

UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO SUPERIOR DE POSTGRADO**

**TESIS PRESENTADA AL INSTITUTO SUPERIOR DE POSTGRADO
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTAS EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOLÓGICAS EN
PLACENTAS A TÉRMINO SEROPOSITIVAS PARA VIH-1 CON
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL FRENTE A PLACENTAS
NORMALES EN EL HOSPITAL GINECO-OBSTÉTRICO ISIDRO
AYORA. 2011- 2012.**

**AUTORAS
DRA. MÓNICA YAMBAY L.
DRA. JOANNA ZAPATA T.**

Quito – 2013



FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

1.- Identificación del Documento y Autor

Nombre del autor(es):

MÓNICA FABIOLA YAMBAY LATTA
JOANNA PAULINA ZAPATA TAPIA

Correo electrónico personal:

MONICAYAMBAY (monicayambay@hotmail.com)
JOANNA ZAPATA (joapulina@hotmail.es)

Título de la obra:

COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICA HISTOMORFOLÓGICAS EN PLACENTAS A TERMINO SEROPOSITIVAS PARA VIH-1 CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL FRENTE A PLACENTAS NORMALES EN EL HOSPITAL GINECO-OBSTETRICO ISIDRO AYORA. 2011-2012.

Tema del trabajo de investigación:

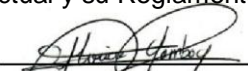
Placenta, seropositividad, VIH-1, histomorfología.

2.- Autorización

AUTORIZACIÓN DE LA AUTORÍA INTELECTUAL

Nosotras Mónica Fabiola Yambay Latta y Joanna Paulina Zapata Tapia, en calidad de autoras de la tesis realizada sobre "**COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOLÓGICAS EN PLACENTAS A TERMINO SEROPOSITIVAS PARA VIH-1 CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL FRENTE A PLACENTAS NORMALES EN EL HOSPITAL GINECO-OBSTETRICO ISIDRO AYORA. 2011-2012.**" por la presente autorizamos a la UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR, hacer uso de todos los contenidos que nos pertenecen o de parte de lo que contiene esta obra, con fines estrictamente académicos o de investigación.

Los derechos que como autoras nos corresponden, con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a nuestro favor, de conformidad con lo establecido en los artículos 5, 6, 8; 19 y demás pertinentes de la Ley de Propiedad Intelectual y su Reglamento.


Dra. Mónica Yambay


Dra. Joanna Zapata

3.- Formato digital (CD):

Con la portada correspondiente, El trabajo de tesis deberá ser grabado en un solo archivo en formato de texto ".doc" (Microsoft Word).

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi carácter de Tutora del Trabajo de Grado, presentado por las doctoras Mónica Yambay y Joanna Zapata, para optar por el Título de Especialistas en Anatomía Patológica, cuyo título es: **“COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOLÓGICAS EN PLACENTAS A TERMINO SEROPOSITIVAS PARA VIH-1 CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL FRENTE A PLACENTAS NORMALES EN EL HOSPITAL GINECO-OBSTETRICO ISIDRO AYORA. 2011-2012.”** considero que dicho Trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En la ciudad de Quito, a los 24 días del mes de enero del 2013

Firma



Dra. Luz Llanos Vega
C.I. 1703527091.

APROBACIÓN DEL TRABAJO

**COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOLÓGICAS
EN PLACENTAS A TERMINO SEROPOSITIVAS PARA VIH-1 CON
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL FRENTE A PLACENTAS
NORMALES EN EL HOSPITAL GINECO-OBSTETRICO ISIDRO
AYORA. 2011-2012.**

El Tribunal constituido por:

-
-
-

Luego de receptor la presentación del trabajo de grado previo a la obtención del título Especialistas en Anatomía Patológica, presentado por los doctores Mónica Yambay y Joanna Zapata, con el título:

**COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS HISTOMORFOLÓGICAS EN
PLACENTAS A TERMINO SEROPOSITIVAS PARA VIH-1 CON
TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL FRENTE A PLACENTAS
NORMALES EN EL HOSPITAL GINECO-OBSTETRICO ISIDRO
AYORA. 2011-2012.**

Ha emitido el siguiente veredicto:

.....
.....
.....

Fecha:

Para constancia de lo actuado

(Firman)

DEDICATORIA

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres, Luis y Fabiola por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante sobre todo en los momentos más difíciles de mi carrera, lo cual me han permitido ser una persona de bien, pero más que nada por su amor.

A mis hermanos, Juan Carlos, Anita y Diego por sus ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y que me han infundado siempre, además por el valor mostrado para salir adelante.

A mi esposo, Stalin, por su amor y apoyo incondicional.

Mónica

A Dios, la luz de mi camino y el ser que nunca me desampara. A mis padres, Marco y Eugenia por ser mis amigos y compañeros de vida dándome la certeza de estar siempre junto a mí.

A mis hermanos, Antonio y Camilo que son mi orgullo. A mis abuelos, Matilde y Miguel que aunque ya no estén aquí su ejemplo y consejos están presentes en mi diario vivir.

A mi esposo, Carlitos que con su cariño, paciencia y ternura me acompañó en esta travesía, en ti siempre encontré una palabra de aliento.

A la razón de mis días mi hijo Mati, en tus ojos encuentro la razón para emprender nuevos caminos.

Joanna

AGRADECIMIENTO

A Dios, por guiarnos en nuestras vidas y en el diario trabajo.

A nuestras familias por ser el respaldo y apoyo.

A la Universidad Central del Ecuador, al Instituto Superior de Postgrado de la Universidad Central que nos ha visto crecer en gran progreso académico.

A nuestros Asesores, Dra. Luz Llanos por ser siempre nuestra amiga y maestra que con su cariño y sabiduría impartió en nosotros valiosos conocimientos, al Dr. Kléber Sáenz quien supo dedicar el tiempo necesario para realizar este trabajo de investigación.

Al hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora, por la colaboración y apoyo brindado en la elaboración de este trabajo.

Mónica, Joanna

Comparación de características histomorfológicas en placentas a término seropositivas para VIH-1 con tratamiento antirretroviral frente a placentas normales en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora. 2011- 2012.

© Yambay, M & Zapata, J. Postgrado de Anatomía Patológica. Facultad de Ciencias Médicas. UCE.,2011. Los contenidos del siguiente protocolo de investigación podrán ser usados citando fuentes y autores.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen	4
I.Introducción	6
II. Planteamiento del problema.....	7
III. Marco Teórico.....	9
3.1 Definición de VIH/ SIDA.....	9
3.2 Historia del VIH.....	9
3.3 Etapas clínicas del VIH	12
3.4 Epidemiología del VIH/SIDA	17
3.5 Evolución de la epidemia de VIH/SIDA en el Ecuador	18
3.6 Epidemiología del VIH en mujeres embarazadas	20
3.7 Impacto en la Madre y Recién Nacido	21
3.8 Mecanismo de Transmisión Vertical	22
3.9 Tratamiento.....	26
3.10 Placenta y VIH	27
3.10.1 Definición	27
3.10.2 Embriología.....	27
3.10.3 Histología	31
3.10.4 Fisiología	32
3.10.5 Alteraciones Macroscópicas	33
3.10.6 Alteraciones Microscópicas.....	33
3.11. Fundamentación Legal.....	35
3.12. Definición de términos básicos.....	35
IV. Justificación.....	38
V. Metodología.....	39
5.1. Diseño de la Investigación.....	39.
5.2. Hipótesis.....	39
5.3. Objetivo General.....	39
5.4. Objetivos específicos.....	39..
5.5. Matriz de variables.....	40
5.5.1. Criterios de inclusión.....	41

5.5.2. Criterios de exclusión.....	41
5.6. Definición de variables e Indicadores.....	42
5.7. Diseño, población y muestra.....	46
5.8. Instrumentos.....	47
5.9. Análisis de Datos.....	49
VI. Marco Administrativo.....	50
VII. Resultados.....	54
VIII. Discusión.....	61
IX. Conclusiones.....	67
X. Recomendaciones.....	68
XI. Anexos.....	69
XII. Bibliografía.....	94

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado	69
Anexo 2. Hoja de recolección de datos macroscópico.....	70
Anexo 3. Protocolo de examen macroscópico.....	71
Anexo 4. Técnicas Histológicas.....	73
Anexo 5. Microtomía.....	76
Anexo 6. Montaje de Placas.....	77
Anexo 7. Protocolo de coloraciones.....	78
Anexo 8. Protocolo microscópico de la placenta normal a término.....	83
Anexo 9. Fotos macroscópicas de las placentas VIH-1 positivas.	85
Anexo 10. Fotos microscópicas de las placentas VIH-1 positivas.	88

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Coloración de las membranas placentarias por condición de VIH.	56
Tabla II. Dimensiones placentarias por condición de VIH... ..	57
Tabla III. Dimensiones placentarias por condición de VIH.. ..	58
Tabla IV. Características microscópicas cuantitativas placentarias por condición de VIH.....	59
Tabla V. Características microscópicas cualitativas placentarias por condición de VIH.....	60

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución de edad para la muestra general..54

Gráfico 2. Frecuencia de distribución de antecedentes patológicos
personales de las embarazadas HIV positiva..55

Gráfico 3. Peso placentario por condición de HIV.....56

Gráfico 4. Otros hallazgos microscópicos en placentas HIV positivas....60

Comparación de características histomorfológicas en placentas a término seropositivas para VIH-1 con tratamiento antirretroviral frente a placentas normales en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora. 2011- 2012.

