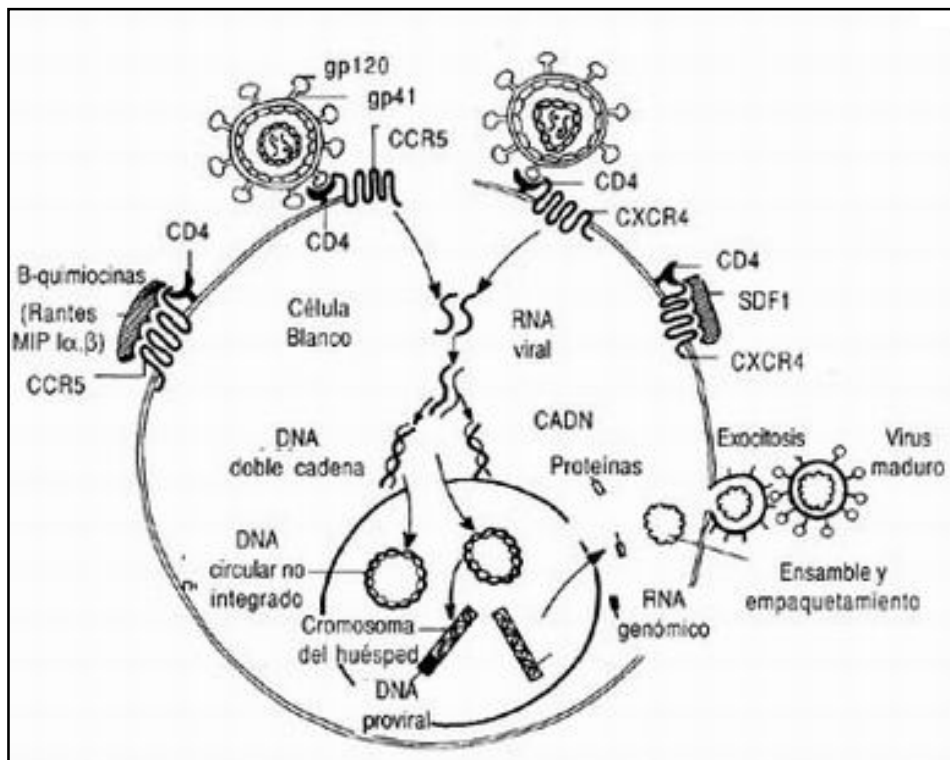
Se pueden distinguir dos fases en la replicación:

- En la primera fase predomina la expresión de los genes reguladores *tat*, *nef* y *rev*.
- En una segunda fase predomina la de los genes estructurales *gag*, *pol* y *env*, dando lugar a la producción de partículas víricas. Esta tiene lugar tras la unión de las proteínas al ARN vírico y la posterior incorporación de la

envoltura en la membrana celular, en la que se han insertado previamente las glucoproteínas expresadas por el virus.

Durante la maduración ciertos precursores de la nucleocápside y enzimas son degradados por acción de la proteasa vírica, circunstancia que ofrece infecciosidad al virus.⁸

De esta manera la transcriptasa inversa sería la enzima de entrada, mientras que la proteasa sería la enzima de salida.⁶



Este receptor es una molécula proteica de 55kDa que se encuentra de manera predominante en una subpoblación de linfocitos T responsable de la función colaboradora o inductor del sistema inmunitario (receptor CD4). Para una mejor comprensión se ha dividido el ciclo de replicación en diferentes etapas.

⁸ Rodes Teixidor, MEDICINA INTERNA, VIH /SIDA, edición #2, 2004, editorial Masson.

2.2.4.1. Etapa de adsorción y entrada

La adsorción del VIH a las células blanco está mediada por la interacción entre la glicoproteína de envoltura gp120 y las moléculas CD4 que están presentes en abundancia sobre la superficie de linfocitos T inmaduros y linfocitos T colaboradores CD4+. Estos receptores pueden encontrarse en menores concentraciones sobre la superficie de monocitos, macrófagos y células dendríticas con antígeno.

A partir de la adsorción viral se desarrolla el proceso de fusión de las membranas (*viral y celular*), en la que intervienen la glicoproteína gp41 y los correceptores CXCR4 y/o CCR5. Las células de estirpe macrófágica expresan CCR5 con mayor frecuencia y las poblaciones de linfocitos pueden evidenciar ambos receptores.

2.2.4.2. Etapa de síntesis de ADN

Luego del ingreso del *core* viral, el genoma viral (ARN de cadena simple) sufre un proceso de retro transcripción que lo convierte en ADN de doble cadena. La TR (*transcripción reversa*) es quien lleva a cabo esta reacción. El ADN resultante es transportado al núcleo donde se constituirá el estado de “pro virus”.

2.2.4.3. Etapa de integración

El proceso de integración consiste en la unión covalente entre ADN pro viral y el ADN celular. Para que esto se cumpla, debe estar formado el complejo de integración (*que involucra algunos componentes del core viral y a la enzima IN del VIH-1*). La integración es responsable de importantes propiedades biológicas de los retrovirus y en especial, permite el desarrollo de una infección persistente en su hospedero.

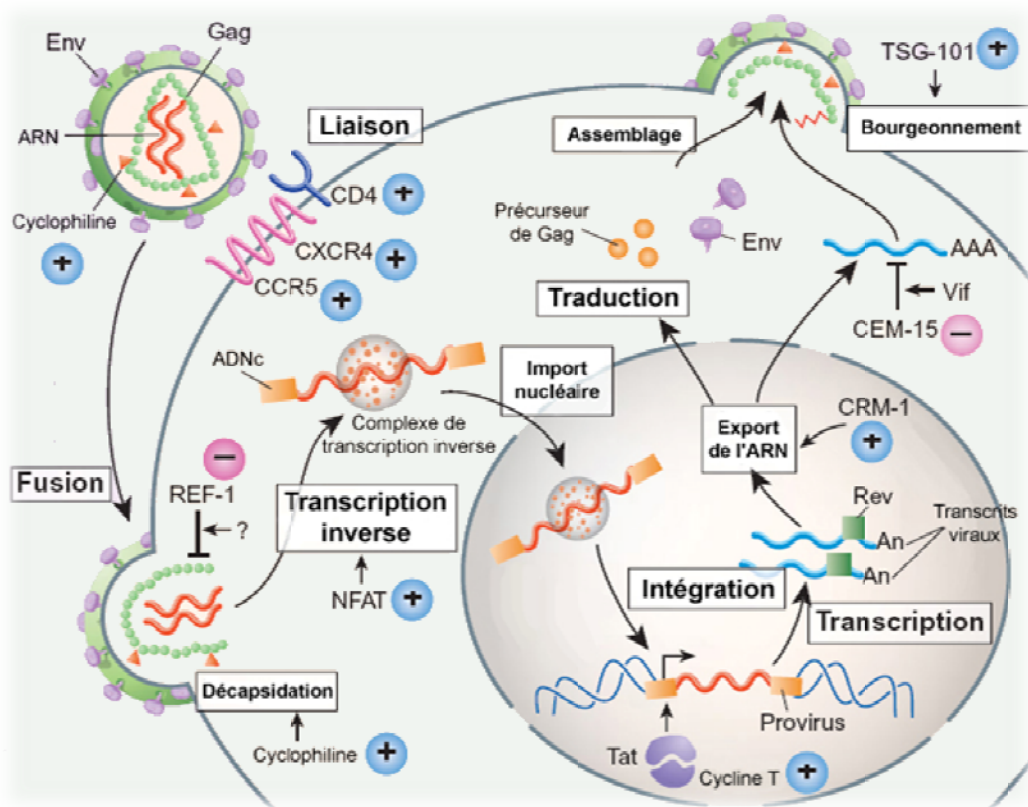
2.2.4.4. Etapa de transcripción

La transcripción del genoma viral eficiente requiere de una serie de complejos mecanismos que involucra tanto factores celulares como virales. Las señales de

activación y proliferación celular resultan de la unión de factores de transcripción y conducen al inicio de la transcripción viral. Tat y Rev que son dos proteínas virales claves que regulan positivamente la expresión de genes virales y de replicación.

2.2.4.5. Etapa de procesamiento y transporte de ARN

El ARN viral sufre también procesos de corte y empalme, lo que genera moléculas de ARN sub – genómicas que son transportados al citoplasma. El esquema de transcripción, procesamiento y transporte del ARN viral lleva a una expresión por fases de los distintos elementos estructurales y de regulación del VIH.



2.2.4.6. Etapa de síntesis proteica

Según la naturaleza de las proteínas virales, su síntesis tendrá lugar en los poli ribosomas libres en el citoplasma o asociados a la membrana del retículo endoplásmico rugoso.

Algunas proteínas virales son sintetizadas como poli proteínas que para ser funcionales deben ser clivadas por la proteasa del VIH-1 o proteasas celulares.

2.2.4.7. Etapa de ensamblaje y brotación

El precursor Gag interactúa con la membrana celular, con el genoma viral (*por medio de secuencias específicas*) y con otras moléculas precursoras Gag y Gag-Pol. De esta manera se ensamblan las partículas virales que luego brotan de la célula infectada, rodeadas por la membrana celular que posee las glicoproteínas codificadas por el *env*. El virión que brota de la célula es inmaduro y no infeccioso y requiere clivajes mediados por la PR para formar una partícula viral madura e infecciosa.

2.2.5. Primoinfección del VIH

La primoinfección del VIH describe el período comprendido entre la infección inicial y la seroconversión completa. También es denominado “síndrome agudo de infección VIH”, “síndrome de seroconversión”, o “síndrome retroviral agudo”. El cuadro puede presentarse en forma asintomática, con sintomatología inespecífica de carácter leve o con florida expresión clínica.

La PIH (*primoinfección humana*), es un proceso transitorio asociado con los altos niveles de replicación viral que a su vez, genera una respuesta inmune específica que acota a la replicación viral y su expresión clínica, pero no llega a impedir el sembrado viral en las células blanco.⁷

2.2.6. Células objetivo de la infección

Al ser el receptor primario del VIH la molécula CD4, cualquier célula que exprese esta proteína llega a ser un objetivo para la infección del virus. En este sentido, el linfocito T CD4 es extraordinariamente susceptible a la infección y el tipo celular predominante objetivo del VIH, pero células de la línea monocito/macrófago (M/M) también expresan el CD4 y pueden ser infectadas.

El curso de la infección en estos dos tipos celulares es diferente y probablemente representan un papel distinto en la patogénesis de la enfermedad. El VIH ha sido también detectado en una amplia variedad de tipos celulares que expresan cantidades variables de CD4, o sin la expresión del CD4. Aunque la infección simultánea de estos tipos celulares ha sido llevada a cabo *in vitro*, esto no es necesariamente un reflejo de lo que realmente ocurre *in vivo*.

Se ha demostrado que existen cepas víricas con diferente tropismo:

1. Los que infectan células T CD4 de sangre periférica y macrófagos, pero que son incapaces de infectar líneas celulares transformadas monocíticas y linfoideas.
2. Aquellas cepas capaces de infectar líneas celulares transformadas, pero no macrófagos. También, puede llegar a infectar células B, especialmente si están infectadas por el virus Epstein-Barr.

En cuanto a la capacidad de unión con la célula, *Wolfs y colaboradores*, han resumido que el bucle V3 contribuye a mantener el contacto entre las dos membranas (vírica y celular) después de la unión de la Gp 120 y el receptor CD4.

Por otro lado, la fusión de la envoltura vírica y la membrana celular debe ir precedida de una activación proteolítica, que viene proporcionada por varios sitios del V3. De ahí que el tropismo venga relacionado con la existencia de *proteasas* celulares específicas.

2.2.7. PATOGENICIDAD

Durante las etapas iniciales de la enfermedad, fase asintomática, se aíslan con más frecuencia cepas NSI. Por el contrario, en fases más avanzadas, cuando la enfermedad ha progresado, los virus son capaces de inducir la formación de sincitios en células mononucleares de sangre periférica.

La región V3 de la Gp 120 corresponde a la zona que determina la capacidad sincitial, que conlleva el cambio de no sincitial a sincitial. Otro factor que determina la patogenicidad es la cinética (rápida o lenta) o el grado (alto o bajo) de replicación en el cultivo.

Según *Levy*, depende de la afinidad del virus al CD4, fusión virus-célula, eficiencia de entrada de la nucleocápside vírica en la célula y la influencia del medio intracelular. Además de ciertos factores externos, como las citokinas, que actuando sobre elementos intracelulares influyen en la expresión de ciertas cepas.

Algunos estudios apuntaban a ciertos factores, como los subtipos de HLA, que podían estar correlacionados con el riesgo de contraer el virus, con la progresión de enfermedad y con el riesgo de transmisión. Trabajos de *Plummer* han demostrado que existe menor riesgo de contraer la enfermedad entre personal con ciertos subtipos de HLA: los alelos de histocompatibilidad Aw28 y Bw70s (MHCI). En contraposición, el alelo Aw19 está relacionado con aumento de riesgo de seroconversión.

La pérdida de la capacidad de las células T de reconocer los antígenos, tras la estimulación con distintos antígenos, se asociaba a una disminución más rápida del número de CD4 y mayor incidencia de infecciones bacterianas oportunistas.

Los CD4-Th1 son productores de interferón gamma, interleukinas (IL) 2 y 12 y de factor de necrosis tumoral beta (TNF). Además, son mediadores de la inflamación y activan los macrófagos selectivamente, convirtiéndose en promotores de la respuesta mediada por células.

Los CD4 Th2 serían productores de la IL 4, 5, 6 y 10, citokinas que influyen en el desarrollo de las células B y pueden dar lugar a un aumento de la producción de anticuerpos.