Yambay, M & Zapata, J. Postgrado de Anatomía Patológica. Facultad de Ciencias Médicas. UCE., 2011 - 2012

RESUMEN

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana muestra incrementos importantes; la Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2012 habrá entre 33.3 millones de casos seropositivos, de estos 1.4 millones corresponderán a América del Sur (43.04 %). Esta infección se transmite desde la madre infectada al feto durante la gestación, la lactancia o durante el parto, dependiendo de la enfermedad, estado de salud de la madre, viremia o carga viral.

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo comparativo de conjunto, para determinar las características histo-morfológicas diferenciales de placentas obtenidas de madres seropositivas para VIH-1 frente a las características de placentas normales, en una muestra propositiva de 30 placentas por grupo de estudio.

La edad promedio de las mujeres de donde se obtuvieron las placentas fue de 26.8 ± 4.2 años, con una edad gestacional de 38.4 ± 1.1 semanas. El peso de las placentas en mujeres seropositivas fue significativamente menor (410.7 g vs 628.7g.), al igual que en las tres dimensiones evaluadas. Microscópicamente mostraron reducción del tejido conectivo, entre otros indicadores como el porcentaje de vellosidades terminales y el número de capilares vellositarios.

En definitiva, se evidencian diferencias morfológicas significativas entre las placentas de mujeres HIV + al comprarlas con placentas de mujeres sin esta condición, hallazgos que deberían ser profundizados en relación con su impacto sobre la transmisión vertical de esta patología.

PALABRAS CLAVE: Placenta, Seropositividad, HIV-1, Histomorfolología

Comparación de características histomorfológicas en placentas a término seropositivas para VIH-1 con tratamiento antirretroviral frente a placentas normales en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora. 2011- 2012.

Yambay, M & Zapata, J. Postgrado de Anatomía Patológica. Facultad de Ciencias Médicas. UCE, 2011.

SUMMARY

The Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection shows significant increases despite all the strategies adopted for its control. The World Health Organization estimates that by 2011 there will be 33.3 million HIV-positive cases at which 1.4 million will be in South America.

The HIV-1 infection can be transmitted from infected mother to fetus during pregnancy, lactation or childbirth. This transmission depends on prenatal care, disease stage, mother's health state and viral load.

Was performed an study descriptive clinical epidemiologic of conjunct, to determine the differential histomorphologic characteristics of placentas obtained of mothers VIH-1 positive front at the characteristics of normaly placentas. In a propositive simple of 30 placentas by study group.

The average age of women were obtained the placentas was of 26,8+ 4.2 years old, with a gestational age of 38,4+1,1 weeks. The weight of placentas in women seropositive was significantly lower (410,7 g vs628.7g), like the three dimensions evaluated. Microscopically showed reduction of connective tissue, among other indicators like the Percentage of terminal hairs and the number of capillaries vellositarios

Ultimately. Are evident morphological differences between placentas of women VIH+ when compared with placentas of women without this condition findings that should be deepened in relation with their impact on Vertical transmission of this pathology

KEY WORDS: Placenta, seropositive for HIV, histo- morphology

I. INTRODUCCIÓN.

El VIH es el Virus de la Inmunodeficiencia Humana que causa el SIDA y pese a que el mundo ha luchado contra él por años, todavía no existe plena conciencia del riesgo que significa para toda la población.

El VIH/SIDA en el Ecuador está avanzando de manera descontrolada. En los últimos dos años ha aumentado el número de casos, que si no se toman acciones urgentes al respecto, en unos pocos años más se habrá consolidado una epidemia difícil de contener, como es el caso de ciertos países del Caribe.

Para la Organización Mundial de la Salud, el VIH es una pandemia que se ha feminizado, ya que se estima que en el mundo un poco más de 16 millones de mujeres, es decir el 49% del total de personas que han contraído la enfermedad vive con VIH, mientras que hace una década alcanzaba al 41%.

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1) puede transmitirse desde la madre infectada al feto durante la gestación, la lactancia o durante el parto. La frecuencia se inicia desde la semana 14, alcanzando su máximo en el periodo perinatal. Esta transmisión depende de los cuidados prenatales, estadio de la enfermedad, estado de salud de la madre, viremia o carga viral y uso de antirretrovirales.

Durante la transmisión la estructura histológica del disco placentario pareciera resistir al efecto citopático manteniéndose similar a la presentada en los embarazos normales. Los medicamentos retro virales, si bien reducen la transmisión del VIH-1 en su efecto clínico beneficioso, también tienen efectos tóxicos que pudieran afectar la estructura del disco placentario.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Hace más de una década se identificó al Virus de la Inmunodeficiencia Humana, originalmente esta enfermedad se describió en los Estados Unidos de Norteamérica, ahí se concentraba el mayor número de casos junto con países europeos y parte de África; esta epidemia se ha extendido rápidamente a países en vías de desarrollo y prácticamente

(Villegas, H., 1996)

alrededor del mundo.

La Organización Mundial de la Salud estima que para el año 2011 habrá entre 33.3 millones de casos seropositivos de estos 1.4 millones (OMS., 2009).

corresponderán a América del Sur.

En el Ecuador en el año 2009 se presentaron 4041 nuevos casos de VIH y 1295 casos de SIDA. En la provincia de Pichincha se presentaron 383 casos de VIH y 263 de SIDA. Las mujeres afectadas (OMS., 2009). con VIH fueron 1535, las que desarrollaron SIDA 376 y las embarazadas infectadas con

VIH 257.

En el Hospital Gineco (HGOIA., 2010). Obstétrico Isidro Ayora en los últimos 5 años se atendieron a 204 embarazos infectadas con VIH, de las cuales 44 corresponden al año 2010.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) puede transmitirse desde la madre infectada al feto durante la gestación, la lactancia o durante el parto. La frecuencia se inicia desde la semana 14, alcanzando su máximo en el periodo perinatal. (WHO, 2005).

Esta transmisión depende de los cuidados prenatales, estadio de la enfermedad, estado de salud de la madre, viremia o carga viral. (Contreras, R., 2002).

La mayoría de las investigaciones actuales se han dirigido a estudiar la epidemiología de los niños nacidos de madres seropositivas al VIH-1 dejando a un lado el estudio anatomopatológico de las placentas. (Castejón.O, 2009).

El propósito del presente trabajo es evaluar las alteraciones histomorfológicas con microscopio de luz, de las placentas de madres seropositivas con VIH-1 que recibieron tratamiento antirretroviral y compararlas con las placentas de embarazadas sin patología obstétrica.

¿Será que las características histomorfológicas de placentas a término obtenidas de madres seropositivas para VIH -1 que recibieron tratamiento antirretroviral son diferentes a las esperadas en placentas obtenidas de madres no portadoras de VIH -1?

III. MARCO TEÓRICO

3.1. Definición de VIH y SIDA

VIH es la sigla correspondiente a “virus de la inmunodeficiencia humana”. Es un retrovirus que infecta las células del sistema inmunitario (principalmente las células T CD4 positivas y los macrófagos, componentes clave del sistema inmunitario celular) y destruye o daña su funcionamiento. La infección por este virus provoca un deterioro progresivo del sistema inmunitario, lo que deriva en "inmunodeficiencia".

(UNAIDS Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, Terminology Guide, 2011)

SIDA es un término que corresponde a “síndrome de inmunodeficiencia adquirida”, se aplica para las etapas más avanzadas de la infección por el VIH, momento en el que se manifiesta alguna de las más de 20 infecciones oportunistas o cánceres relacionados con el VIH. Además, el CDC (Centro para el Control y Prevención de Enfermedades) define al SIDA en función de que el nivel de células T CD4 positivas presentes en la sangre sean menor a 200 por mm³. (UNAIDS, Terminology Guide, 2011)

3.2. Historia del VIH

La era del SIDA empezó oficialmente el 5 de junio de 1981, cuando los Centers of Disease Control (CDC) de Estados Unidos convocó a una conferencia de prensa donde describió cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* diagnosticados en el centro médico de la Universidad de California en Los Ángeles. (www.campusesther.org)

Al mes siguiente se constataron varios casos de sarcoma de Kaposi, las primeras comprobaciones de estos casos fueron realizadas por el Dr. Michael Gottlieb de San Francisco. La mayoría de estos pacientes eran

hombres homosexuales sexualmente activos, muchos de los cuales también sufrían de otras enfermedades crónicas que más tarde se identificaron como infecciones oportunistas. Las pruebas sanguíneas realizadas a estos pacientes mostraron que carecían del número adecuado de TCD4+ (Amarante, J. 2010)

Por la aparición de unas manchas de color rosáceo en el cuerpo del infectado, la prensa comenzó a llamar al SIDA, la «peste rosa», causando una confusión, atribuyéndola a los homosexuales, aunque pronto se hizo notar que también la padecían los inmigrantes Haitianos en Estados Unidos, los usuarios de drogas inyectables y los receptores de transfusiones sanguíneas. (OPS, 2010).

En 1982, Bruce Voeller, ex director de la National Gay Task Force, propone llamarla a la nueva enfermedad como "Acquired Immune Deficiency Syndrome" cuyo acrónimo en castellano es SIDA, pasando más tarde a ser admitido el término como sustantivo por la Real Academia de la Lengua, y en Septiembre los CDC aceptan este nombre.

En Enero de 1983, en Francia, el profesor Luc Montagnier, del Instituto Pasteur, examina un ganglio extraído a un enfermo y determina que existen rastros de actividad de la enzima retrotranscriptasa, sugiriendo con ello que la enfermedad puede estar causada por un retrovirus, denominándolo virus LAV (Lymphadenopathy Associated Virus). (www.campusesther.org)

En Abril de 1984, la secretaría de salud de EE.UU, anuncia que el equipo de científicos del profesor Roberto Gallo ha descubierto el HTLV-III (Human T- cell Leukemia Virus III), virus que se considera causante del SIDA.