El paso de un patrón Th1 a Th2 con disminución de la producción de IL 2 y aumento de la IL 4 es un marcador pronóstico de la enfermedad, según refiere *Clerici*.

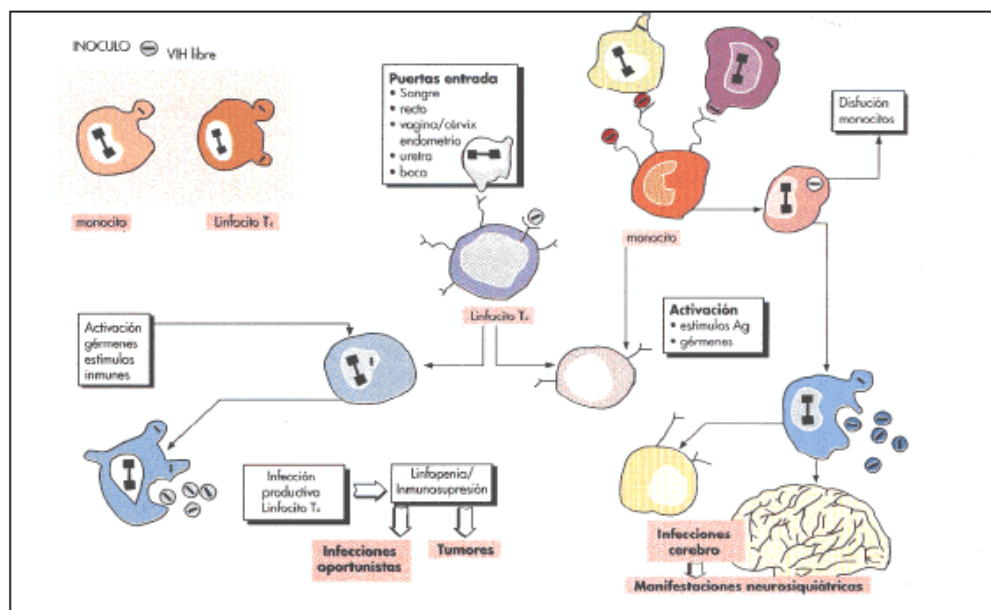
Posiblemente representa un papel importante la IL 10 que regula negativamente a la IL 2, pues en etapas avanzadas de la enfermedad, donde también decae la cantidad de producción de IL 4, no se ve aumentada la IL2.

Así, el cambio de respuesta de CD4-Th1 a CD4-Th2 produce mayor susceptibilidad a la infección por VIH o progresión del período asintomático hacia otros períodos de la enfermedad. Puede ser necesario, según *Clerici* y *Shearer*, la actividad de un cofactor que no necesariamente tiene que ser antigénico.

2.2.7.1. Aspectos Inmunológicos

Desde la identificación y caracterización del VIH como causante del SIDA al principio de los ochenta, la destrucción de los linfocitos T CD4 originada por la misma, representa un giro donde la disminución de la función inmune está asociada a la progresión de la enfermedad.

En la siguiente figura se representa los diferentes mecanismos patogénicos de la infección por el VIH.



Mecanismos patogénicos de la infección por el VIH.

2.2.7.1.1. Molécula CD4 y otros receptores

La molécula CD4 (una glicoproteína), supuesto receptor de la superficie celular para el VIH, se encuentra primariamente en los linfocitos T y algunos monocitos y macrófagos. Esta molécula representa un papel crucial en la entrada viral del VIH. El CD4 es reconocido por la envuelta glicoproteica del VIH como sistema de unión y entrada a la célula huésped para iniciar la replicación del virus.

Otras células, como los macrófagos, expresan el CD4 en la superficie celular favoreciendo el inicio de la infección por VIH. Estas células son, sin embargo, más resistentes a los efectos citopáticos del virus y podrían tener un papel importante en la persistencia de la infección, actuando como reserva para el virus.

Recientemente, moléculas adicionales en la superficie celular que normalmente funcionan como receptores quimio cinéticos, han sido identificados como correceptores necesarios para el proceso de entrada del VIH dentro de las células.

Estos correceptores tienen especificidad para diferentes variantes virales. El polimorfismo genético en la envuelta glicoproteica del VIH determina qué correceptor va a usarse y, como consecuencia, el tipo de célula huésped que será preferentemente infectada. Es el llamado tropismo viral el cual explica qué variantes virales preferentemente infectan las células T y los macrófagos.

Las variantes del VIH preparadas para inducir la formación de sincitios (un proceso de fusión celular) dependen de la molécula CXCR4 para la entrada viral, mientras que las variantes que no inducen sincitios usan el correceptor CCR.

Preferentemente, las células CD4 memoria son las que primariamente se afectan por el VIH, ocasionando de forma precoz la disminución de la respuesta inmune de las células T memoria.

Tras la infección primaria, la respuesta inmune antiviral aparece, los individuos entran en un estado crónico asintomático o mínimamente sintomático que dura de 7 a 11 años.

Desdichadamente, los altos niveles de la continua replicación viral en los nódulos linfáticos durante este período sugieren que la enfermedad por VIH está claramente activa y progresa a pesar de las apariencias clínicas.

Generalmente, la CV durante esta fase es muy baja. Solamente una pequeña fracción de células CD4 de sangre periférica está afectada durante este período. El nivel de CV es el mejor predictor de fallo inmune y progresión de la enfermedad, pero seguido del número de linfocitos CD4, niveles de neopterina y B-2 microglobulina.

El incremento de la CV en el plasma y los niveles elevados del ADN y ARN celular en sangre periférica se correlacionan con la disminución de células T CD4 periféricas. La mayoría de los estudios se han dirigido a los linfocitos de sangre periférica, pero estas células representan solamente un 2% sobre el total de la población de linfocitos. Los órganos linfoides contienen la mayoría de las células T CD4 y, así, con el progreso de la enfermedad por VIH, la arquitectura normal de los nódulos linfoides se pierde.

La disminución de los CD4 es indicadora de fallo de la respuesta inmune y anunciará la progresión de la enfermedad. Por otro lado, el nivel de ARN de VIH en plasma es el predictor más poderoso de progresión a SIDA y muerte, en comparación con la determinación del total de las células T CD4. La combinación de ambos proveerá el método más seguro para determinar el pronóstico del VIH.

Por otro lado, estudios *in vitro*, han clasificado las células T CD4 en Th0, Th1 y Th2. Las células CD4-Th1 están asociadas con la producción de citocinas que es lo que caracteriza la respuesta inmune mediada por células, tales como el IF y la IL 2. Las células CD8-Th2 están asociadas con las citocinas que estimulan la producción de

anticuerpos por las células B, tales como la IL-4, IL-5 y la IL-10. La respuesta Th1 que estimula la inmunidad celular podría ser preferente en la infección por el VIH, y algunos investigadores han propuesto que existe un desplazamiento desde la respuesta Th1 a Th2 con la progresión de la enfermedad VIH a SIDA, sin embargo, otros no encuentran esta transición.

2.2.7.1.2. Linfocitos CD8

Las células T CD8 también juegan un papel en la respuesta inmune de la infección por VIH. Se ha encontrado una asociación entre los linfocitos T CD8 citotóxicos específicos en el VIH-1 y el control de la viremia inicial en la infección primaria por VIH, las células CD8 podrían ayudar al control por medio de una acción no citolítica que podría estar mediada por factores supresores del VIH-1: RANTES, MIP-1-alfa y MIP-1-beta. Estas quimioquinas han sido identificadas como el factor supresor más importante producido por las células CD8 *in vitro*.

La limitación de la expansión de los linfocitos CD8 puede estar relacionada con una respuesta inmune menos efectiva en la infección primaria por VIH. Las células T CD8 citolíticas podrían ser importantes a largo plazo en la supervivencia.

Brinchmann y colaboradores en un estudio realizado sugieren que posiblemente las células T CD8 activadas sean capaces de secretar, en algunos casos, una sustancia capaz de inhibir la replicación del VIH-1.

2.2.7.1.3. Monocitos y Macrófagos

La función de los monocitos es la fagocitosis, la destrucción celular y la quimiotaxis y ayuda de la respuesta de las células T y B frente a los antígenos. Los cambios numéricos o funcionales en las células monocitos/macrófagos durante la infección por VIH no han sido totalmente definidos. La mayoría de los estudios muestran un número normal de monocitos en sangre periférica, sin embargo, los macrófagos maduros de los tejidos linfáticos y extralinfáticos son las células más activas en la

presentación y proceso de los antígenos. Pero este mecanismo puede quedar alterado conforme avanza la enfermedad.

2.2.7.1.4. La Actividad celular de las natural Killer

Las células *Natural Killer* (NK) son una especie de leucocitos distintos de las células T y B. Estas células son capaces de mediar espontáneamente citolisis no mediada por el sistema MHC restrictivo de un amplio rango de células diana sin sensibilización previa. La citolisis de las NK se relaciona con la protección inicial frente a una amplia variedad de infecciones virales. El número de células NK podría no estar siempre disminuido en individuos VIH, aunque sí determinadas subpoblaciones.

La actividad citolítica de las NK es menor si se compara con personas no afectas, sin tener en cuenta el estadio de la infección⁵. Recientemente, se ha demostrado *in vitro* que el aumento de la lisis de las células diana Gp120/Gp41 por las células NK y los monocitos está gravemente comprometido en los individuos VIH.

La mayor eficiencia de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) viene dada por la combinación de la especificidad del anticuerpo inducido por el VIH, con el potencial citolítico de las células efectoras marcadas por las moléculas del receptor Fc. Las células *Natural-Killer*, los macrófagos y en algunos se extiende a los leucocitos polimorfonucleares, son las células primarias capaces de este tipo de citotoxicidad. La actividad ADCC es dependiente de ambos componentes inmunes, el humoral y el celular, y se reduce en individuos infectados, particularmente cuando la enfermedad progresa.

2.2.7.2. Inmunidad Humoral

Aunque los linfocitos B no son infectados directamente por el VIH, en los individuos que son infectados por el virus ocurren un amplio rango de alteraciones de la funcionalidad de las células B. En el primer año de la seroconversión disminuye la producción de inmunoglobulinas.

También, el número de células B se ha encontrado disminuido en individuos VIH. Este descenso no está asociado con el de las células CD8 o el de las células T activadas, lo que sugiere que se produce específicamente. La disminución en el número de las células B está presente desde los estadios más tempranos de la infección por VIH, y llega a ser más pronunciada en los más avanzados.

El mecanismo por el cual la función celular se deteriora no está claro, pero probablemente está relacionado no solamente con la alteración de la función de las células T, sino también por el efecto directo del virus sobre las células B.⁶

2.2.8. Placenta y Transmisión Vertical del VIH

La experiencia clínica sugiere que la posibilidad de que un niño se infecte depende de la CV y del estado de enfermedad de la madre. La infección primaria del VIH se asocia con el desencadenamiento de la viremia. El mayor riesgo de afectación fetal podría tener lugar cuando la madre, al mismo tiempo que queda gestante, adquiere la infección.

La alta CV, la inmadurez del desarrollo de la inmunidad fetal y la ausencia de protección de las inmunoglobulinas maternas podrían hacer más propenso al feto frente al VIH. La infección intrauterina destruye el timo, principal fuente de producción de células CD4.

Ello ocasionaría una linfopenia que desencadenaría la muerte por una infección bacteriana común o una neumonía por pneumocystis carinii en la infancia precoz. Por otro lado, se ha encontrado actividad del linfocito T citolítico VIH específico en niños no infectados nacidos de madres afectas.

El mecanismo de este fenómeno es desconocido. Durante la fase asintomática de la infección por VIH la mayor CV se encuentra en los ganglios linfáticos, el bazo y la

médula ósea. En los episodios de viremia materna se expone a la placenta, y potencialmente al feto, al VIH.

Infecciones intercurrentes bacterianas o víricas pueden estimular la producción del virus, así como la respuesta inmune. La placenta es la única resistencia frente al VIH, y podría ser capaz de proteger al feto del VIH incorporándolo dentro del ADN de la célula trofoblástica durante la fase virémica. La placenta podría ser infectada y el feto no.

La resistencia natural frente al VIH se encuentra también en un 5% de las personas infectadas, en quienes no progresa a largo plazo. Excepto la placenta, la cual incluso estando afectada defiende al feto en la mayoría de las gestaciones, la historia natural de resistencia al VIH es rara en la especie humana. Las quimioquinas (MIP-1, MIP-2) y los correceptores (CKR-5 fusin) podrían modificar la historia natural del VIH en estos individuos.⁹

2.2.8.1. Anatomía Placentaria Aplicada

La placenta humana es hemocorial, las células del trofoblasto fetal que cubren el villi placentario están en directo contacto con la sangre materna. El trofoblasto deriva de la última capa del blastocisto que se desarrolla después de la fertilización. Las células del trofoblasto cubren una zona central fibrovascular que contiene capilares fetales, células dendríticas y macrófagos, llamados células de Hofbauer.

Las células de Hofbauer expresan el HLA-DR, tienen receptores CD4 y Fc, transfieren inmunoglobulina G materna al feto y suponen el 40% de las células estromales del villi, en el villi terminal. La expresión del HLA-DR en la célula de

⁹ **NELSON TRATADO DE LA PEDIATRIA**
Editor: Waldo E. Nelson, M.D.
Capítulo 223; *VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA*
Autor: Wade Parks
15ª Edición, Volumen II;
Pgs: 1154 – 1158

Hofbauer aumenta durante la gestación. La configuración de las mismas varía con la densidad del estroma. Cuando existe menos edema, la célula de Hofbauer puede verse con dificultad en las vellosidades terciarias.

La hiperplasia de las células de Hofbauer es más común en la placenta de una madre con SIDA, donde podrían tener forma de células gigantes sincitiales. Los macrófagos placentarios podrían producir citocinas tales como interferón, interleukinas, factor de necrosis tumoral y un factor supresor, el factor de transformación de crecimiento beta (TGF- B).

La separación entre la sangre materna y fetal no es absoluta. Esto es posible demostrarlo usando la técnica de *Kleihauer-Betke*. Al final hay una fusión entre la membrana basal del capilar fetal y la membrana basal del trofoblasto para formar una única membrana que mide solamente 3.7 micras. La corioangiosis de las vellosidades está asociada con la hipervascularización, la cual podría incrementar también la transmisión viral.

Las células blancas de la madre pueden ser aspiradas por el feto en caso de corioamnionitis. Una rotura en la barrera placentaria podría servir como puerta de entrada para la infección. Igualmente pequeñas hemorragias retroplacentarias o el *abruptio* placentario podrían exponer de viriones maternos a la circulación fetal.

El trofoblasto vellositario consiste en una única capa de células regenerativas de citotrofoblasto llamadas células de Langhans, cubiertas de otra capa de células no proliferativas de sincitio queratin-positivo que difunden dentro de las lagunas de sangre materna en el espacio intervelloso.

El trofoblasto fetal (105 células) entra en la circulación materna diariamente para mantener la tolerancia inmunológica frente al feto. El trofoblasto no expresa HLA tipo A, B ó C, tiene un patrón antigénico único, el HLA-G, el cual protege al trofoblasto de la lisis por las células Natural Killer derivadas de la decidua materna.

Las vellosidades coriales podrían cubrirse de fibrina, atrapando así a los linfocitos infectados maternos y facilitando la transferencia materno-fetal del virus. La interfase placentaria entre la madre y el feto filtra los constituyentes de la sangre y funciona como una poderosa barrera, modificando sus efectos para proteger al feto de las infecciones, la sobrecarga de volumen, el daño inmunológico y los teratógenos ambientales.

La placenta podría limpiar la sangre materna infectada por el VIH y prevenir la infección fetal. Un bloqueo similar se ha descrito en estudios con la hepatitis B y el citomegalovirus (CMV).¹⁰

2.2.8.2. Mecanismos de defensa Placentarios frente al VIH

La placenta bloquea la transmisión materno fetal del VIH como mecanismo de defensa que previene la infección fetal en la mayoría de los casos. Las vellosidades coriónicas podrían ser el único tejido humano capaz de parar la replicación del VIH.

2.2.8.2.1. Retrovirus Placentarios Endógenos

Las células del trofoblasto contienen ARN retroviral endógeno con transcriptasa inversa, el cual se inserta a la doble cadena de ADN utilizando la ADN-polimerasa. El provirus endógeno podría inhibir el ataque de VIH exógeno materno. La placenta, el timo, el saco vitelino y las células germinales contienen retrovirus endógenos.

Además, se ha visto por microscopía electrónica el brote de nuevos retrovirus en la placenta normal. La conservación del genoma del ADN requiere de una serie de mecanismos placentarios para que el retrovirus quede de forma latente.

La placenta humana ha servido de experiencia para el estudio de la regulación retroviral.

¹⁰ Rodés Teixidor, MEDICINA INTERNA, VIH /SIDA, edición #2, 2004, editorial Masson.

2.2.8.2.2. Factores HLA

El VIH ataca las células diana a través de los receptores CD4, el cual está próximo al locus HLA. La susceptibilidad genética está basada en el tipo de HLA.

La ausencia de expresión del HLA clásico tipo I con sus genes marcadores A, B y C puede representar un papel en la limitación de la entrada viral a través de la placenta. Aún más, el HLA-G es el único presente en el tejido placentario, y presumiblemente induce tolerancia inmunológica frente al feto. El HLA-G está producido en el citotrofoblasto extraveloso. Durante la implantación estas células ocupan el endotelio de las arterias uterinas. La decidua del útero grávido es rica en linfocitos granulares grandes derivados de la médula ósea, que son células *Natural Killer* especializadas. El HLA-G bloquea la actividad celular de las *Natural Killer* contra el trofoblasto fetal.

La glicoproteína del HLA-G es 86% homóloga con los tipos de HLA A, B y C. Las isoformas del HLA-G están únicamente asociadas con la B-2 microglobulina en el citotrofoblasto, tanto del villi como del corion. En escasa cantidad se han identificado en las células dendríticas del timo fetal, pulmón, corazón y riñones, pero no en hígado o cerebro. El cordón umbilical tiene células mononucleares positivas al HLA, pero las *stem-cell* CD34+ del cordón y las *Natural Killer* son HLA-G negativas. Como conclusión, podríamos decir que los genes del HLA pueden influir en la entrada del VIH dentro de las células diana.

2.2.8.2.3. Citokinas Placentarias

La red de citokinas también está presente en una gestación normal, e intervienen en la regulación de la integración viral y la replicación. El factor supresor trofoblástico responsable de la tolerancia materna frente al feto es el TGF- β . Este poderoso mediador bloquea la respuesta celular, deprime la actividad de las *Natural Killer*, además de bloquear la producción de IL 2. El TGF- β es también un potente agente antiviral, el cual podría retardar la proliferación placentaria del VIH.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF) está producido por el citotrofoblasto y actúa sinérgicamente con el IF gamma. El IF gamma induce receptores Fc en el sincitiotrofoblasto que podrían favorecer un lugar de unión viral a la célula. El TNF alfa está relacionado con la progresión de la enfermedad en los adultos, y puede encontrarse en el fluido amniótico en presencia de corioamnionitis. El incremento de los niveles del TNF alfa podría teóricamente promover la transmisión materno fetal y, como un cofactor asociado con el tiempo de rotura prematura de membranas, podría promover la transmisión vertical de madre a feto.

El TNF está caracterizado como un mediador de la muerte, un catabolizador que produce apoptosis. En la interface materna, el trofoblasto produce CSF-1, IL 2, IF á e IF gamma.

Estas sustancias biológicamente potentes podrían inhibir al VIH. Alternativamente, la presencia de IL 1, 2, 3 y 6 y el TNF alfa podrían aumentar la producción viral por los macrófagos. Los macrófagos placentarios (las células de Hofbauer) producen TGF, IF y prostaglandina E2.

El balance de citocinas en las vellosidades oscila entre la replicación y la latencia viral. La placenta bloquea la transmisión materno fetal del VIH como mecanismo de defensa que previene la infección fetal en la mayoría de los casos. Las vellosidades coriónicas podrían ser el único tejido humano capaz de parar la replicación del VIH.

2.2.9. Transmisión Perinatal del VIH

La transmisión de una madre a su hijo puede ocurrir durante el período intraútero, en el momento del parto, o bien en el postparto a través de la lactancia.

Sin embargo, no están aclarados en su totalidad la eficiencia relativa y los mecanismos precisos de transmisión durante cada período, así como el papel del virus y de otros cofactores. La transmisión durante la época intrauterina está

apoyada por la detección del virus en tejidos fetales y en placenta en el primer y segundo trimestre. Se ha estimado que del 30 al 50% de recién nacidos infectados con prueba positiva para la PCR o cultivo VIH al nacimiento, probablemente reflejen una transmisión durante el período precoz o en el segundo trimestre del embarazo.

La transmisión en etapas precoces de la gestación podría permitir a la replicación viral alcanzar un nivel suficiente para ser detectado por estos exámenes. Por el contrario, recién nacidos infectados con test negativo para la PCR o para el cultivo del VIH al nacimiento, reflejarían transmisión en las etapas tardías del embarazo o durante el parto. De forma similar, las diferencias en cuanto a la instauración y progresión a la fase clínica de la enfermedad de los niños afectados preparto o intraparto pueden explicarse por el momento en el que se produce la infección.

Los datos obtenidos recientemente sugieren como el momento principal de transmisión el período intraparto. El parto vaginal o la cesárea ofrecen distintas formas de exposición del niño a la sangre materna a fluidos cervico vaginales.

Aunque muchos estudios han encontrado tasas estadísticas similares tanto para el parto vaginal como para la cesárea, otros opinan que la cesárea puede ofrecer un ligero efecto protector frente al vaginal.

El aislamiento del virus VIH en la leche materna así como la aparición de casos de transmisión a través de la lactancia cuando las madres adquieren el virus en el postparto inmediato mediante transfusiones sanguíneas, provee de una evidencia inicial de la transmisión postnatal. Estudios prospectivos en los que se relaciona la lactancia materna y la lactancia artificial han detectado una mayor tasa de seropositividad en niños con alimentación materna.

Madres que adquieran el virus durante el postparto serán transmisoras presumiblemente más eficaces por el incremento de CV asociado con la infección primaria. Por otro lado, en algunos trabajos realizados en el tercer mundo se incide

en la importancia de la lactancia materna frente a otras alternativas, a pesar del riesgo de transmisión del VIH a través de la leche.

Por otro lado, los niños nacidos de madres infectadas adquieren de forma pasiva anticuerpos maternos que persisten durante 12 -18 meses. Para niños de 0 a 6 meses de edad la PCR y el cultivo del virus ofrecen la mayor sensibilidad y especificidad para detectar la infección por VIH.

2.2.10. Repercusiones Clínicas del momento de la Transmisión Perinatal del VIH

Si la transmisión ocurre durante la fase preembriónica (de la 3ª a la 5ª semana de gestación) y fase embriónica (de la 6ª a la 10ª semana de gestación), podría producir el daño fetal y la pérdida de la gestación. Pero si la transmisión ocurre de forma tardía, podría ser posible la intervención.

Por ejemplo, el tratamiento de la madre y el feto durante la fase final de la gestación con agentes antivirales podría hipotéticamente prevenir la transmisión transplacentaria. Si la transmisión ocurre durante el momento del parto, podrían proteger la cesárea o los antivíricos.

En un análisis reciente realizado en Francia se concluyó que el rápido comienzo del SIDA en los primeros meses de vida no era frecuente, ocurriendo en sólo el 17% de los niños infectados. El SIDA no se desarrollaba en la mayoría de los niños hasta la infancia precoz, lo que sugiere que más del 80% de la transmisión ocurre intraparto.

Otros hallazgos clínicos sugestivos de infección intraútero, tales como el retraso en el crecimiento intrauterino, no son frecuentes de la infección por VIH. Aunque la infección materna en países no industrializados está asociada con bajo peso, prematuridad y otros resultados adversos, no siempre concurre la transmisión del virus.

En una evaluación del momento de la transmisión, y los patrones de anticuerpos contra las proteínas virales en niños infectados, se observó la aparición de nuevos anticuerpos contra las proteínas específicas del VIH-1 en una media de 54 días de edad en casi el 70% de los niños.

Dunn y sus colaboradores valoraron mediante un metaanálisis la eficacia de la PCR-ADN del VIH-1 para el diagnóstico precoz de la infección. La infección se detectó en el 38% en el primer día de vida, en el 93%, a los 14 días de vida, y en casi el 100% a los 28 días de vida. Si la detección del VIH-1 al nacimiento representa la transmisión intraútero, al menos el 60% de transmisión podría ser intraparto. En un estudio colaborativo francés, donde se recogieron tanto datos virológicos como serológicos dentro de una población en que no se utilizó la lactancia materna, se estimó que el 92% de toda la transmisión ocurría durante los últimos dos meses antes del parto o durante el mismo; el 65% se produce durante el período intraparto.

Por el contrario, en otro trabajo donde la población sí utilizó la lactancia materna, se concluyó que la proporción de transmisión estimada intraútero era del 23%, el 65% intraparto o en la fase precoz postparto, y en un 12% en la fase tardía del postparto a través de la lactancia materna.¹¹

2.2.11. Factores de riesgo implicados en la transmisión perinatal

2.2.11.1. Factores Maternos y Virales

Las relaciones sexuales con múltiples parejas antes y durante la gestación se asoció con un incremento de la transmisión perinatal, incluso después de ajustar el estado inmune y la presencia de infecciones genitales durante la gestación.

Aunque el mecanismo de asociación es desconocido, posibles factores que se podrían incluir son: la exposición a diferentes tipos de semen asociado con un incremento de

¹¹ American College of Obstetricians and Gynecologists. Human Immunodeficiency Virus. Infection in pregnancy. Intern J. Gynecol Obstetric 1997;57: 73-80.

la activación inmune, la replicación del VIH-1 y la CV materna. La exposición o la superinfección, o ambos, a diferentes cadenas virales, llevan a la madre a adquirir agentes de más virulencia. El trauma físico o la inflamación pueden ocasionar la disrupción de la membrana placentaria facilitando el acceso del virus al feto.

Muchos trabajos han demostrado que la cuenta de linfocitos CD4 maternos es un factor predictor independiente en la transmisión. En un estudio francés con una cohorte de 848 madres con sus hijos, no encontraron umbral donde no ocurriera transmisión; la tasa de transmisión perinatal era del 15% para mujeres con una cuenta de CD4 sobre 600/mm³. En un estudio similar realizado en Europa, encontraron una tasa similar, del 11%, para mujeres con una cuenta de CD4 sobre 800/mm³.

Finalmente, existe otro trabajo donde, una vez ajustada la cuenta de linfocitos maternos CD4, no encontraron diferencias entre el título de anticuerpos autólogos VIH-1, CV y fenotipo que induce la formación de sincitios, tanto para las madres que transmitían como para las que no es posible que el anticuerpo pueda ser una importante protección frente a las células libres de virus pero no frente a las células asociadas al virus.