A finales de 1984 un científico inglés, Robin Wriss, demuestra que el LAV y el HTLV-III son el mismo virus y en 1985 se confirma que los virus son idénticos.

En 1987, la Food Drugs Administration de EEUU (FDA) aprueba el primer fármaco antirretroviral, el AZT (o zidovudina). (www.campusesther.org)

En la década de los 90, se lleva a cabo una acción más positiva en la lucha contra el SIDA. Una segunda droga para el tratamiento del VIH, fue aprobada y estudios clínicos de terapia combinada empezaron a realizarse, "cocktail", quedando como tratamiento estandarizado hasta la

(Amarante, J. 2010)
presente fecha.

En 1995, la FDA aprueba el primer inhibidor proteasa (IP) Invirase (saquinavir). En los siguientes años, dos más IPs; Norvir (ritonavir) y Crixivan (indinavir), son aprobados con otras nuevas clases de drogas, los inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), la cual

(OPS, 2010).

incluye Sustiva (efavirenz) y el Viramune (nevirapine).

En 1996, la Conferencia Internacional de SIDA, revela la eficacia de la llamada Highly Active Antirretroviral Therapy (HAART), en español TARGA, que es la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa y un inhibidor de la proteasa, convirtiéndose en la terapia estándar para el VIH. Esto representó el comienzo del final de las muertes por VIH y SIDA. Comenzando la era de VIH como una enfermedad crónica manejable. (Amarante, J., 2010).

En el 2000, se lleva a cabo una Conferencia Internacional en el continente más afectado África (concretamente en Durbán), en donde se presentó la Declaración de Durbán: más de 5000 científicos y 12 premios Nobel firman un documento que reafirma que el VIH es la

(Amarante, J.,

causa del SIDA,

poniendo fin a la controversia sobre el origen de la enfermedad.

2010).

A partir del año 2001, los acontecimientos, en lo que se refiere a nuevos fármacos o descubrimientos relevantes sobre el VIH, se han ido enlenteciendo. Y en el 2007 las Naciones Unidas aseguran que de los veinte mil millones de dólares precisos para la lucha contra el SIDA solamente se dispuso de la mitad. Esto hace que, 27 años después de la notificación de los primeros casos y 21 después de la comercialización del primer antirretroviral, cada día mueran en el mundo 6000 personas a causa de una enfermedad que, al menos teóricamente, puede ser evitada y para la que existen tratamientos eficaces. (www.campusesther.org)

3.3. Etapas clínicas del VIH-SIDA

El HIV-1 prolifera en forma continua desde que infecta a un paciente, a velocidades diferentes según el estado evolutivo de la infección. Se distinguen tres fases clínicas establecidas por el Centers of Disease Control (CDC):

3.3.1. Fase Aguda: La infección aguda o primoinfección por el VIH puede ser asintomática, pero en más del 50% de los casos se produce un cuadro parecido a la mononucleosis infecciosa. En los casos sintomáticos, de intensidad variable son, habitualmente, fiebre, cefalea, mialgias, adenopatías y un rash. Analíticamente puede observarse leucopenia, trombocitopenia e hipertransaminemia.

Se ha relacionado la presencia de síntomas en la infección aguda con la carga viral estable que se alcanza a los 6-12 meses de la seroconversión (steady state); así, en las seroconversiones asintomáticas la carga viral estable es menor. Por otro lado, la carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4+ son similares en el momento de la seroconversión al comparar infecciones agudas sintomáticas con asintomáticas.

En sangre periférica, más de un 1% de los linfocitos T CD4+ de sangre se infectan durante la fase aguda, produciéndose una caída inicial de su número. No está claro y este descenso es secundario a su destrucción o a un fenómeno de redistribución. Tras 18-20 semanas, con gran

variabilidad interpersonal, se produce una respuesta inmunitaria específica. Esta respuesta provoca una disminución de la carga viral hasta conseguirse un equilibrio estable a los 6-12 meses. De esta forma la carga viral queda entre 10^2 y 10^6 copias/ml, esta cifra se correlaciona con la evolución posterior de la enfermedad.

El diagnóstico de la infección aguda no es posible mediante técnicas serológicas, ya que se precisa un período para que se desarrollen los anticuerpos específicos. La determinación del antígeno p24 y las pruebas de biología molecular (reacción en cadena de polimerasa o de branched ADN), son las únicas técnicas válidas para el diagnóstico de la infección aguda, estas últimas tienen una sensibilidad superior al 99%. (www.campusether.org)

3.3.2. Fase Crónica: Tras la fase aguda de la infección, con cargas virales plasmáticas muy elevadas (10^5 y 10^7 copias/ml), ésta se reduce en aproximadamente 100 veces con el desarrollo de una respuesta T citotóxica. Así, a los 6-12 meses se alcanza el steady-state (carga viral estable) caracterizado por un equilibrio dinámico entre la producción y aclaramiento del virus. En esta fase disminuye la replicación viral, pero no desaparece sino que se mantiene de forma permanente, lo que provoca, progresivamente, un descenso de linfocitos CD4+. Aunque la carga viral alcanzada sea baja (10^2 y 10^6), no se excluye la existencia de una tasa de replicación del VIH, incluso en presencia de tratamiento antirretroviral.

Clínicamente los pacientes se encuentran asintomáticos o presentan un cuadro de linfadenopatía generalizada persistente, y a medida que los linfocitos CD4+ disminuyen, y antes de presentar criterios de SIDA, se manifiestan síntomas constitucionales, febrículas/fiebre, cambios de ritmo intestinal, así como complicaciones recogidas en la categoría B del CDC. Se estima que la mediana de progresión a SIDA desde la primoinfección es de 50 a 80% a los 10 años.

Durante este período se detectan niveles altos de ARN del VIH en los ganglios linfáticos, especialmente en las regiones perifoliculares de los centros germinales. Apareciendo una hiperplasia ganglionar, lo que se sugiere que el VIH infecta al tejido linfático a través de sus células dendríticas foliculares.

En relación a los linfocitos CD4+, el VIH se detecta a nivel intracelular en forma de ARN y ADN. Mediante técnicas de hibridación in situ y de PCR, se ha visto que solo el 1% de los linfocitos CD4+ replican el virus activamente. El resto contiene genoma proviral latente. Se considera que diariamente se producen entre 10^{10} y 10^{11} partículas virales.

(www.campusesther.org)

3.3.3. Fase Final: La fase avanzada de la infección o SIDA se caracteriza por presentar un recuento de linfocitos CD4+ inferiores a 200/ul y un aumento en la tasa de replicación viral. Se observa descenso de la actividad de los linfocitos T citotóxicos anti-VIH y destrucción de la arquitectura linfática.

Clínicamente se producen infecciones oportunistas definitorias de SIDA, precedidas o no de síntomas constitucionales. No es infrecuente, que el paciente refiera una historia progresiva de pérdida de peso con o sin febrículas/ fiebre y/o con/sin diarrea antes del primer evento definitorio de SIDA. Así mismo, pueden aparecer tumores relacionados con la inmunodepresión, de forma más agresiva que cuando aparecen con recuentos mayores de CD4+. Sin embargo, no es obligatorio tener un recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 200/ul; algunas de las enfermedades definitorias de SIDA pueden aparecer con niveles superiores.

La clasificación, actualmente vigente, de la infección por VIH-1 y que entró en vigor en Enero de 1993, se basa en el número de CD4+ y en la

existencia de distintas situaciones clínicas que se incluyen en tres categorías: A, B y C. La categoría A se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos aunque presenten un cuadro linfadenopático persistente y los procesos definitorios de las categorías B y C. Los pacientes que sufren o han sufrido un evento de la categoría C son considerados casos de SIDA. (www.campusesther.org)

Cuadro 1. Clasificación del CDC respecto a la infección VIH (1993)

Linfocitos CD4+	A Asintomático o Infección Aguda	B Sintomático (no A no C)	C Evento definidor SIDA
>500/mm³	A1	B1	C1
200-499/mm³	A2	B2	C2
<200/mm³	A3	B3	C3

Categoría A:

- Infección aguda.
- Infección asintomática.
- Linfadenopatía generalizada persistente.

Categoría B:

- Angiomatosis bacilar.
- Candidiasis oral.
- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
- Displasia cervical (moderada o grave) o carcinoma in situ.
- Fiebre (>38.5⁰C) o diarrea de más de un mes de duración.
- Herpes zoster (2 episodios o 1 episodio que afecta a más de un dermatoma)

- Púrpura trombocitopénica idiopática.
- Listeriosis, Neuropatía periférica.
- Otras complicaciones menores asociadas a la infección por el VIH.

Categoría C:

- Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar, candidiasis esofágica.
- Carcinoma de cérvix invasivo.

- Coccidioidomycosis diseminada.
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes.
- Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de más de un mes de edad.
- Retinitis por citomegalovirus.
- Encefalopatía por VIH.
- Histoplasmosis diseminada.
- Isosporidiasis crónica (más de un mes).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma e Burkitt, linfoma inmunoblástico y linfoma cerebral primario.
- Infección por *M. avium-intracelulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar.
- Tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar diseminada.
- Infección por otras micobacterias diseminada o extrapulmonar.
- Neumonía por *Pneumocysti jiroveci* o neumonía recurrente.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis recurrente.
- Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad.

3.4. Epidemiología del VIH-SIDA

La incidencia global de infección por el VIH se ha estabilizado y ha comenzado a disminuir en muchos países con epidemias generalizadas, a finales del 2010, se estimó que 34 millones de personas vivían con el VIH en el mundo, incluyendo 3,4 millones de niños menores de 15 años. Hubo 2,7 millones de nuevas infecciones por el VIH en ese año, incluidos 390 000 entre menores de 15 años.