Pocos han dirigido su mirada al papel de la respuesta inmune celular materna frente al VIH. La presencia del anticuerpo materno específico VIH-1 dependiente de la citotoxicidad celular no se ha asociado con la protección de la transmisión. Pero, aunque los niños se infecten, tienen una evolución clínica más favorable.

Por otro lado se ha encontrado una correlación entre la presencia de anticuerpos frente a una región variable de la envoltura proteica (*V3 loop*) y tasas más bajas de transmisión materno-fetal.

También se ha visto que niveles bajos de vitamina A durante la gestación estaba asociado con un incremento en la transmisión. La vitamina A tiene un efecto estimulador sobre el sistema inmune y ayuda a mantener la integridad de la

superficie de la mucosa. Los niveles bajos podrían asociarse a una mayor disfunción inmune permitiendo que incremente la CV. Por otro lado, también puede favorecer la disrupción de las mucosas. También se ha asociado con incremento de la CV con la leche materna.

Aunque existe una asociación entre un número alto de copias ARN VIH-1 y el riesgo de transmisión, no existe un umbral, ya que la transmisión podría observarse en cualquier rango de los niveles virales incluido niveles indetectables de ARN. Con respecto al antígeno p24, algunos investigadores no han encontrado relación entre la antigenemia p24 y la transmisión perinatal, frente a otros que sí la demuestran.

Otra característica del virus de la madre que podría ser importante: múltiples cadenas heterogéneas de VIH-1, cada una tiene diferentes tasas de replicación, tropismo celular, capacidad para inducir sincitios y capacidad para ser reconocida por el sistema inmune. Esto podría variar la transmisibilidad entre estas cadenas. Pero las secuencias genotípicas de los virus aislados de los neonatos infectados son más homogéneas que aquellas aisladas de sus madres.

Algunos estudios sugieren que el fenotipo biológico viral podría influir en el riesgo de transmisión. Así los virus maternos con tropismo para los monocitos y macrófagos tienen mayor probabilidad de transmitir que los que tienen tropismo por las células T.

Los aislados de los niños infectados durante los primeros días de vida son predominantemente M-tropismo, sugiriendo la selectiva transmisión y replicación del virus con tropismo-M.

En apoyo de esta hipótesis, se ha visto, *in vitro*, que los macrófagos del neonato son más susceptibles que los de los adultos frente a la infección por VIH-1 y preferiblemente por virus con tropismo M que no inducen la formación de sincitios.

El VIH-1 puede ser clasificado en al menos 9 diferentes subtipos genotípicos basados en la variación de la región de la envoltura del genoma viral, ello confiere diferencias entre el tropismo celular y la transmisibilidad entre los diferentes subtipos. *Renjifo* y colaboradores han demostrado por primera vez que el subtipo influye en el riesgo de transmisión perinatal y explica las diferencias en las tasas de transmisión.

Madres en ambos extremos del espectro clínico del VIH, enfermedad avanzada o fase de seroconversión, tienen más probabilidad de transmitir el VIH a sus niños, que aquellas mujeres asintomáticas por una mayor replicación viral.

2.2.11.2. Factores Placentarios

El estudio de placentas, de madres infectadas, ha podido aislar el VIH-1 dentro de las células placentarias; aunque esto no se ha correlacionado con el estado de infección del niño.

La infección de los macrófagos placentarios (células de Hofbauer) ha sido documentada, pero es controvertida la de las células del trofoblasto. El mecanismo por el cual penetra el VIH podría incluir el pasaje a través de la disrupción del sincitiotrofoblasto, la endocitosis de partículas virales por las células del trofoblasto con el pasaje a través de la célula y la salida por la superficie de la membrana celular vellositaria, o el transporte activo de inmunocomplejos con la Fc IgG.

Los linfocitos han mostrado, en cultivos, adhesión a las células del sincitiotrofoblasto. Esta adhesión está incrementada con la presencia de citocinas tales como el TNF α , el factor estimulador de los granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y la IL-1.

Es posible que tal adhesión de los linfocitos infectados al sincitiotrofoblasto podría ocasionar la infección de las mismas, particularmente en presencia de las citocinas.

Por otro lado, también podría facilitar la migración de los linfocitos dentro del estroma vellositario donde la infección de los macrófagos placentarios puede ocurrir.

Aquellas circunstancias donde la placenta se asocia con fenómenos de disrupción como la corioamnionitis, el hábito tabáquico y el abuso de drogas ilícitas, están asociadas con un aumento del riesgo de transmisión. Un estudio realizado entre mujeres zaireñas demuestra que la presencia histológica de corioamnionitis estaba asociado con una duplicación del riesgo de transmisión. En madres con valores normales de CD4 y CD8, la inflamación de la membrana placentaria incrementa en cuatro veces el riesgo de transmisión.

2.2.11.3. Factores Fetales

La susceptibilidad de las células fetales para la infección por el virus materno podría representar un papel importante. En un pequeño estudio donde se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica de niños no infectados, nacidos de madres VIH, se encontró una relativa resistencia a la infección frente al virus aislado obtenido de sus madres.

El mecanismo de esta resistencia es desconocido, la reciente identificación de un correceptor para la unión entre el VIH-1 y el CD4 podría dar explicación para este fenómeno. La quimioquina CKR-5 es necesaria para la infección del virus con tropismo M.

Las mutaciones homocigotas en el gen para el correceptor CKR-5 han sido asociadas con la protección de la infección por VIH-1 en múltiples cohorte de expuestos: hemofílicos, homosexuales, consumidores de drogas de uso parenteral.

El papel de la susceptibilidad genética, en algunos estudios, ha sugerido una asociación entre ciertos tipos de HLA con la transmisión.

2.2.11.4. Factores Intraparto

La presencia y cantidad de virus en el tracto genital puede afectar al riesgo de transmisión. *John y colaboradores*, en un estudio realizado entre mujeres embarazadas en Nairobi, detectaron que la presencia de células infectadas por el VIH-1 en las secreciones genitales estaba asociada con inmunosupresión, anemia, secreciones anormales del cervix o vagina y deficiencia severa de vitamina A.

Aunque no hallaron correlación directa entre la CV del tracto genital con la CV sistémica o la cuenta de CD4.

En otro trabajo, *Rasheed y colaboradores* encontraron que en el 17% de las mujeres con niveles altos de ARN VIH-1 no se detectó en las secreciones cervico vaginales, y el 26% de las mujeres sin ARN detectable en plasma, tenían niveles significativos de células con virus en las secreciones genitales.

Una exposición intensa de la piel o las superficies mucosas del niño a la sangre o secreciones maternas durante el proceso del parto, podría favorecer la ruta de transmisión. Las células de Langerhans de la piel y tracto gastrointestinal expresan el CD4 las cuales son infectables por el VIH-1.

Otro mecanismo de transmisión es la vía oral, al tragar fluidos maternos durante el nacimiento. La importancia de los anticuerpos contra el VIH-1 de la mucosa es desconocida.

Se ha visto que la difusión del VIH-1 ocurre a pesar de la presencia de anticuerpos IgA VIH-1 específicos, lo que sugiere que este anticuerpo no neutraliza al virus. Por el contrario, otros autores defienden que la presencia de Ig A anti-VIH-1 en las secreciones maternas estaba asociada con un incremento del riesgo de transmisión.

En este caso, el incremento de anticuerpos locales podría reflejar altos niveles de replicación viral local.

En un gran estudio de cohorte francés, se asoció un incremento del riesgo de transmisión con procesos invasivos (amniocentesis, amnioscopia). Otros factores de riesgo obstétrico eran la ruptura prematura de membranas, la hemorragia en el parto y líquido amniótico sanguinolento. La prolongada duración de la ruptura prematura de membranas podría permitir incrementar la exposición de las secreciones. Esto ha llevado a muchos investigadores a sugerir que la cesárea antes del inicio del trabajo de parto podría prevenir la transmisión.

A este respecto, en un metaanálisis de estudios europeos y americanos concluyó que la cesárea electiva tenía un efecto protector independientemente del efecto que pudiese ofrecer la AZT.

Un trabajo reciente con más de 1600 madres no demostró la disminución en la transmisión después de realizar una cesárea de emergencia o una cesárea electiva. Ninguno de los estudios publicados ha dispuesto de un control adecuado de todas las covariables.

2.2.11.5. Factores del Recién Nacido

La respuesta inmune del recién nacido frente a la exposición del VIH-1, podría jugar un papel en la prevención de la transmisión. Muchos investigadores han registrado una respuesta celular inmune transitoria (del 25%) en niños no infectados nacidos de madres VIH. Estos datos sugieren que la inmunidad mediada por células en el feto o en el recién nacido podría representar un papel crucial en la protección o el aclaramiento de la infección.

2.2.11.6. Factores de la Leche Materna

El riesgo de transmisión a través de la leche materna depende de la cantidad de exposición, el tiempo de exposición, la infectividad de la leche y la susceptibilidad específica del niño. Tanto el calostro como la primera leche podría constituir un riesgo, porque estas tienen un alto contenido en células y en CV.

El antígeno p24 se detectó en la leche solamente durante la primera semana de vida, implicando que la infectividad podría ser mayor en la leche del comienzo. Otros estudios han mostrado que la presencia de ADN por PCR en la leche, así como la duración de la lactancia, no se correlacionaba directamente con transmisión perinatal.

La deficiencia severa de la vitamina A se asoció con un riesgo veinte veces superior de positividad al VIH, para las células de la leche materna de mujeres con un valor de CD4 inferior a 400 células/mm³.

Los anticuerpos (IgG, IgA e IgM) contra el VIH-1 han sido identificados en la leche materna en una proporción significativa entre las mujeres VIH asintomáticas. En un estudio realizado en Ruanda, la combinación de ADN VIH-1 PCR en la leche materna 15 días tras el parto y la ausencia de respuesta IgM frente al VIH-1, es un importante predictor de transmisión. Cualquier factor que incremente la exposición del niño con la sangre y secreciones maternas aumenta el riesgo de transmisión del virus.¹²

2.2.12. CUADRO CLÍNICO

Es posible que, entre 1 y 6 semanas posteriores a la infección, se manifieste un cuadro clínico de variada expresión e intensidad, frecuentemente interpretado como un síndrome gripal o mononucleósico.

El cuadro suele remitir espontáneamente dentro de los 15 días de instalado. Puede aparecer uno o más de los siguientes síntomas y signos: fiebre, irritación faríngea, odinofagia, cefaleas, astenia, adenopatías, exantema morbiliforme y eventualmente meningismo de variada magnitud llegando en ocasiones a acompañarse de grave compromiso neurológico. Los casos más floridos, que suelen estar asociados con

¹² **RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCION DE LA TRANSMISION PERINATAL DEL VIH**
http://www.msal.gov.ar/htm/site/promin/UCMISALUD/publicaciones/pdf/08_HIV.pdf

altos niveles de viremia y brusca caída de los niveles de células CD4, pueden acompañarse de manifestaciones de inmunodeficiencia, tales como candidiasis oral, úlceras bucales o genitales y mas raramente, infecciones oportunistas, tales como neumonía por *Pneumocystisjiroveci*.⁶

2.2.12.1. Clasificación clínica

El actual sistema de estadiaje para la infección por VIH en niños fue desarrollado en 2005 y tiene como fundamento el sistema puesto en vigor desde 1987. Un niño se define como alguien menor de 15 años.

Este sistema de estadificación también requiere la presencia de la infección por el VIH, es decir de anticuerpos contra el VIH para los niños mayores de 18 meses; y resultados virológicos o de la prueba del antígeno p24 positivos si son niños menores de 18 meses.

- **Estadio 1:**
Asintomático o con linfadenopatía generalizada persistente.

- **Estadio 2:**
Hepatosplenomegalia, erupciones papulares pruriginosas, dermatitis seborreica, extensa infección por el virus del papiloma humano o por el molusco contagioso, infecciones por hongos en las uñas, úlceras orales recurrentes, eritema gingival lineal, queilitis angular, aumento de volumen de la parótida, Herpes zóster o infecciones respiratorias altas recurrentes o crónicas incluyendo otitis media, otorrea y sinusitis.