El número anual de personas que mueren de causas relacionadas al SIDA en todo el mundo, es cada vez menor de un máximo de 2,2 millones en 2005 a un estimado de 1,8 millones en el 2010.

El porcentaje de mujeres embarazadas que viven con el VIH fue del 35 % en el 2010, y la provisión de profilaxis antirretroviral ha impedido a más de 350 000 niños adquirir la infección por el VIH desde 1995. 86% de los niños en los que se debe prevenir la infección viven en el África subsahariana, la región con mayor prevalencia de infección por VIH entre las mujeres en edad reproductiva. (Global HIV/AIDS Response, ProgressReport 2011).

Cuadro No.2: Indicadores clave para la epidemia del VIH 2002-2010

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Number of people living with HIV (in millions)	29.5 [27.7-31.7]	30.2 [28.4-32.1]	30.7 [28.8-32.5]	31.0 [29.2-32.7]	31.4 [29.6-33.0]	31.8 [29.9-33.3]	32.3 [30.4-33.8]	32.9 [31.0-34.4]	34.0 [31.6-35.2]
Number of people newly infected with HIV (in millions)	3.1 [3.0-3.3]	3.0 [2.8-3.1]	2.9 [2.7-3.0]	2.8 [2.6-3.0]	2.8 [2.6-2.9]	2.7 [2.5-2.9]	2.7 [2.5-2.9]	2.7 [2.5-2.9]	2.7 [2.4-2.9]
Number of people dying from AIDS-related causes (in millions)	2.0 [1.8-2.3]	2.1 [1.9-2.4]	2.2 [2.0-2.5]	2.2 [2.1-2.5]	2.2 [2.1-2.4]	2.1 [2.0-2.3]	2.0 [1.9-2.2]	1.9 [1.7-2.1]	1.8 [1.6-1.9]
% of pregnant women tested for HIV ^a				8%	13%	15%	21%	26%	35%
Number of facilities providing antiretroviral therapy ^a						7 700	12 400	18 600	22 400
Number of people receiving antiretroviral therapy ^a	300 000	400 000	700 000	1 330 000	2 034 000	2 970 000	4 053 000	5 255 000	6 650 000
Number of children receiving antiretroviral therapy ^a				71 500	125 700	196 700	275 400	354 600	456 000
Coverage of antiretroviral medicines for preventing mother-to-child transmission (%) ^a			9% ^b	14% ^b	23% ^b	33% ^b	43% ^b	48% ^b	48% ^c

Fuente: Global HIV/AIDS Response– Epidemic update and health sector progress towards Universal Access- ProgressReport 2011.

Las epidemias de VIH en América Latina son en general estables. Se observó una disminución constante en el número anual de nuevas infecciones por el VIH desde 1996, y se estabilizó en el 2000. El número anual estimado de las personas que adquieren la infección por este virus presenta una variación entre 99 000 y 100 000 casos en el 2010.

El número total de personas que viven con el VIH en esta región sigue creciendo y llegó a 1,5 millones en el 2010, frente a los 1,3 millones en 2001, este incremento se debe en parte al aumento en el número de personas que reciben terapia antirretroviral, que ha colaborado en la reducción del número anual de defunciones a 67 000 en 2010 abajo de un máximo de 83 000 en 2001-2003. Más de un tercio (36%) de los adultos que viven con el VIH en esta región en 2010 fueron mujeres. (Global HIV/AIDS Response, Progress Report 2011).

3.5. Evolución de la epidemia de VIH-SIDA en el Ecuador

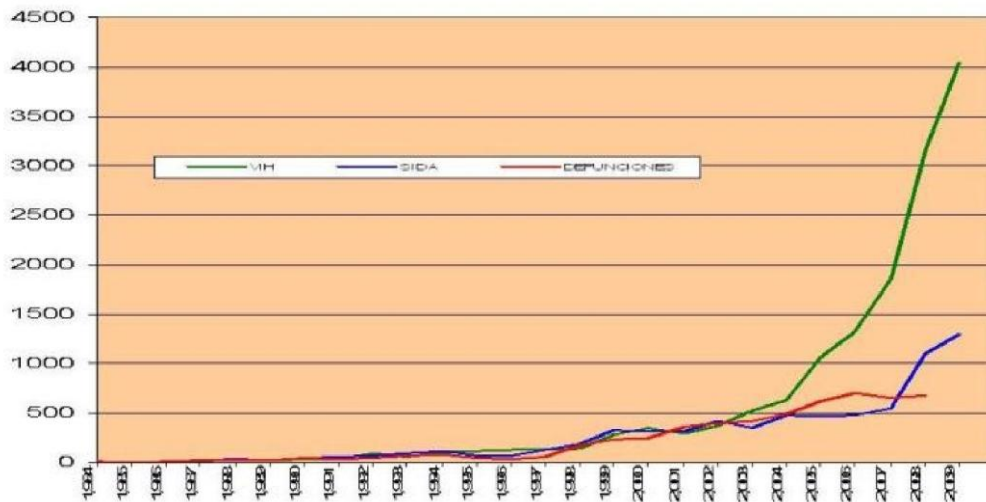
Desde el año 1984 en que se notificó el primer caso de VIH en el Ecuador hasta diciembre de 2009, se han registrado 21.810 personas con VIH y/o SIDA, de las cuales se han reportado 4.970 personas fallecidas a causa de enfermedades asociadas con el SIDA. (UNGASS Ecuador, 2010. United Nations General Assembly Special Session).

Sin embargo, por motivos relacionados a las características de la epidemia, como son el estigma, discriminación y la falta de educación e información adecuada sobre este tema en la población en general, se conoce que estas cifras son inferiores a las que realmente existen en nuestro país. El MSP estima que a finales del 2009 existen en el país más de 37.000 personas que viven con VIH, de las cuales el 42% aún desconoce su estado serológico. (MSP, 2010).

En el 2008 y 2009 se observó un incremento significativo de los casos notificados de VIH y de SIDA, la tendencia al incremento, responde principalmente al mejoramiento del sistema de vigilancia epidemiológica del VIH a través del aumento en la notificación de casos y un mejor

esfuerzo de tamizaje en todo el país, así como la extensión de los centros de consejería pre y post prueba a partir del 2007. (Informe UNGASS Ecuador, 2009)

Cuadro No. 3: Evolución anual de casos reportados de VIH/SIDA y defunciones. Ecuador 1984 - 2009.



Fuente: Informe UNGASS Ecuador 2009.

3.5.1 Distribución de casos en el espacio nacional

La notificación de casos de VIH y SIDA en 2009 reproduce la situación de años anteriores respecto a la distribución territorial. En la región Costa se ubican la mayoría de personas que viven con el VIH y SIDA, y Guayas es la provincia con el mayor número de casos reportados, de estos 2329 corresponden a VIH y 684 casos a sida. La tasa es de 19,93 por 100 mil habitantes siendo la más alta del país. (Programa Nacional del SIDA. MSP, 2010).

3.5.2 Distribución de casos según edad

Para los años 2008 y 2009 el grupo de personas entre 20 y 44 años continúa siendo el segmento poblacional más afectado, alcanzando en el 2009, al 72.5% de casos de VIH y el 78.3% de los casos de SIDA del total nacional. En este mismo año, entre la población menor de 15 años, se destaca el grupo de 1 a 4 años que presenta el mayor número de casos, con el 70.6% de VIH y el 52% de SIDA. (PNS.MSP, 2010).

3.5.3 Distribución de casos de VIH Y SIDA por sexo

El predominio de la infección en hombres respecto a mujeres se mantiene en 2009. La razón hombre/mujer para casos de SIDA en 2008 (2.95:1) se mantuvo similar a la de los 2 años precedentes, pero para 2009 disminuyó

(PNS. MSP, 2010) a 2.44:1.

Cuadro No. 4: Casos notificados de VIH / SIDA por sexo, Ecuador 2009

Casos Notificados	Mujeres	Hombres	Sin datos	Total
Casos VIH	1535	2434	72	4041
Casos Sida	376	919	0	1295

Fuente: Programa Nacional del SIDA. Ministerio de Salud Pública. Ecuador. 2010.

3.6 Epidemiología del VIH en mujeres embarazadas

En 2002, 3,1 millones de personas murieron de SIDA y se sabe que otros 42 millones están infectados con el VIH/SIDA, sin duda una de las plagas más atroces de la historia moderna. Además, 13 millones de niños han perdido a su madre o a ambos padres a consecuencia de esta enfermedad. El SIDA ha golpeado a todos los países llegando a ser devastador en muchos del África Subsahariana. (Informe de Desarrollo Humano 2003).

A nivel mundial, el porcentaje de mujeres se ha mantenido estable (50%) durante varios años entre las personas que viven con el VIH, aunque la proporción de infecciones en las mujeres está aumentando en varios países. El informe del 2011 de UNAIDS reporta 35% a nivel mundial de mujeres embarazadas que viven con VIH. (Global HIV/AIDS Response, Progress Report 2011).

En el Ecuador las mujeres afectadas con VIH en el año 2009 fueron 1535 de estas 376 desarrollaron SIDA. Y las mujeres embarazadas infectadas con VIH corresponden a 257. (MSP, 2009)

El promedio de mujeres embarazadas infectadas con VIH atendidas en el Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora de Quito en los últimos 5 años es de 38.16%. En el año 2010 el número de casos fue de 44. (HGOIA, Departamento de Estadística, 2010)

3.7. Impacto en la madre y recién nacido

La transmisión perinatal no se puede prevenir si la mujer desconoce que es VIH positiva, de cada 10 mujeres VIH positivas en países en vías de desarrollo más de 9 desconocen estar infectadas. Muchas mujeres descubren ser VIH positivas al acudir a su examen prenatal o cuando el recién nacido recibe resultado positivo a la prueba del VIH. El acceso a cuidados médicos antes y después del nacimiento es crítico para la reducción de la transmisión perinatal del HIV, se encontró que muchas mujeres no tienen acceso a la atención médica. El 32% de las mujeres no recibe ningún tipo de cuidado prenatal institucionalizado y el 40% de mujeres dan a luz fuera de los hospitales.