- **Estadio 3:**
 - Trastornos en las que un diagnóstico presuntivo puede hacerse fundamentado en los signos clínicos o investigaciones de laboratorio sencillos:

- Desnutrición moderada inexplicable que no respondiera adecuadamente al tratamiento estándar
 - Diarrea persistente inexplicable de 14 días o más
 - Fiebre persistente inexplicable, bien sea intermitente o constante, durante más de un mes
 - Candidiasis oral fuera del período neonatal
 - Leucoplasia vellosa oral
 - Gingivitis o periodontitis ulcerosa necrosante aguda
 - Tuberculosis pulmonar
 - Presunción de neumonía bacteriana recurrente severa
- Trastornos en las que las pruebas de diagnóstico de confirmación son necesarias:
 - Enfermedad pulmonar crónica asociadas al VIH incluyendo bronquiectasia
 - Neumonitis intersticial linfocítica
 - Anemia inexplicable (<80 g/l), y/o neutropenia ($<1000/\mu\text{l}$) y/o trombocitopenia ($<50\ 000/\mu\text{l}$) durante más de un mes
- **Estadio 4:**
- Trastornos en las que un diagnóstico presuntivo puede hacerse fundamentado en los signos clínicos o investigaciones de laboratorio sencillos:
 - Deterioro grave por malnutrición inexplicable grave o que no responde adecuadamente al tratamiento estándar
 - Neumonía por Pneumocystis
 - Infecciones bacterianas graves y recurrentes, por ejemplo, empiema, piomiositis, infecciones óseas o articulares, meningitis, neumonía, etc

- Infección crónica por herpes simple: oro labial, cutánea o de más de un mes de duración
 - Tuberculosis extrapulmonar
 - Sarcoma de Kaposi
 - Candidiasis esofágica
 - Toxoplasmosis del sistema nervioso central (fuera del período neonatal)
 - Encefalopatía del VIH
- Trastornos en las que las pruebas de diagnóstico de confirmación son requeridas:
 - Infección por CMV: retinitis o infección de los órganos que no sean el hígado, el bazo o los ganglios linfáticos; aparición a la edad de un mes o mayores
 - Criptococosis extrapulmonar incluyendo meningitis
 - Cualquier micosis endémica diseminada (histoplasmosis extrapulmonar, por ejemplo, o coccidioidomicosis, penicilliosis).
 - Criptosporidiosis
 - Isosporiasis
 - Difusión de infecciones por micobacterias no tuberculosas
 - Candida de tráquea, bronquios o pulmones
 - Infección por herpes simple visceral
 - Fístula ano-rectal adquirida asociada al VIH
 - Linfoma no-Hodgkin cerebrales o de células B
 - Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 - Miocardiopatía o nefropatía asociada al VIH ¹³

¹³ **VIH EN EL NIÑO**
http://es.wikipedia.org/wiki/VIH_en_el_ni%C3%B1o

2.2.12.2. Inmunización en recién nacidos VIH positivo

En términos generales se recomiendan las inmunizaciones habituales a los niños hijos de madres VIH positivo dado que el riesgo de infección excede a los potenciales riesgos de la inmunización.

No se administran las vacunas a virus vivos atenuados (triple viral, varicela) a los pacientes infectados VIH que tienen inmunosupresión.

Se administra vacuna antipoliomelítica inactivada a los niños VIH expuestos o infectados. No se administra BCG a los pacientes infectados VIH. En nuestro país no se vacuna con BCG al nacer al hijo de madre VIH positiva, se le indica dicha vacuna luego de descartada razonablemente la infección.

La capacidad de los niños infectados VIH de reaccionar a los antígenos de la vacuna, se relaciona con su estado inmunitario en el momento de la vacunación lo que pudiera ser ineficaz.

Hay que considerar a tales niños como potencialmente susceptibles a las enfermedades evitables con la vacuna incluso si están bien inmunizados. Considerar la inmunoprofilaxis pasiva o quimioprofilaxis luego de exposición a tales enfermedades. Son escasos los datos sobre el efecto de las vacunaciones sistemáticas sobre el nivel de la carga RNA de VIH en los niños. Se ha demostrado en algunos estudios el incremento transitorio de la carga viral después de la aplicación de algunas vacunas, pero no está demostrado que tal incremento agrave la evolución de la infección VIH.

En el Ecuador el esquema de vacunación se indica en el siguiente cuadro explicativo, considerando variantes en el esquema, siempre y cuando el estado inmunológico y clínico del paciente lo amerite.¹⁴

Esquema Nacional de Vacunación Ecuador *

Grupos de edad	Vacuna	No. Dosis	Dosis recomendada	Via de administración	Frecuencia de administración					
					Dosis según edad			Refuerzos		
					1 dosis	2 dosis	3 dosis	1 Refuerzo	2 Refuerzo	3 Refuerzo
Menores 1 año	BCG	1	0,1 ml	I.D.	R.N.					
	HB (Región Amazónica)	1	0,5 ml	I.M.	R.N.					
	OPV	4	2 Gts	V.O.	2m	4m	6m	1 año después de la tercera dosis		
	PENTAVALENTE (DPT+HB+Hib)	3	0,5 ml	I.M.	2m	4m	6m			
	DPT	1	0,5 ml	I.M.				1 año después de la tercera dosis de pentavalente		
12 a 23 meses	SRP	1	0,5ml	S.C.	Dosis única de 12 a 23 meses					

Escolares	DT	2	0,5 ml	I.M.	2do año de básica			7mo año de básica		
	HB (Región Amazónica)	3	0,5 ml	I.M.	1er contacto	1 mes	6 meses	7mo año de básica		

2.2.13. DIAGNOSTICO

Un diagnóstico y tratamiento tempranos pueden salvar muchas vidas de recién nacidos infectados con el VIH, según un informe conjunto de Unicef y otras agencias de Naciones Unidas difundido en Nueva York.

El diagnóstico en las primeras doce semanas de vida permite una tasa de supervivencia del 75 por ciento, según el jefe del Departamento de VIH/SIDA en Unicef, Jimmy Kolker.¹⁵

¹⁴ European Collaborative Study. Cesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 Infection. Lancet 1994; 412:1464-1467.

¹⁵ **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO TEMPRANO PUEDEN SALVAR VIDAS RECIÉN NACIDOS CON VIH**
<http://www.salud.com/salud-infantil/diagnostico-y-tratamiento-temprano-pueden-salvar-vidas-recien-nacidos-con-vih.asp>

2.2.13.1. Diagnóstico de laboratorio

La triada diagnóstica de la PIH (*primoinfección humana*), incluye historia de exposición al virus VIH, síntomas compatibles y evidencia de laboratorio. Las pruebas de pacientes con PIH en curso pueden resultar pruebas negativas, si aún no ha generado la respuesta humoral correspondiente. Frecuentemente, el hallazgo es una prueba de ELISA negativa o con positividad débil asociada (*Western Blot indeterminado*).

2.2.13.2. Métodos auxiliares de laboratorio

Los exámenes de laboratorio pueden presentar valores normales o eritrosedimentación acelerada, linfopenia y aumento de transaminasas.

Los elementos orientadores que puede aportar el laboratorio general, son escasos:

- Trombocitopenia (45%)
- Anemia
- Leucopenia
- Neutropenia
- Linfopenia
- Monocitosis
- Leucocitosis
- Trombocitosis
- Alteración de la función hepática (20%)

De esta manera, si bien para algunos autores la clave para la pesquisa de la infección primaria de VIH se basa en la sospecha clínica, esta última es uno de los pilares junto con la epidemiología y el empleo de un algoritmo racional de diagnóstico.⁶

2.2.13.3. Métodos auxiliares de laboratorio especializado

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH sólo puede establecerse por métodos de laboratorio, ya que en ningún caso las manifestaciones clínicas son lo suficientemente específicas.

Los métodos directos detectan al propio virus o alguno de sus componentes, como proteínas o ácidos nucleicos, mientras que los indirectos reconocen los anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunitario como respuesta a la infección vírica.

La detección por métodos directos o indirectos del VIH ha permitido no solo reconocer a las personas infectadas y establecer medidas preventivas adecuadas, sino que además constituye una ayuda esencial en el seguimiento de los pacientes para conocer el pronóstico de la enfermedad y la eficacia del tratamiento utilizado.¹⁶

En el siguiente cuadro se detallan las técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH.

Técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la infección por VIH
1. MÉTODOS INDIRECTOS
a. Pruebas de screening serológicas
I. Técnicas inmunoenzimáticas (EIA)
• EIA indirecto con antígeno obtenido de lisado vírico (primera generación)
• EIA indirecto o competitivo con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos (segunda generación)
• EIA de tipo sándwich o de inmunocaptura, con antígeno obtenido de proteínas recombinantes y/o péptidos sintéticos y detección conjunta de anticuerpos específicos de clase IgG, IgM e IgA (tercera generación)
• Detección combinada de anticuerpos específicos y antígeno de VIH (cuarta generación)
II. Otras técnicas
• Aglutinación
• <i>Dot blot</i>
• Inmunocromatografía
b. Pruebas confirmatorias
I. Western blot
II. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)
III. Radioinmunoprecipitación (RIPA)
IV. Inmunoensayo lineal (LIA)

¹⁶ **DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH**
<http://saei.org/hemero/libros/c06.pdf>

2. MÉTODOS DIRECTOS

a. Cultivo vírico

b. Detección de antigenemia (antígeno p24)

c. Detección molecular de ADN provírico y ARN vírico

I. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

II. ADN ramificado (bdNA)

III. Amplificación basada en la transcripción o TMA (NASBA)

2.2.13.4. Diagnóstico de infección por VIH pediátrica

Existen distintas circunstancias en pediatría donde se plantea realizar el diagnóstico de VIH en el niño:

- a) niño menor de 18 meses hijo de madre VIH positiva conocida.
- b) niño mayor de 18 meses donde la captación de la madre VIH positiva fue luego de los 18 meses de vida del niño.
- c) transmisión horizontal de la infección.

Para los puntos b y c el diagnóstico de infección VIH se basa en la demostración de la respuesta inmune humoral frente a los diferentes antígenos del VIH. Los estudios paraclínicos para el diagnóstico de infección en estos casos son los mismos que se realizan para el diagnóstico en el adulto utilizando técnicas de tamizaje serológico.

A partir de los 18 meses la detección de anticuerpos IgG Elisa y la confirmación por Western Blot son suficientes para el diagnóstico de infección VIH.

En el niño menor de 18 meses para el diagnóstico de infección VIH se realizan test que detectan directamente la presencia del virus dado que los anticuerpos maternos IgG atraviesan la placenta y pueden persistir en la sangre del niño por un período de hasta 18 meses.¹⁷

¹⁷ **PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN PEDIATRÍA**
http://www.mysu.org.uy/IMG/pdf/sida_pediaticas_normas.pdf

No obstante, estos tests pueden detectar solamente la mitad o unos pocos niños afectados perinatalmente, lo que refleja una baja CV, el secuestro del virus en otros tejidos o una transmisión reciente, al final de la gestación, el tercer trimestre o durante el parto. Las IgG maternas atraviesan la placenta y persisten en la sangre del niño hasta los 12 meses de vida (*promedio*), con extremos poco frecuentes de 6 – 22 meses, por lo cual no se puede utilizar los métodos de detección de IgG efectivos como en el adulto.

Para realizar el diagnóstico de infección por VIH durante los primeros 12 meses de vida es necesario demostrar la presencia del virus en sangre por cualquiera de los métodos mencionados para el periodo ventana (*detección del genoma viral por PCR, aislamiento viral en cocultivo con linfocitos, detección del antígeno p24 por ELISA*).¹⁸

Otra posibilidad es detectar la presencia de IgA específica en suero, ya que la IgA materna no atraviesa la placenta y alcanza su mayor sensibilidad a partir de los 6 meses de vida del niño.

Las pruebas para detectar IgM específica no se utilizan por su escasa sensibilidad. La PCR es, en general la prueba preferida por su sensibilidad y especificidad.

Es necesario poner especial atención en la elección de los cebadores correctos para detectar las posibles variantes virales circulantes en la población. La prueba de detección de antígeno p24 es más económica pero tiene menor sensibilidad.⁶

¹⁸MANUAL DE PEDIATRÍA (UNIVERSIDAD ESTATAL DE BOLIVAR)

Editor: Dr. Kléver Arregui Saltos

Capítulo 54. RECOLECCIÓN, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE MUESTRAS CLÍNICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES. Método de Elisa.

Autor: Dr. Galo Saltos Chávez

Primera Edición; 2007, Guaranda – Ecuador

Pgs. 951 – 952

2.2.13.5. Test virológicos para el diagnóstico de infección VIH en el niño menor de 18 meses

El test de amplificación de los ácidos desoxirribonucleicos (PCR / ADN) es el que se recomienda para el diagnóstico de la infección VIH en los menores de 18 meses.

2.2.13.5.1. PCR ADN VIH

Es el método de referencia usado en nuestro país. Permite la detección del ADN pro viral integrado en los linfocitos sanguíneos. Los niños infectados in útero pueden tener resultado positivo desde el nacimiento mientras que los infectados intraparto tienen resultado negativo al nacimiento y luego positivos.

En el diagnóstico por PCR de la infección perinatal VIH se debe tener en cuenta los problemas de contaminación durante la realización de la técnica que producen positivos, así como la posibilidad de falsos negativos asociados a baja concentración de los linfocitos circulantes, bajo número de copias de ADN pro viral o presencia de variantes genotípicas.

No debe usarse sangre de cordón umbilical para la realización de las pruebas diagnósticas por la posibilidad de contaminación materna.

2.2.13.5.2. PCR ARN VIH

La PCR para la detección del ácido ribonucleico (ARN) mide la presencia de viriones libres en el plasma. Estudios de detección del PCR VIH RNA en plasma es tan sensible como el VIH DNA PCR para diagnóstico temprano en niños VIH expuestos.

Pero hasta el momento la investigación de ARN viral (carga viral) no está validada por los laboratorios de referencia internacionales para el diagnóstico de infección

perinatal Sin embargo podría ser usado el VIH RNA como test confirmatorio para aquellos niños VIH DNA PCR positiva.

2.2.13.5.3. Ag p24

Estudio de baja sensibilidad por lo que no se utiliza para el diagnóstico de VIH en pediatría.

2.2.13.5.4. Cultivo de VIH

Presenta una sensibilidad similar al PCR ADN VIH. ¹¹

2.2.14. TRATAMIENTO

Las indicaciones de tratamiento para la infección primaria es controvertida y por tanto, se la considera opcional en las guías internacionales de tratamiento, dado que se desconoce si el tratamiento temprano tendrá beneficios clínicos, virológicos e inmunológicos a largo plazo.⁶

2.2.14.1. Actitud terapéutica en el Recién Nacido

En el niño es de capital importancia una intervención precoz, pues se ha demostrado la efectividad del tratamiento antirretrovírico en la prevención, cuando se inicia precozmente.

2.2.14.2. Hijo de madre infectada tratada durante el embarazo

Esta es la situación más común; la pauta recomendada es la profilaxis con ZDV oral a 2 mg/kg cada 6 horas en el recién nacido en las 6 primeras semana. Se iniciará lo antes posible, idealmente en las primeras 8 horas después del parto. En caso de no poder utilizarse la vía oral, se administrará intravenosa con dos terceras partes de la dosis oral.

En el niño menor de 34 semanas, la dosis recomendada es de 1.5 mg/kg cada 12 horas por vía oral, durante las 2 primeras semanas, seguida de 2 mg/kg cada 8 horas hasta completar las 6 semanas de tratamiento.¹⁹ En el caso que el niño se detecte infectado con VIH en sus primeros 6 meses de vida, la administración de zidovudina, lamivudina o nevirapina, se iniciará tratamiento por un periodo máximo de 6 meses desde el momento del diagnóstico.²⁰ Las dosis de los fármacos antirretrovirales usados en pediatría se calculan en relación a la superficie corporal.

Cálculo de superficie corporal (SC) en metros cuadrados:

$$SC = \sqrt{(\text{peso en Kg} \times \text{estatura en cm}) / 3600}$$

2.2.14.3. Tratamiento Médico de la enfermedad por el VIH

La infección pediátrica ha evolucionado desde una enfermedad rápidamente progresiva y letal durante los primeros años de la epidemia, hacia una infección crónica con supervivencia prolongada. Muchos niños con infección adquirida durante el periodo perinatal sobreviven hasta los ocho años de edad o más, en base a un correcto tratamiento.

La creación de antirretrovirales muy activos, la medición de la carga viral, y la disponibilidad de medicamentos profilácticos para prevenir ciertas infecciones oportunistas, han alterado de manera notoria el tratamiento de la infección por VIH.

La FDA ha aprobado 14 antirretrovirales, 10 de los cuales se han aprobado para uso en pediatría.

¹⁹ **ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA**(revista)
Volumen: 19, Nº 7; Año: agosto a septiembre del 2001
Publicación oficial de la sociedad Española de enfermedades infecciosas

²⁰ **PROYECTO NACIONAL DE REDUCCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MADRE HIJO DE VIH MANUAL DE PROCEDIMIENTOS**
www.onusida.org.co/otrosproyectos/rtmh/manualprocedimientos.pdf

2.2.14.4. Asistencia del lactante que tiene riesgo de infección por el VIH

Los estándares obstétricos y las pautas publicadas recomiendan con firmeza ofrecer pruebas para VIH a toda embarazada; esto permite a las mujeres quedar informadas acerca del VIH, recibir cuidado para su enfermedad y participar en la toma de decisiones respecto al modo de parto y la quimioprofilaxis para disminuir el riesgo de transmisión perinatal del virus.

En el siguiente cuadro se resume el tratamiento de niños expuestos al VIH in utero:

<i>Edad</i>	<i>Tratamiento</i>
Nacimiento	PCR de ADN de VIH; se inicia zidovudina
2 semanas	PCR de ADN de VIH; CBC (vigilancia para anemia)
6 semanas	PCR de ADN de VIH; CBC, se suspende la zidovudina; se inicia profilaxis contra PCP; se inicia inmunizaciones
4 meses	Se continúa la profilaxis contra PCP
6 meses	Se suspende la profilaxis contra PCP si las pruebas para VIH permanecen negativas
12 a 15 meses	ELISA para VIH – 1

PCR = reacción de cadena polimerasa; CBC = biometría hemática completa; PCP = neumonía por Pneumocystiscarinii; ELISA = valoración inmunoabsorbente ligada a enzima

2.2.14.4.1. Antirretrovirales disponibles actualmente

Como mencionamos 10 fármacos de 14 son aprobados por la FDA para uso pediátrico, mismos que están disponibles para regímenes terapéuticos.

Dos clases de fármacos se enfocan en la enzima inversotranscriptasa: *los inhibidores de la inversotranscriptasa nucleósidos y los inhibidores de la inversotranscriptasa no nucleósidos (NNRTI)*; en tanto una tercera clase, *los inhibidores de proteasa*, se dirigen hacia la enzima viral proteasa. Al menos dos problemas complican el logro de un régimen de dosificación óptimo para niños:

1. Variabilidad amplia de la absorción del fármaco y el metabolismo del mismo entre los niños.
2. Interacciones farmacológicas dentro de regímenes complejos que afectan de manera importante los parámetros farmacocinéticos.

A continuación fármacos antirretrovirales disponibles en pediatría y las dosis recomendadas.¹¹

DOSIS DE FARMACOS ANTIRETROVIRALES DE USO MAS FRECUENTE EN PEDIATRIA

FARMACO	DOSIS	TOXICIDAD	INSTRUCCIONES ESPECIALES
ZIDOVUDINA	160 mg/m ² cada 8 hs neonato vo:2 mg/kg/6hs iv 1,5 mg/kg /6hs prematuros vo 2 mg/kg/12hs iv 1,5mg/kg/12hs adolescentes 300 mg/12hs	ANEMIA GRANULOCITOPENIA CEFALEAS	puede darse con comidas disminuir dosis en ptes con afectación renal grave y afectación hepática la solución iv se conserva en heladera 24hs
Lamivadina	4mg/kg/12hs neonato 2mg/kg/12hs adolescentes 150 mg/12 hs	CEFALEAS NAUSEAS DIARREA DOLOR ABDOMINAL	puede ser administrada con comidas sol oral guardar temperatura ambiente disminuir dosis ptes con afectación renal
Didanosina	90 mg/m ² /12hs adolescentes <60kg 125mg bid adolescentes >60kg 200mgbid	NAUSEAS DIARREA DOLOR ABDOMINAL NEUROPATIA PANCREATITIS	la comida disminuye la absorción, administrar con estomago vacio
ABACAVIR	> 3 meses 8 mg/Kg cada 12 hs	2 a 4% reacciones de hipersensibilidad síntomas pueden aparecer en primeras 6 semanas desde el inicio si aparece hipersensibilidad se debe interrumpir y no reintroducir	
Estavidina 1 mg/kg/12hs	niños 1 mg/kg/12hs adolescentes	CEFALEAS, MANCHAS CUTANEAS,	puede administrarse con comidas disminuir dosis en ptes. con afectación renal

	30-60 kg: 30 mg/12 hs adolescentes >60 kg 30-40 mg/12 hs	SINTOMAS GASTROINTESTINALES	
NEVIRAPINA	terapia inicial 150 mg a 200mg/m ² día por 14 días con aumento posterior a cada 12 hs recién nacido: 2mg/kg/24 hs primeros 14 días luego 4mg/kg/ cada 24 hs hasta 2 meses a partir 2 meses dosis estándar adolescentes 200 mg /12 hs iniciando cada 24 hs por 14 días	EXANTEMA SOMNOLENCIA AUMENTO DE TRANSAMINASAS	puede ser administrada con comidas suspensión debe agitarse bien y guardarse a temperatura ambiente
EFAVIRENZ	mayores de 3 años una vez al día de noche 10 a 15 kg 200 mg 15 a 20 kg 250 mg 20 a 25 kg 300 mg 25 a 32,5kg 350 mg 32,5 a 40 kg 400	EXANTEMA, SOMNOLENCIA, INSOMNIO CONFUSION, ALTERACION DE LA CONCENTRACION, ALUCINACIONES TERATOGENICO	puede tomarse con o sin alimentos no administrar con comidas ricas en grasas
NELFINAVIR	55 a 60 mg/Kg/12 hs o 35 mg/Kg/8hs adolescentes 1250 mg/Kg/12 hs	DIARREA, NAUSEAS HIPERGLICEMIA	administrar en la comida puede mezclarse con agua, leche pura, no puede mezclarse con comidas acidas las tabletas pueden disolverse en agua y se produce una solución que puede mezclarse con leche
LOPINAVIR/r	niños: 230mg/m ² cada 12 hs de lopinavir (caps) coadministrador con efv o nvp 300 mg/m ² cada 12 hs de lopinavir (caps) adolescentes 400 mg	nauseas, diarrea	sol oral alto contenido en alcohol

de lopinavir cada
12 hs
(3 caps)
coadministrado
con efv o nvp en
adolescentes 533,3
mg de lopinavir
(4 cápsulas)

2.3. DEFINICION DE TERMINOS BASICOS

Adsorción

La adsorción es un proceso por el cual átomos, iones o moléculas son atrapados o retenidos

Anticuerpo

Los anticuerpos también conocidos como inmunoglobulinas, son glicoproteínas del tipo gamma globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre u otros fluidos corporales de los vertebrados, disponiendo de una forma idéntica que actúa como receptor de los linfocitos B y son empleados por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar elementos extraños tales como bacterias, virus o parásitos.

Antígeno

Un antígeno es una sustancia que desencadena la formación de anticuerpos y puede causar una respuesta inmunitaria. La definición moderna abarca todas las sustancias que pueden ser reconocidas por el sistema inmune adaptativo, bien sean propias o ajenas.

CD4

(Cúmulo de **Diferenciación4** o cluster of differentiation, es una molécula que se expresa en la superficie de algunas células T y en las células dendríticas. Es una glucoproteína monomérica de 59 kDa de peso que contiene cuatro dominios (D1, D2, D3, D4) de tipo inmunoglobulinas.

Célula dendrítica

Tipo de células especializadas características del sistema inmunitario de mamíferos. Aunque forman parte de la inmunidad innata,¹ siendo capaces de fagocitar patógenos, su función principal es procesar material antigénico, devolverlo a su superficie y presentarlo a las células especializadas del sistema inmunitario adaptativo.

ABREVIATURAS

ABC: Abacavir

ADN: Acido desoxirribonucleico

AI: Atención integral

ALT: Transaminasa glutamico-piruvica (SGPT)

Anti – HBc: Anticuerpo anti-core hepatitis B

ARN: Acido ribonucleico

ARV: Antirretroviral

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

BID: Dos veces al día (cada 12 horas)

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CD4: Linfocitos T CD4

CDF: Combinación de dosis fija

CV: Carga viral

d4T: Estavudina

DRV: Darunavir

ddI: Didanosina

EFV: Efavirenz

ELISA: Enzima LinkedImmunoabsorbentAssay (ensayo inmunoenzimatico ligado a enzimas)

ETV: Etravirina

FDA: Food and DrugAdministration, Administracion de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos

HTLV: Human T-lymphotropic virus) son viruslinfotrópicos de células T del ser humano. Se trata de retrovirus que pertenecen a la subfamiliaOncovirinae.

ITRN: Inhibidores de la transcriptasa reversa nucleosidos

ITRNN: Inhibidores de la transcriptasa reversa no-nucleosidos

ITS: Infecciones de transmisión sexual

IV: Intravenoso

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

NAIVE: No han tenido tratamiento antirretroviral previo

NVP: Nevirapina

ONUSIDA: Organización de Naciones Unidas contra el Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PPD: Derivado proteico purificado (tuberculina)

PPE: Profilaxis postexposición

PPL: Personas privadas de la libertad

RAL: Raltegravir

RTV: Ritonavir

SIDA: Síndrome de inmuno deficiencia adquirida

TAR: Tratamiento antirretroviral

TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad

TDF: Tenofovir disoproxil fumarato

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

2.4. HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.4.1. HIPÓTESIS

La prevalencia de VIH en recién nacidos no se relaciona directamente con las madres adolescentes portadoras de VIH/SIDA, que son atendidas en el Hospital Gineco – Obstétrico Isidro Ayora de la ciudad de Quito.

2.4.2. VARIABLES

2.4.2.1. Variable independiente

- Madres portadoras del VIH

2.4.2.2. Variable dependiente

- Prevalencia de VIH en recién nacidos

2.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIONES CONCEPTUALES	CATEGORÍAS	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS
Madres portadoras del VIH	Infección viral crónica está caracterizada por un periodo en el que hay un deterioro lento del sistema inmune	Infección viral deterioro lento del sistema inmune	Técnicas ✓ Observación Instrumentos ✓ Historia Clínica ✓ Partes diarios de consulta externa ✓ Exámenes Laboratorio
Prevalencia de VIH en recién nacidos	Cuantifica la proporción de RN en una población que tienen VIH en un determinado momento proporcionando una estimación de la proporción que tenga la enfermedad en ese momento	Cuantifica la proporción de una población que tiene VIH	Técnicas ✓ Observación Instrumentos ✓ Hoja perinatal ✓ Reportes estadísticos ✓ Reportes epidemiológicos

CAPÍTULO 3

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. MÉTODO

– TIPO DE INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio descriptivo, de carácter transversal.

– DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Tiene un diseño estructurado directamente en el campo de acción con soporte en bases de datos del sistema que maneja el HGOIA.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1. POBLACIÓN

La población está representada por 29 recién nacidos diagnosticados como VIH positivos independientemente del modo de transmisión.

3.2.2. MUESTRA

No se toma muestra debido a que la población en estudio es baja.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.3.1. TECNICA

- Observación

3.3.2. INSTRUMENTOS

- Historias Clínicas
- Hoja de CLAP de la madre y el neonato
- Partes diarios de ginecología y neonatología
- Reportes del servicio de epidemiología y estadística

3.4. TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La información obtenida en el Hospital Gineco – Obstétrico Isidro Ayora de Quito, serán interpretados bajo la modalidad de cuadros explicativos, en la que constaran datos que irán desde lo general a lo particular; además se utilizará el sistema de Excel para la graficación de forma representativa en barras o pasteles.

Finalmente cada cuadro constará de una interpretación analógica de su contenido, expresado en números.