(Soto, P., 2008)

Los niños VIH negativos que se alimentan con leche materna de mujer VIH positiva corren un alto riesgo de contraer el VIH. El 5% de los niños en países en vías de desarrollo se infectan por medio de la leche materna, y el riesgo de transmisión del VIH aumenta el 3% de cada año que el niño continúa lactando. Es posible prevenir la infección del 10% de los niños que han estado expuestos al contagio por vía perinatal si son

alimentados con leche en polvo u otros sustitutos de leche materna (Soto, P., 2008).

Los bebés de las madres infectadas por VIH pueden contraer el virus durante el embarazo, el parto y la lactancia. Cerca de 20% de los recién nacidos de madres no tratadas se infectarán con el VIH; los porcentajes

de transmisión son más altos en algunas partes del mundo (África Subsahariana).

Actualmente hay opciones para tratamiento (drogas antivirales) que pueden reducir dramáticamente el índice de transmisión del VIH de madre a feto. Como el virus también puede pasarse en la leche materna, a las madres con VIH se les aconseja no darle el pecho al recién nacido. Sin embargo, en las áreas del mundo en donde las infecciones infantiles son comunes y pueden ser fatales, el riesgo de transmisión del VIH tiene que compararse con los riesgos asociados a no dar el pecho. (Contreras.R, 2002).

3.8. Mecanismo de transmisión vertical

Se han descrito tres tiempos en los cuales la transmisión vertical puede ocurrir:

3.8.1. Transmisión Intraútero: En el conjunto de la transmisión materno infantil, la transmisión intrauterina representa un 25% como causa de infección en el niño, con evidencia de que puede producirse infección placentaria en cualquier momento de la gestación Sin embargo, los estudios indican que la transmisión intrauterina se produce fundamentalmente en las últimas semanas de gestación (6 a 8 semanas antes del parto). El factor de riesgo más importante asociado con la transmisión materno infantil es la carga viral, a mayor carga viral de la gestante mayor riesgo de transmisión. Por esta razón es fundamental disminuir la replicación viral, y lograr, de ser posible, la indetectabilidad de la enfermedad; por lo tanto, la administración de antirretrovirales (ARV)

debe iniciarse lo mas precozmente. (Guía de prevención y control de la transmisión materno infantil del VIH y sífilis congénita, y de atención integral de niños/as con VIH/SIDA. MSP. 2012)

3.8.2. Transmisión Intraparto: durante el parto, el riesgo de transmisión es de entre 40 y 45%, pues el recién nacido está expuesto a sangre y secreciones genitales maternas que contienen el virus de VIH. La transmisión puede darse a través de microtransfusiones sanguíneas que suceden durante las contracciones uterinas, por el ascenso del virus a través de la vagina-cérvix y, en caso de ruptura de membranas, a través

del tracto digestivo del niño. La rotura prematura de membranas se ha asociado con el incremento del riesgo de transmisión, siendo significativo a partir de las 4 horas y con un aumento de un 2% por cada hora que pasa. Se ha demostrado que con carga viral (CV) menor de 1000 copias se logra una reducción considerable en las tasas de Transmisión Materno Infantil (TMI). Cuando se programa una cesárea, esta debe realizarse antes del inicio de la labor de parto y con membranas amnióticas

integradas. (Guía de prevención y control de la transmisión materno infantil del VIH y sífilis congénita, y de atención integral de niños/as con VIH/SIDA. MSP. 2012)

3.8.3. Transmisión a través de la lactancia: Con la lactancia materna el riesgo de transmisión es entre 14 y 20%. Los factores que se asocian a un mayor riesgo de transmisión son: mayor carga viral plasmática, mayor carga viral en la leche materna, mayor deterioro inmunológico de la madre, presencia de mastitis, lesiones sangrantes en los pezones, lactancia mixta, erosiones en la mucosa oral del niño o la presencia de candidiasis oral en lactantes y primoinfección durante la lactancia. (Guía de

prevención y control de la transmisión materno infantil del VIH y sífilis congénita, y de atención integral de niños/as con VIH/SIDA. MSP. 2012)

El riesgo de transmisión desciende notablemente con el uso de terapia antirretroviral como protocolo de tratamiento en la embarazada en un 0 a 2%. (Guía de prevención y control de la transmisión materno infantil del VIH y sífilis congénita, y de atención integral de niños/as con VIH/SIDA. MSP. 2012)

Para que ocurra la transmisión de VIH de la madre al feto, el virus debe cruzar la capa trofoblástica, constituida por el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto. La primera condición para que pueda ocurrir tal proceso será la existencia del virus de manera libre, en el plasma materno o de que éste sea transportado por las células sanguíneas de la madre. Así, si la viremia en la madre está asociada a células, el virus infeccioso podría entrar al sincitiotrofoblasto y al citotrofoblasto por contacto o acercamiento célula-célula, o quizá estas células sanguíneas maternas infectadas podrían cruzar la capa trofoblástica de manera intacta. (Contreras, R., 2002).

No están del todo claros los mecanismos, ya que se han realizado escasos estudios, se han propuesto dos pasos y un posible mecanismo:

1. Paso transplacentario: Es el paso del VIH-1 a través de las células que conforman la placenta hasta llegar a los capilares fetales. Para tal fin, el virus libre o las células maternas infectadas en la sangre materna se encuentran en contacto íntimo con el trofoblasto. Una vez que el virus atraviesa la membrana basal del sincitiotrofoblasto, el sincitiotrofoblasto, la membrana basal del citotrofoblasto, el citotrofoblasto, éste podría alcanzar células adyacentes como los macrófagos placentarios (células de Hobauer), fibroblastos y células endoteliales, todas ellas limitantes de los capilares fetales. (García, P,2002)

2. Posibles mecanismos de entrada del VIH-1 en células placentarias:

El receptor CD4, la principal molécula conocida que permite la entrada del VIH-1 a la célula blanco es expresado en cantidades significantes en macrófagos placentarios, células muy susceptibles a la infección. Sin embargo, hay resultados contradictorios dado que algunos investigadores han detectado que se expresa cerca del límite de detección en trofoblasto normales lo cual no ha sido reproducible pero por otro lado no ha sido posible su detección en líneas celulares trofoblásticas. (Contreras, R., 2002)

Por tal razón y gracias a resultados de infección positivos tanto en líneas celulares trofoblásticas como en estudios de bloqueo en trofoblasto normales empleando anticuerpos anti-CD4, se sugiere que el virus entra al trofoblasto por un mecanismo independiente que no involucra este

(Contreras, R., 2002) receptor.

Los receptores de quimiocinas CXCR-4, CCR-5 y CCR-3 participan en la entrada de VIH-1, aún en células CD4 negativas. Estos co-receptores se expresan en células trofoblásticas, en líneas celulares derivadas de carcinos y en macrófagos placentarios. En estas células se

observa una infección productiva in vitro lo que sugiere que el virus entra por unión a receptores CD4 y co-receptores CCR-5/CXCR-4. (Contreras, R.,2002)

Lo contrario sucede con células trofoblásticas, en donde estudios de bloqueo con anticuerpos anti CCR-5 y anti CXCR-4, con cócteles de quimiocinas y estudios de entrada de aislados primarios con diferente tropismo muestran que el VIH consigue infectar estas células, incluso en líneas celulares que no expresan su co-receptor. Igualmente en los trofoblastos existe una rápida respuesta de los receptores de quimiocinas en la superficie, siendo detectados hasta las 48 horas de cultivo. (Contreras, R.,2002)

Por tal motivo se sugiere que estos co-receptores son alternativos más no indispensables para la unión y entrada del VIH-1. Otra ruta potencial para el transporte del VIH-1 es a través del receptor Fc, expresado tanto en trofoblastos como en macrófagos placentarios. Este receptor permite la transferencia de inmunoglobulina g (IgG) materna al feto y de esta forma, podría transferir viriones de VIH, si previamente se encuentra formando complejos inmunes (IgG-virion). (Fox, H., 2007)

Algunos autores sugieren que la forma de transmisión vertical se muestra como más probable cuando es a partir de células infectadas y no de viriones libres. Por ejemplo mediante la endocitosis de viriones a través de hendiduras revestidas de la membrana trofoblástica en la cual viriones salen por gemación de linfocitos infectados atraídos por células trofoblásticas, las cuales endocitan los virus formando endosomas y seguidamente lisosomas. Tal mecanismo ha sido sugerido como posible vía de entrada para el VIH si se establece un acercamiento, más no contacto previo, entre células sanguíneas maternas infectadas y trofoblastos. (Fox, H., 2007)

Otro mecanismo de entrada de células infectadas a células trofoblásticas es mediante transcitosis, en la cual se propone la transmisión viral

mediante contacto directo entre células y posterior infección productiva, sin que se requiera la mediación de receptores. (Mognetti, B., 2000)

3.9. Tratamiento

El tratamiento antirretroviral que recibieron las pacientes embarazadas infectadas por VIH-1, independientemente de la edad gestacional fue: 300 mg de Zidovudina (ZDV) + 150mg de Lamivudina (3TC) + 200mg de Lopinavir (LPV) + 50 mg de Ritonavir (RTV).

Durante la labor de parto o 3 horas antes del parto recibieron: En la 1^{ra} hora: 2mg x Kg de peso de Zidovudina intravenosa y en la 2^{da} y 3^{ra} hora: 1mg x Kg de peso de Zidovudina intravenosa.

En el caso de descubrir la infección durante la labor de parto, las pacientes reciben el esquema anteriormente mencionado más Nevirapina (NVP) 200mg vía oral.

Hoy en día existe un nuevo medicamento conocido como Atripla, recetado y aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por el VIH en adultos, se puede usar sola como régimen de tratamiento completo o en combinación con otros medicamentos contra el VIH. Atripla contiene tres medicamentos en un solo comprimido: 600mg de efavirenz, 200mg de emtricitabina y 300mg de fumarato de disoproxilo de tenofovir (EFV/FTC/TDF). La emtricitabina y el fumarato de disoproxilo de tenofovir son inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN) y el efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (ITINN). Los tres medicamentos combinados ayudan a bloquear la transcriptasa inversa del VIH, evitando así la multiplicación del VIH y reduciendo la concentración del virus en la sangre. La dosis es de un comprimido al día. (HGOIA, 2010)

3.10. Placenta y VIH

3.10.1. Definición

La placenta es un órgano fetomaterno con dos componentes: la porción fetal grande que se desarrolla a partir del saco coriónico y la porción materna pequeña que se deriva del endometrio. Actúa como un mecanismo de transporte entre madre y feto y cumple con las funciones de protección, nutrición, respiración, excreción y producción de hormonas.

(Moore, K., 2008)

3.10.2. Embriología

La placenta comienza a formarse en la segunda semana del embarazo y evoluciona hasta el tercer-cuarto mes, cuando ya está totalmente formada y diferenciada, aunque sufre algunos cambios menores hasta el término del embarazo.

La implantación del embrión se lleva a cabo por la acción erosiva del sincitiotrofoblasto. La actividad de proteinasas, factores de crecimiento, citocinas, leucocitos uterinos y la tensión de oxígeno son implicadas como reguladores importantes de la invasión del trofoblasto al endometrio materno. La destrucción del endometrio hace que el embrión entre en contacto con arteriolas y vénulas que vierten sangre materna al espacio intervelloso. Estos cambios son seguidos por un remodelaje y dilatación vascular que favorece la perfusión materna a los espacios intervelloso.

(Benirschke, K., 2006.)

Desde este punto, el desarrollo de la placenta se distingue por dos períodos:

Período pre-velloso.- Es el período de evolución de las vellosidades a lo largo de la cavidad de implantación. Una vez implantado el blastocito en el espesor del endometrio, comienza la diferenciación de las deciduas endometriales.

La **decidua basales** la parte de la decidua en la profundidad del conceptus que forma el componente materno de la placenta.

La **decidua capsular** es la porción superficial que recubre al conceptus.

La **decidua parietal**, recubre el resto de la cavidad uterina. (Moore, K., 2008)

Día 6 al día 9 etapa pre-lacunar: Se inicia desde el momento en que se implanta el blastocito en el epitelio endometrial, hasta que quede totalmente incluido dentro del endometrio, observándose en el sitio de implantación una solución de continuidad creada por un coágulo de fibrina llamado opérculo cicatricial. (Benirschke, K.2006; Grases, P., 2003)

Día 9 hasta el día 13 fase lacunar: Aparecen vacuolas aisladas en el sincitiotrofoblasto que al fusionarse e invaginarse forman lagunas extensas llamadas cavidades hemáticas originándose así la nutrición embrionaria. Posteriormente las lagunas se fusionan y forman redes extensas que constituyen los primordios de los espacios intervillosos de la placenta, tienen forma trabecular, por lo que también se le llama a esta etapa, Período Trabecular. (Benirschke, K.2006; Grases, P., 2003)

Período veloso.-A partir del día 13 a la semana 16.

Día 13: Aparecen las vellosidades a modo de tabiques que separan las lagunas, a estas trabéculas o tabiques se los conoce como los *troncos* de las vellosidades primarias. (Benirschke, K.2006; Grases, P., 2003)

Día 15: En cada columna sincitial aparece un eje trofoblástico, el *tronco* de las vellosidades secundarias. Se inicia un esbozo de la circulación materno-fetal, cuando las columnas sincitiales abren los vasos maternos y vierten el contenido a las lagunas. (Benirschke, K.2006; Grases, P., 2003)

Día 18: Las vellosidades aparecen como un eje mesenquimatoso envueltas por la capa de citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto, en cuyo seno

aparecen unos islotes vasculares que permiten distinguir lo que será la futura circulación fetal. Las lagunas se han convertido en cámaras intervellas y son ya la base de un intenso intercambio madre-feto.

(Benirschke, K.2006; Grases, P., 2003)

Día 21: Las células del mesodermo en el centro de la vellosidad terciaria se diferencian en capilares de pequeño calibre que forman redes capilares arterio-venosas constituyendo las vellosidades terciarias. La red vascular que se formó entre las vellosidades contacta con los vasos umbilicoalantoideos, estableciéndose la circulación feto-placentaria. Al final de la tercera semana la sangre comienza a circular a través de los capilares de las vellosidades coriónicas. (Benirschke, K.2006; Grases, P., 2003)

Del 2º al 4º mes: Las vellosidades se arborizan y aparecen rodeadas por una doble capa trofoblástica: una parte superficial, originada por el sincitiotrofoblasto; y una parte profunda y fibrótica, originada por el citotrofoblasto, conocidas como células de Langhans. Aparecen en este momento las vellosidades en grapa, ramas de estos “árboles” que llegan hasta la cara materna de la placenta; mientras que el resto quedan como vellosidades flotantes en la cámara intervellosa. Para este momento suele haber una leve hemorragia en el sitio de implantación debido a un aumento del caudal sanguíneo hacia los espacios lacunares, llamado signo de Long-Evans. (Benirschke, K.2006; Grases, P., 2003)

Después del 4º mes: Las vellosidades se han transformado en un árbol frondoso, muy vascularizado, a través de los espacios intervellosos circula la sangre materna. El citotrofoblasto en este momento prácticamente ha desaparecido. Cabe destacar que aproximadamente al séptimo mes, la capa de Langhans desaparece, las vellosidades se adelgazan y los vasos se acercan al sincitiotrofoblasto y a la superficie. (Benirschke, K., 2006; Grases, P., 2003)

El sistema vellositario crece durante toda la gestación formando ramas colaterales hasta la semana 32 con unas pequeñas prolongaciones como nódulos que son las vellosidades terminales. (Grases, P., 2003)

Grafico 1: Estadios del desarrollo de la placenta

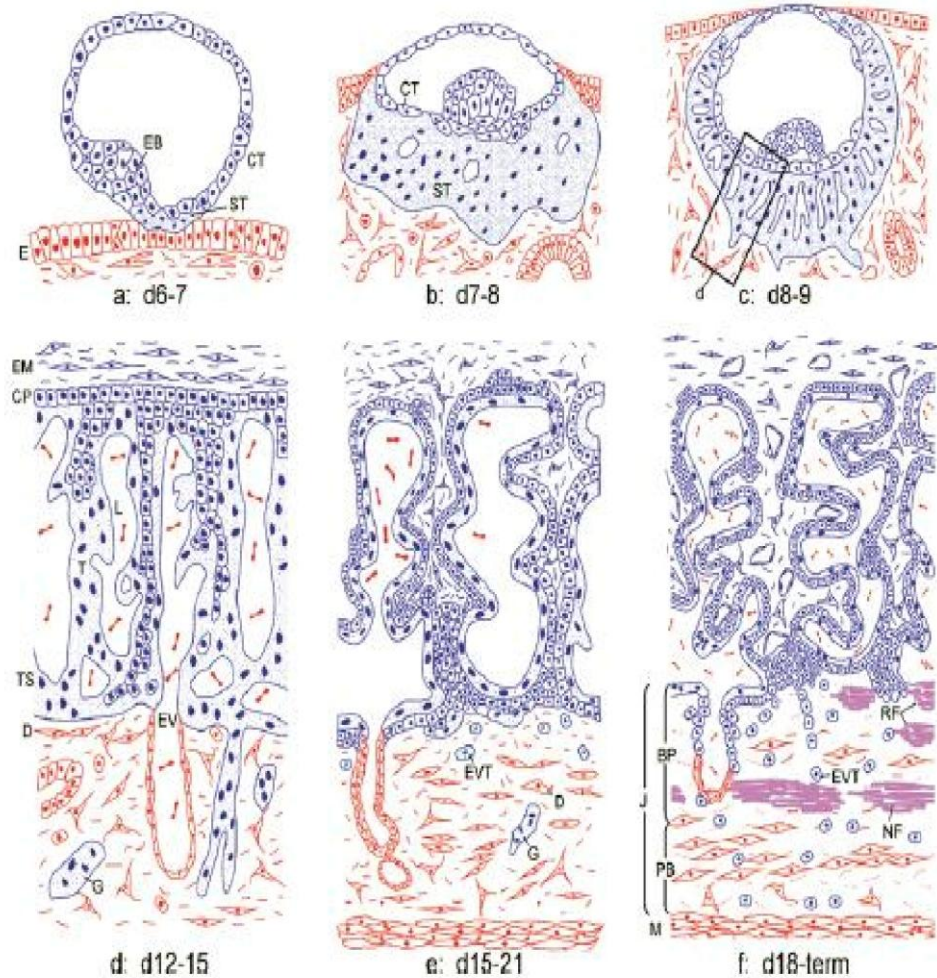


FIGURE 5.1. Simplified drawings of typical stages of early placental development. a,b: Prelacunar stages. c: Lacunar stage. d: Transition from lacunar to primary villous stage. e: Secondary villous stage. f: Tertiary villous stage. Note that the basal segments of the anchoring villi (e,f) remain merely trophoblastic, finally forming cell columns. All maternal tissues are in red, and all fetal tissues are in blue. Fibrinoid of mixed, maternal, and fetal origin are in lilac. E, endometrial epithelium; EB, embryo-

blast; CT, cytotrophoblast; ST, syncytiotrophoblast; EM, extra-embryonic mesoderm; CP, primary chorionic plate; T, trabeculae and primary villi, L, maternal blood lacunae; TS, trophoblastic shell; EV, endometrial vessel; D, decidua; RF, Rohr's fibrinoid; NF, Nitabuch's or uteroplacental fibrinoid; G, trophoblastic giant cell; EVT, extravillous cytotrophoblast; BP, basal plate; PB, placental bed; J, junctional zone; M, myometrium. (Source: Modified from Kaufmann & Scheffen, 1992, with permission.)