3.5. TABLAS Y GRAFICOS

TABLA N° 1

**PARTOS Y CESÁREAS POR GRUPOS DE EDAD EN EL PERIODO
COMPRENDIDO 1° de SEPTIEMBRE DEL 2010 al 30 DE JUNIO DEL 2011**

MESES	EDAD							
	10 – 14 años				15 – 19 años			
	PN	%	C	%	PN	%	C	%
Septiembre	7	8.33%	5	15.15%	210	10.81%	60	8.79%
Octubre	11	13.09%	-	0%	223	11.48%	77	11.29%
Noviembre	7	8.33%	6	18.18%	186	9.58%	71	10.41%
Diciembre	8	9.52%	2	6.06%	224	11.54%	78	11.43%
Enero	9	10.71%	6	18.18%	167	8.6%	71	10.41%
Febrero	10	11.9%	-	0%	171	8.8%	72	10.55%
Marzo	7	8.33%	4	12.12%	205	10.56%	60	8.79%
Abril	11	13.09%	4	12.12%	195	10.04%	61	8.94%
Mayo	7	8.33%	3	9.09%	182	9.37%	63	9.23%
Junio	7	8.33%	3	9.09%	178	9.17%	69	10.11%
TOTAL	84	100%	33	100%	1941	100%	682	100%

PN= parto normal C= cesárea

FUENTE: Estadística y Registros Médicos
ELABORADO: Carlos Cárdenas F.

MADRES ADOLESCENTES

PARTOS NORMALES	2025	73.90%
CESAREAS	715	26.09%
TOTAL DE PARTOS	2740	100%

La población de madres adolescentes comprende de los 10 a 19 años de edad y nos dan un total de 2740 pacientes que han estado embarazadas y que no necesariamente son VIH positivas; es así que a partos normales corresponde el 73.9% y cesáreas el 26.09%, lo que indica que la mayoría de las adolescentes han tenido un parto vaginal.

TABLA N° 2

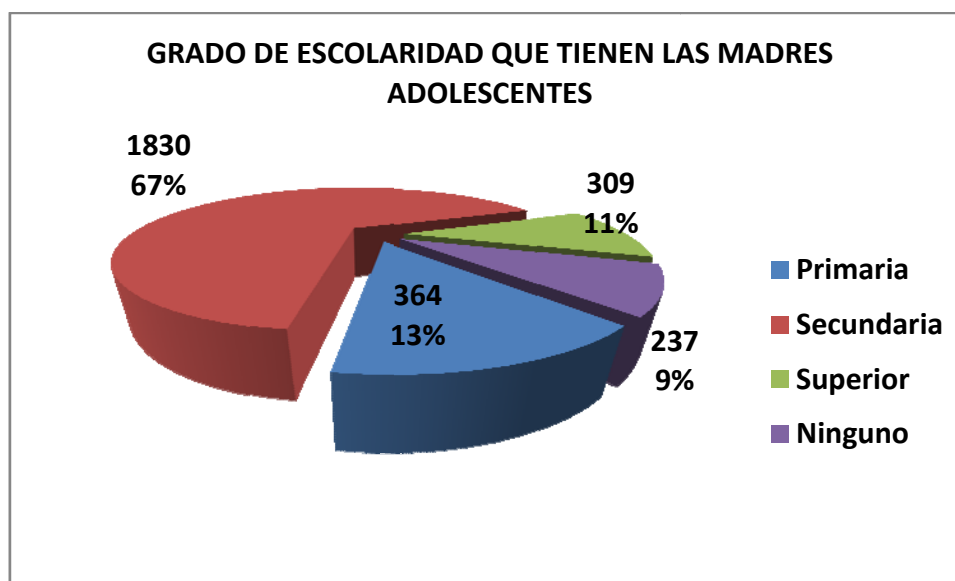
GRADO DE ESCOLARIDAD QUE TIENEN LAS MADRES ADOLESCENTES

INSTRUCCION	EDAD	
	10 – 19 años	%
Primaria	364	13%
Secundaria	1830	67%
Superior	309	11%
Ninguno	237	9%
TOTAL	2740	100%

FUENTE: hoja de CLAP

ELABORADO: Carlos Cárdenas F.

GRAFICO N° 2



FUENTE: Tabla N° 2

En cuanto al grado de instrucción, de 2740 madres adolescentes 1830 que representan el 67% han cursado la secundaria, frente a 364 que corresponde al 13% con estudios primarios, de ahí que 309 que sería el 11% tienen instrucción superior, y una mínima población 237 adolescentes que corresponden el 9% que no ha estudiado.

TABLA N° 3

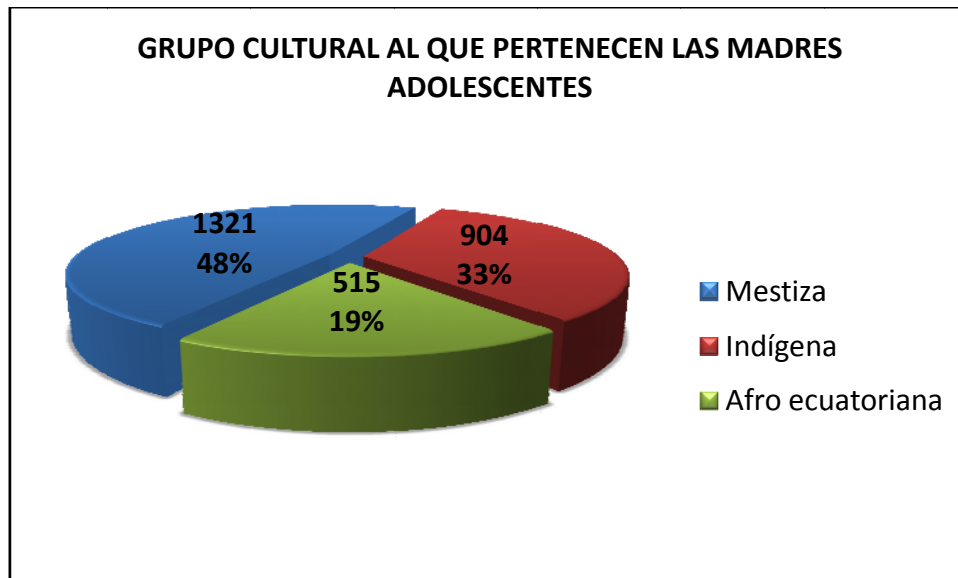
**GRUPO CULTURAL AL QUE PERTENECEN
LAS MADRES ADOLESCENTES**

RAZA	CASOS	%
Mestiza	1321	48.21%
Indígena	904	32.9%
Afro ecuatoriana	515	18.79%
TOTAL	2740	100%

FUENTE: hoja de CLAP

ELABORADO: Carlos Cárdenas F.

GRAFICO N° 3



FUENTE: Tabla N° 3

Se han considerado a los grupos culturales más representativos del país, incidiendo en la muestra en estudio, siendo la raza mestiza la más representativa con 1321 pacientes que corresponden al 48.21%, seguida de la raza indígena con 904 pacientes que comprende el 32.9%; y un grupo no tan pequeño de adolescentes afroecuatorianas, 515 pacientes que representan el 18.79% de la muestra en estudio.

TABLA N° 4

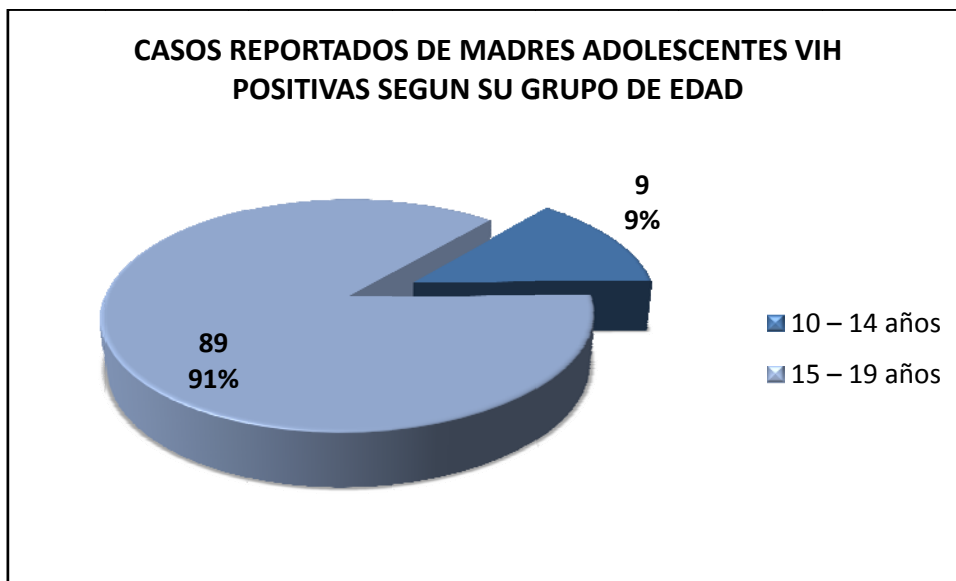
**CASOS REPORTADOS DE MADRES ADOLESCENTES
VIH POSITIVAS SEGÚN SU GRUPO DE EDAD**

EDAD	CASOS	%
10 – 14 años	9	9%
15 – 19 años	89	91%
TOTAL	98	100%

FUENTE: Reportes del servicio de Epidemiología

ELABORADO: Carlos Cárdenas F.

GRAFICO N° 4



FUENTE: Tabla N° 4

De la muestra estudiada y considerando la edad al que correspondan las madres adolescentes, se han reportado 98 casos de madres VIH positivo y prevalecen entre las madres de 15 a 19 años, 89 casos que representan el 91%, ante 9 casos en adolescentes de 10 a 14 años, esto corresponde al 9% de embarazos confirmados como cero positivos

TABLA N° 5

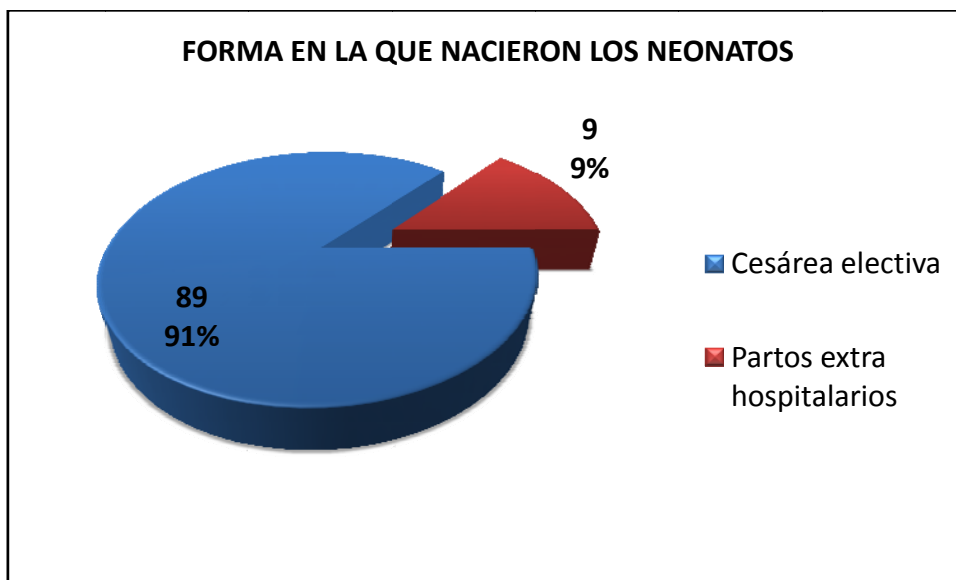
**FORMA EN LA QUE NACIERON LOS NEONATOS
DE MADRES ADOLESCENTES VIH POSITIVAS**

PROCEDIMIENTO	CASOS	%
Cesárea electiva	89	91%
Partos extra hospitalarios	9	9%
TOTAL	98	100%

FUENTE: Estadística y registros médicos

ELABORADO: Carlos Cárdenas F.

GRAFICO N° 5



FUENTE: Tabla N° 5

Desde el periodo de estudio que va a partir del 1° de Septiembre del 2010 al 30 de Junio del 2011, se realizaron 715 cesáreas electivas; de este grupo de pacientes, 98 casos fueron reportados como VIH positivo, 89 de ellas eran pacientes que durante su etapa prenatal recibieron tratamiento y terminaron en cesárea, es decir el 91% se rigió al protocolo establecido por el MSP del Ecuador; el resto de pacientes, 9 casos en concreto que representan el 9% nacieron fuera de la unidad hospitalaria por vía vaginal.

TABLA N° 6

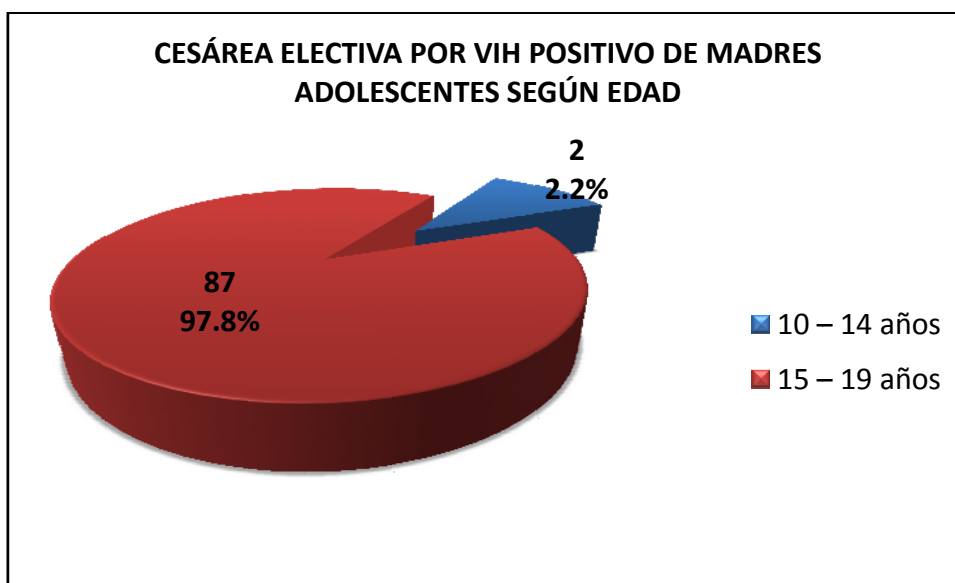
**CESÁREA ELECTIVA POR VIH POSITIVO DE
MADRES ADOLESCENTES SEGÚN EDAD**

EDAD	CASOS	%
10 – 14 años	2	2.2%
15 – 19 años	87	97.8%
TOTAL	89	100%

FUENTE: Estadística y registros médicos

ELABORADO: Carlos Cárdenas F.