Fuente: Benirschke, K, Pathology of the Human Placenta, Pg 43.

3.10.3. Histología

La placenta madura a la microscopía es discoidea y posee un diámetro de 20cm, y un espesor central de 2.5cm. El peso promedio es de 500gr.

(Geneser, F.,2003)

Cuando se analiza la placenta después del parto, sobre la superficie materna se observan de 15 a 20 cotiledones, cubiertos por una delgada capa de decidua basal y cada uno de estos contiene de 2 a 4

vellosidades con sus ramificaciones. (Geneser, F., 2003)

La superficie fetal está totalmente cubierta por la placa coriónica, y a su vez cubierta por el amnios. Por lo general el cordón umbilical se fija cerca del centro de la superficie fetal y las ramas de los vasos umbilicales, los vasos coriónicos se irradian del sitio de fijación del cordón, cubiertos por amnios. (Geneser, F. , 2003)

Membrana Placentaria

Es el tejido fetal que separa la sangre materna de la fetal. Se compone de 6 capas: Sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto y su membrana basal subyacente, tejido conectivo del núcleo de la vellosidad, membrana basal alrededor del capilar fetal y su endotelio.

- Las células del citotrofoblasto son de tamaño variable, con un epitelio cúbico compuesto por grandes células claras, el núcleo es grande, redondo y de ubicación central.

- El sincitiotrofoblasto es una capa que contiene abundantes núcleos pequeños, varía en espesor pero se hace más delgada durante el transcurso del embarazo.

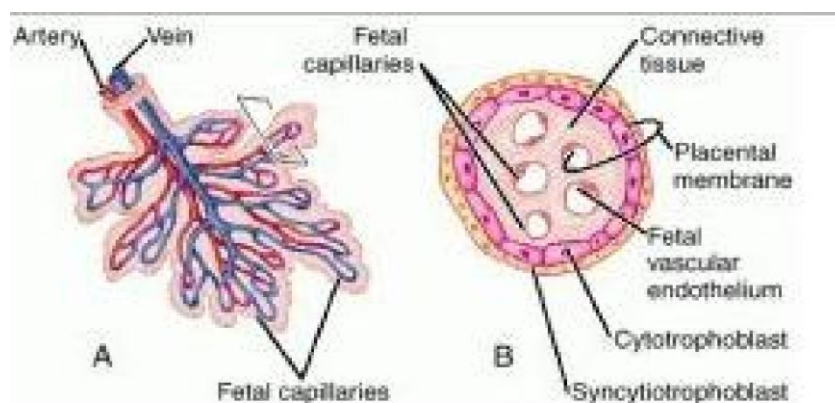
-

- El tejido conectivo del núcleo de la vellosidad es laxo y contiene capilares fetales, también se encuentran fibroblastos y células de Hofbauer.

- A lo largo de las microvellosidades el sincitiotrofoblasto forma agregados de núcleos que sobresalen hacia el interior del espacio intervilosario, son los brotes sincitiales.

- Durante la mayor parte del embarazo, principalmente hacia el final se forma fibrinoide sobre la superficie de las vellosidades, de aspecto eosinófilo, de aspecto homogéneo, acelular y se compone de fibrina y otras sustancias aun no conocidas, se origina de la secreción y degeneración celular. (Benirske, K., 2006; Fox, H., 2007; Geneser, 2003)

Grafico No.2: Membrana placentaria



Fuente: Baergen, R., Manual of Bernischke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta Pg. 81.

3.10.4. Fisiología

Las principales funciones son:

1.- Intercambio de gases.- Como el oxígeno, el anhídrido carbónico, y el monóxido de carbono, se dan por simple difusión. El feto a término extrae de 20 a 30 ml de oxígeno por minuto de la circulación materna.

2.- Intercambio de elementos nutritivos y de electrolitos.- Como los aminoácidos, los ácidos grasos libres, los hidratos de carbono y las vitaminas, es rápido y aumenta a medida que aumenta la gravidez.

3.- Transmisión de anticuerpos maternos.- Son captados por pinocitosis del sincitiotrofoblasto y llevados hasta los capilares fetales como la gamaglobulina IgG.

4.- Producción de hormonas.- Al final del cuarto mes se produce progesterona suficiente para mantener la gestación. Los estrógenos son producidos en cantidad creciente durante el embarazo alcanzan su nivel máximo antes del parto. Son muy importantes para la regulación endocrina de la implantación y para las modificaciones de la mama durante el embarazo. (Moore, K., 2008; Benirske, K., 2006)

3.10.5. Alteraciones Macroscópicas

Las placentas de embarazadas que son seropositivas para VIH-1 presentan características macroscópicamente normales en algunos

(Fox, H., 2007) CASOS.

Sin embargo ciertos estudios revelan que las placentas infectadas presentan bajo peso en una relación de 2:1. (Jauniaux, E., 1989)

3.10.6. Alteraciones Microscópicas

El VIH es un retrovirus no oncogénico con gran poder citolítico, que infecta y destruye la población de linfocitos T CD4, y llega a la placenta mediante transmisión materno-fetal desde el útero infectado, durante el

(Melero, M., 2006)

embarazo o en el parto.

Las vellosidades placentarias en estado normal, no afectadas por procesos virales, tienen membranas basales delgadas, grandes células citotrofoblásticas raramente observadas durante el tercer trimestre del embarazo y que pueden sufrir necrosis trofoblástica. El trofoblasto no

sufre hiperplasia, no hay corangiosis y la fibrina intervellosa está ausente y, en general, los linfocitos maternos no se adhieren al trofoblasto.

(Benirschke, K., 2006)

En casos de infección por VIH donde las hormonas que mantienen el embarazo, como la HCG y la progesterona están disminuidas, baja el pH del plasma y las tensiones de oxígeno, las vellosidades normales pueden sufrir cambios degenerativos. En los casos de infección se observan membranas basales gruesas impregnadas de depósitos de calcio en las

vellosidades infectadas por VIH-1. (Villegas, H., cols., 1996)

También se observa que las células citotrofoblásticas proliferan y se descaman, el trofoblasto sufre necrosis, la fibrina intervellosa puede o no estar calcificada, hay corangiosis y los linfocitos maternos se adhieren a las vellosidades. (Fox, H., 2007).

Además se pueden observar vellosidades inmaduras, edema de las vellosidades, un exceso de las células de Hofbauer, necrosis de las mismas y depósitos excesivos de fibrina intravellosa. (Fox, H., 2007).

Más recientemente en placentas normales se reportaron nódulos sincitiales en un rango del 7 al 30%; de fibrinoide hasta el 10%, edema que no supera el 3%, fibrosis estromal hasta el 10% y fibrina intervellosa en el 13%. (Castejón, O., 2009).

Cuando las vellosidades se encuentran infectadas por VIH-1 el espacio intervelloso se altera y hay trombosis intervellosa (56%) con respecto a las normales que presentaron (3%). Esta alteración provoca cambios en los vasos de las vellosidades que muestran 100% de cambios degenerativos vasculares al compararse con las vellosidades normales (39%). (Castejón, O., 2009).

La literatura consultada es escasa al describir lesiones o alteraciones histomorfológicas en placentas de embarazadas con VIH-1, por lo tanto el presente trabajo de investigación propone analizar y cuantificar con microscopia de luz las lesiones como: nódulos sincitiales, cambios fibrinoides, edema, fibrosis, calcificación y la inmadurez vellosa, describirlos en el grupo de estudio y en el grupo control.

Pese a que no son el propósito de la investigación las características macroscópicas también se las analizarán ya que para poder realizar los cortes microscópicos es indispensable realizar la microscopía de los especímenes a ser estudiados.

3.11. FUNDAMENTACIÓN LEGAL

En la actualidad debemos tener mucho más cuidado con respecto a la precisión diagnóstica en Anatomía Patológica, ya que las nuevas tendencias legales, a la negligencia médica ya sea por omisión o negación en la atención se las consideran como delito y dicha negativa se sancionará de acuerdo con la ley, en la Constitución de la República del Ecuador, Anexo 11.

3.12. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

Anatomía Patológica: Ciencia que estudia la forma y estructura externa e interna de los seres vivos, y especialmente del cuerpo humano.

Placenta: Órgano intermediario entre la madre y el feto durante la gestación de los mamíferos placentarios.

Seropositividad: (Paciente o prueba) en los que se detectan anticuerpos de una enfermedad infecciosa.

Antirretroviral: Son fármacos que se utilizan en el tratamiento de la infección con VIH. Los antirretrovirales disminuyen la replicación y, por lo tanto, la propagación del virus dentro del cuerpo.

Macroscopia: Es el nivel de descripción en que la posición o estado físico concreto de las partículas que integran un cuerpo puede ser resumido en una ecuación de estado que sólo incluye magnitudes extensivas (volumen, longitud, masa) y magnitudes intensivas promedio (presión, temperatura).

Microscopia: Es el conjunto de técnicas y métodos destinados a hacer visible los objetos de estudio que por su pequeñez están fuera del rango de resolución del ojo normal.

Epidemiología: Es la disciplina científica que estudia la distribución, frecuencia, determinantes, relaciones, predicciones y control de los factores relacionados con la salud y enfermedad en poblaciones humanas.

Tratamiento: Es un conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad, llegar a la esencia de aquello que se desconoce o transformar algo.

Embriología: La Embriología es la ciencia que se ocupa del estudio, la formación y el desarrollo de los embriones. El estudio de esta comienza a partir de que se produce la fertilización del óvulo por parte del espermatozoide, dando lugar a la formación del huevo o cigoto, hasta el momento del nacimiento del ser vivo.

Histología: Es la rama de la Biología que estudia lo inherente a los tejidos orgánicos, animales y vegetales.

Fisiología: La fisiología es la ciencia cuyo objeto de estudio son las funciones de los seres orgánicos. El término deriva del vocablo latino *physiología* “conocimiento de la naturaleza”.

Hospital: Centros de salud destinados a la prevención y tratamiento de enfermedades.

IV. JUSTIFICACION

La infección por el virus del VIH actualmente presenta un periodo estacionario de crecimiento debido a las medidas tomadas para su control y a los medicamentos antirretrovirales usados, lo que llama la atención es que la epidemia se ha feminizado dejando de ser una enfermedad de homosexuales, drogadictos o trabajadoras sexuales, es así que al momento el cincuenta por ciento de las personas que viven con VIH/SIDA son mujeres.

La transmisión perinatal no se puede prevenir si se la madre desconoce que es seropositiva, por lo que actualmente se incrementan medidas para el control prenatal y evitar así la transmisión vertical del VIH.

Muchos son los trabajos destinados a estudiar las alteraciones en los hijos de madres VIH positivas que portan el virus pero se han olvidado de analizar las circunstancias previas a la infección, una de ellas es las características de las placentas en estas madres, es por eso que para nosotras como Anatómo-Patólogas es importante valorar las alteraciones microscópicas que se producen y determinar el daño en la membrana placentaria que podría explicar el paso vertical del virus con el consiguiente contagio al feto.

Actualmente no se dispone a nivel nacional de este tipo de estudios esperamos que el trabajo que hemos realizado en el Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora una de las casas de salud de mayor influencia de esta tipo de pacientes sirva como guía para investigaciones posteriores.

V. METODOLOGIA

5.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

- Es un estudio epidemiológico transversal descriptivo de conjunto

5.2. HIPÓTESIS.

1. Las características histomorfológicas de placentas a término obtenidas de madres seropositivas para VIH-1 son diferentes a las esperadas en placentas obtenidas de madres no portadoras de VIH-1 y éstos cambios se relacionan o no con el esquema de tratamiento antirretroviral usado.

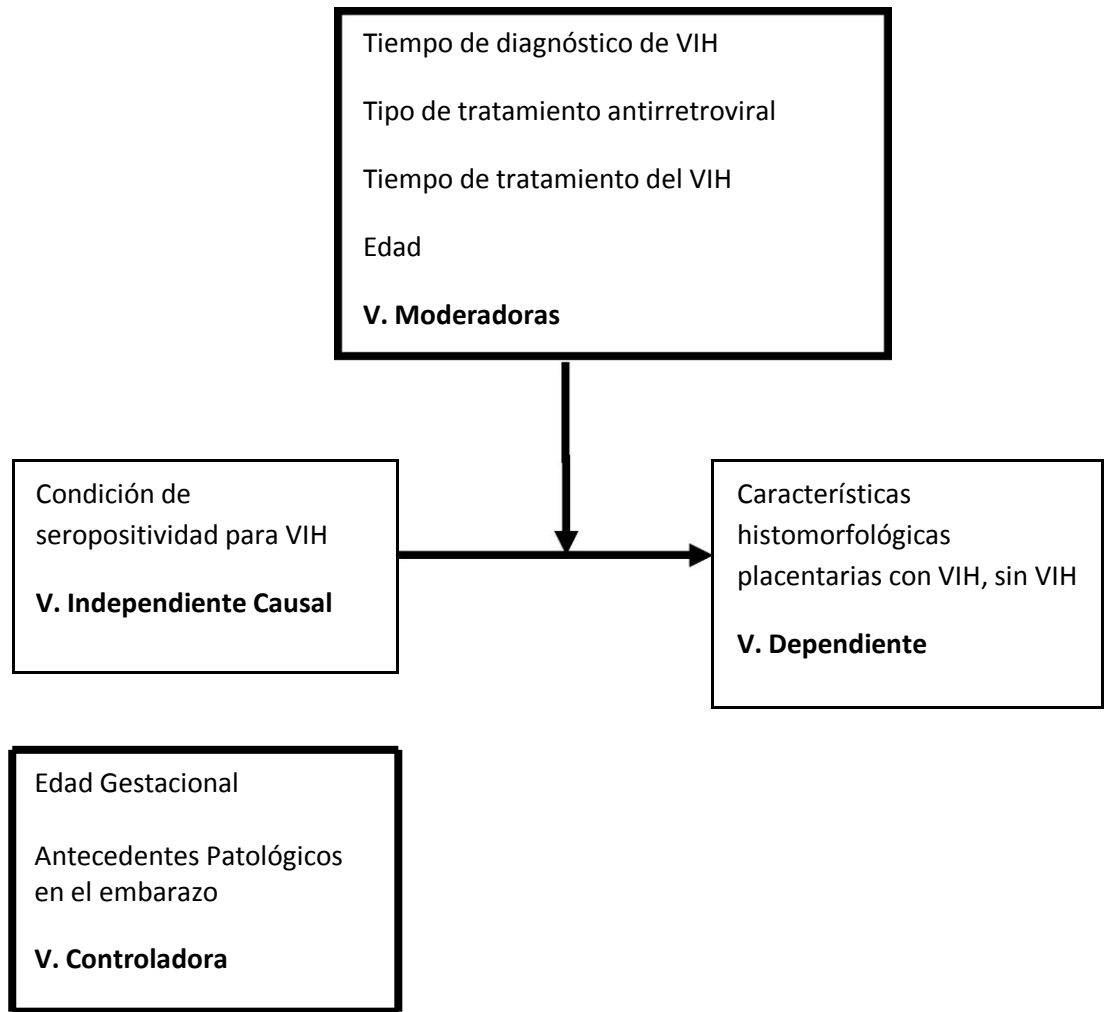
5.3. OBJETIVO GENERAL

2. Determinar las características histomorfológicas diferenciales de placentas seropositivas para VIH-1 tratadas con antirretrovirales de frente a las características de placentas normales.

5.4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer las características histomorfológicas placentarias en relación con la presencia de infección por VIH utilizando microscopía óptica.
2. Relacionar los cambios histomorfológicos placentarios según el tiempo de diagnóstico de la enfermedad mediante datos de la historia clínica.
3. Determinar los cambios histomorfológicos en placentas seropositivas para VIH y su relación con el esquema de tratamiento antirretroviral usado.

5.5. MATRIZ DE VARIABLES



5.5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Placentas a término seropositivas para VIH-1.
2. Placentas a término seronegativas para VIH-1.
3. Embarazadas que acudieron al Hospital Gineco-Obstétrico Isidro Ayora.

5.5.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con enfermedades obstétricas de alto riesgo.

5.6. DEFINICION DE VARIABLES E INDICADORES

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
Seropositividad a VIH-1	Presencia de anticuerpos frente al VIH-1	Presencia de anticuerpos	Test Western Blot	1. Positivo 2. Negativo
Tiempo de Diagnóstico de VIH.	Período que transcurre desde la infección al momento de presentar la enfermedad.	Tiempo	meses	1. 3 meses. 2. 6 meses 3. 9 meses
Tipo de Tratamiento Antirretroviral	Fármacos antirretrovirales empleados durante la gestación	Esquemas	AZT+3TC+LPV+RTV	1. Única
Tiempo de Tratamiento Antirretroviral	Período transcurrido en recibir un medicamento	Tiempo	Meses	1. 14 a 32 semanas 2. 32 a 40 semanas
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento y el momento actual	Tiempo	Años	1. 18-25 2. 26-30 3. 31-35.
Edad Gestacional	Tiempo transcurrido desde el primer día del último ciclo menstrual hasta la fecha actual	Tiempo	Semanas	1- 37-38 2- 39-40 3- 41-42.
Antecedentes Patológicos en el embarazo	Mujeres que han cursado su gestación sin presentar enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades Infecciosas. - Sífilis. - Sarampión. - Rubeola. - Toxoplasma 	Encuesta	1. Presentes. 2. Ausentes.

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
Características histomorfológicas placentarias	Conjunto de características macroscópicas y microscópicas de la placenta	Características macroscópicas		
		Medidas antropométricas	Peso (gr) Longitud (cm) Diámetro (cm)	Numérica
		Cara materna	Cotiledones	1. Completos 2. Incompletos
		Cara fetal: Membranas	Color	1. Translúcidas 2. Amarillentas 3. Opacas 4. Otras
		Membranas	Inserción	1. Marginal 2. Circunvalata 3. Otras
		Cordón	Inserción	1. Central 2. Excéntrico 3. Velamentoso
		Cordón	Número de vasos	1. Normal (2arterias y 1 vena) 2. Anormal

[PDF to Word](#)