GRAFICO N° 6



FUENTE: Tabla N° 6

Correlacionando con la tabla anterior; de los 98 casos de madres adolescentes VIH positivas sometidas a cesárea, 87 pacientes es decir el 97.8% estuvieron entre los rangos de edad de 15 a 19 años frente a 2 casos que representan el 2.2% de pacientes de 10 a 14 años.

TABLA N° 7

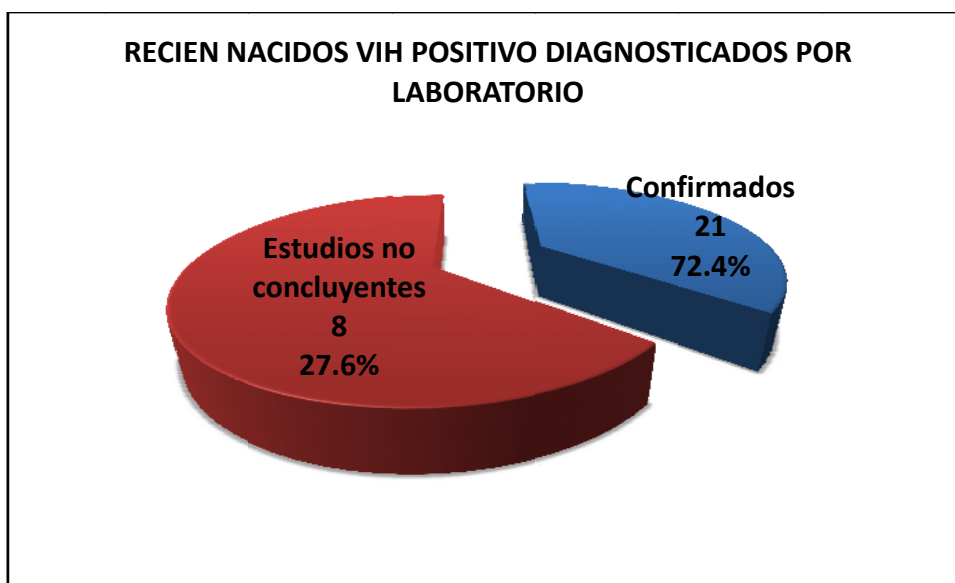
**RECIEN NACIDOS VIH POSITIVO DIAGNOSTICADOS
POR LABORATORIO**

CASOS	NUMERO	%
Confirmados	21	72.4%
Estudios no concluyentes	8	27.6%
TOTAL	29	100%

FUENTE: Reportes del servicio de Epidemiología y Laboratorio

ELABORADO: Carlos Cárdenas F.

GRAFICO N° 7



FUENTE: Tabla N° 7

Tomando en cuenta que se reportaron 98 casos de madres adolescentes VIH positivas y por ende 98 neonatos; se diagnostican 29 recién nacidos VIH positivo mediante laboratorio institucional, distribuidos como casos confirmados 21 y que representan el 72.4%, versus 8 neonatos en la que aun los estudios no son concluyentes de confirmación y lo que correspondería al 27.6% de los casos encontrados.

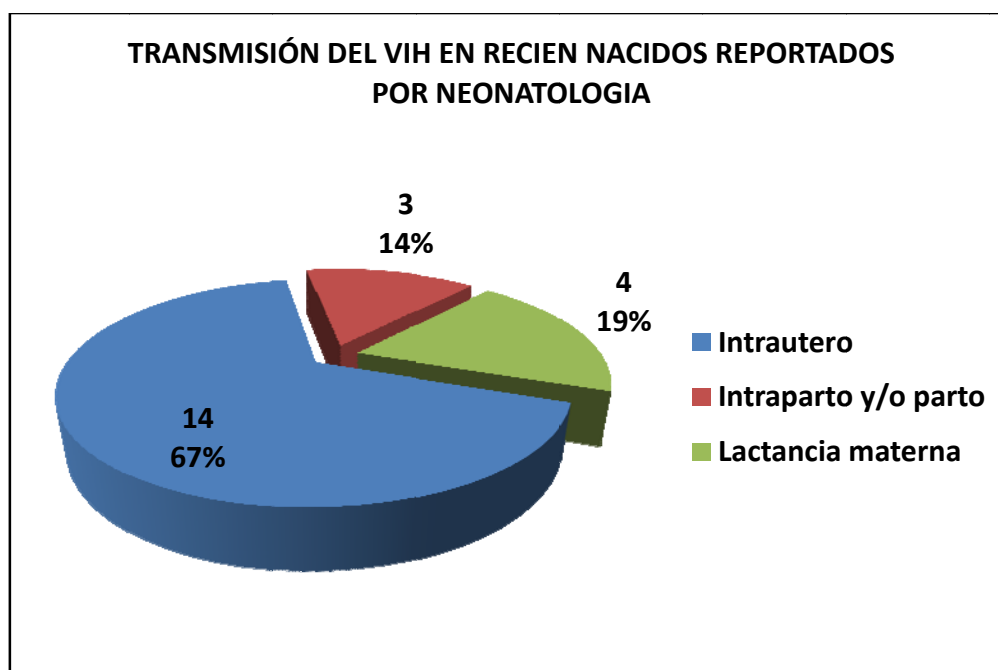
TABLA N° 8

**TRANSMISIÓN DEL VIH EN RECIEN NACIDOS
REPORTADOS POR NEONATOLOGIA**

TIPO	CASOS	%
Intrauterio	14	67%
Intraparto y/o parto	3	14%
Lactancia materna	4	19%
TOTAL	21	100%

FUENTE: Partes diarios de neonatología y registros de laboratorio
ELABORADO: Carlos Cárdenas F.

GRAFICO N° 8



FUENTE: Tabla N° 8

Aunque no está del todo claro la verticalidad de la transmisión en los 21 neonatos diagnosticados como VIH positivos en el presente estudio; según las hojas perinatales, se considera que 14 casos se contagiaron intrauterio lo que representa el 66.7%; de igual manera hubo 3 casos descrito por contagio con fluidos vaginales durante el parto, es decir el 14.3%, conjuntamente con 4 caso de contagio por lactancia materna correspondiendo al 19% del total de casos reportados de neonatos VIH positivos.

CAPÍTULO 4

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de casos de VIH en recién nacidos está en aumento
2. El riesgo de transmisión vertical no se mantiene en todos los casos reportados de madres adolescentes
3. Es evidente la vulnerabilidad al VIH en las madres adolescentes
4. El protocolo de tratamiento ha sido aplicado en todos los casos reportados como manda la norma del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.
5. No existen registros protocolizados para el seguimiento de los neonatos VIH positivos

4.2. RECOMENDACIONES GENERALES

1. Proteger la vida y la salud de los niños es una exigencia que ha quedado plasmada en diversos instrumentos internacionales, por medio de los cuales se establece como obligación del Estado hacer todo lo inmediatamente posible para proteger a los niños y niñas de una muerte prevenible.
2. Enfatizar campañas de prevención masiva en adolescentes informando sobre el riesgo del VIH y embarazo.
3. Estandarizar un protocolo de seguimiento a madres adolescentes y recién nacidos VIH positivos para optimizar el régimen de tratamiento.

4.2.1. RECOMENDACIONES EN INFANTES VIH POSITIVOS

1. Enfatizar importancia de la profilaxis de ZDV por 6 semanas

2. Hacer pruebas diagnósticas de VIH para establecer o descartar infección por VIH lo más temprano posible.
3. Referir a un especialista en VIH.
4. Seguimiento a largo plazo para infantes infectados e infantes expuestos a antirretrovirales.
5. Ofrecer servicios de apoyo para la familia.
6. Recomendación de no lactar (las madres que estén considerando lactar sus bebés deben conocer su estatus serológico para VIH).

5. BIBLIOGRAFIA

- CECCHINI, Emilio. INFECTOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS, Sección 16: Infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana y SIDA. Edición 2, 2010, editorial JOURNAL.
- CONNOR E. Sperling RS, Gelber R, Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency virus Tipe with Zidovudine Treatment. N engl J Med 1994; 331-1173.
- COOL O, Suy A, Hernandez S, Piza S, et al Prenatal. Dignis in Human Immunodeficiency virus Infected Women: a New escreening program for cromosomal anomalies. am J obstetric Gynecol 2006,194-192
- Dr. KLÉVER Arregui Saltos, MANUAL DE PEDIATRÍA, Capítulo 54. *RECOLECCIÓN, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE MUESTRAS CLÍNICAS EN EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES. Método de Elisa.* Primera Edición; 2007, Editorial UNIVERSIDAD ESTATAL DE BOLIVAR, Pgs. 951 – 952
- Dr. VICTOR G, Daniels, SIDA Sindrome de Inmunodeficiencia Adquirida, segunda edicion, editorial manual moderno, S.A de CV Mexico DF.
- FIGUEROA A. Manejo Obstetrico de la paciente con Infeccion por VIH. revista cientifica, volumen # 4, fecha de edicion 2005. Editorial Masson.
- GOMEZ Sirvent J. Sida Infantil en Pediatria Canaria.Herrera Hernandez, M lopez Sanblas JP, edicion Camares 1997.
- LAPOINTE N, Michand J, Pekovik A, Chanssean J, Dupuy J, Transplacental Transmission of HIV II Virus, M engl J, Med 1985; 312-1325.
- RODES Teixidor, MEDICINA INTERNA, VIH /SIDA, edición #2, 2004, editorial Masson.
- WALDO E. Nelson, M.D. NELSON TRATADO DE LA PEDIATRIA, Capítulo 223, *VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA*, 15ª Edición, Volumen II; Pgs: 1154 – 1158

REVISTAS

- American College of Obstetricians and Ginecologists. Human Immunodeficiency Virus. Infection in pregnancy. Intern J. Gynecol Obstetric 1997;57: 73-80.

- Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica. Tratamiento antirretroviral en niños. Manual Práctico de la Infección por VIH en el Niño. Segunda edición. Prous Science 2000.
- CLINICAS PEDIATRICAS DE NORTEAMERICA, Infección por VIH/SIDA en lactantes, niños, adolescentes, Editorial: McGraw-Hill Interamericana, Volumen 1; Pgs: 1 – 204, 2000
- ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLINICA, Volumen: 19, N° 7; Año: agosto a septiembre del 2001, Publicación oficial de la sociedad Española de enfermedades infecciosas
- European Collaborative Study. Cesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 Infection. Lancet 1994; 412:1464-1467.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization. Report on the global HIV/AIDS epidemic. 1999.
- OMS SIDA, Imágenes de la Epidemia, edición 5ta, ginebra, editorial OMS.
- OMS, Prevención Control de Enfermedades, Día de Solidaridad con las Personas con SIDA, edición # 14, boletín #14, mayo 2001.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS WEB

- DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH
<http://saei.org/hemero/libros/c06.pdf>
- DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO TEMPRANO PUEDEN SALVAR VIDAS RECIÉN NACIDOS CON VIH
<http://www.salud.com/salud-infantil/diagnostico-y-tratamiento-temprano-pueden-salvar-vidas-recien-nacidos-con-vih.asp>
- MANEJO DE LA INFECCIÓN MATERNA CON VIH Y DEL RECIÉN NACIDO EXPUESTO
http://www.fecolsog.org/userfiles/file/revista/Revista_Vol56No1Enerol_Marzo_2005/V56N1A08.PDF
- PLAN MUNDIAL PARA ELIMINAR LAS NUEVAS INFECCIONES POR VIH EN NIÑOS PARA EL 2015 Y PARA MANTENER CON VIDA A SUS MADRES
http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/20110609_JC2137_Global-Plan-Elimination-HIV-Children_Sp.pdf

- PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN PEDIATRÍA
http://www.mysu.org.uy/IMG/pdf/sida_pediaticas_normas.pdf
- PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN PEDIATRÍA
http://www.mysu.org.uy/IMG/pdf/sida_pediaticas_normas.pdf
- PROYECTO NACIONAL DE REDUCCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MADRE HIJO DE VIH MANUAL DE PROCEDIMIENTOS
www.onusida.org.co/otrosproyectos/rtmh/manualprocedimientos.pdf
- RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCION DE LA TRANSMISION PERINATAL DEL VIH
<http://www.msal.gov.ar/hm/site/promin/UCMISALUD/publicaciones/pdf/08HIV.pdf>
- SIDA PERINATAL
<http://www.encolombia.com/medicina/pediatrica/pediatrica38203-sida.htm>
- TRANSMISION VERTICAL DEL VIH-SIDA
<http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeOnce/Foro/HIVVertical/ArchivoPDF/Vertical.PDF>
- VIH EN EL NIÑO
http://es.wikipedia.org/wiki/VIH_en_el_ni%C3%B1o

ANEXOS
