

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRÍCIA, GINECOLOGÍA Y
MEDICINA PREVENTIVA

TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH EN NUESTRO MEDIO EN LA
ÉPOCA DE LAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICO-PREVENTIVAS PARA
MINIMIZARLA

Memoria de Tesis para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía

Presentada por: M^aÁngeles López Vilchez

Dirigida por: Profesor Antonio Mur Sierra

Barcelona, 2006



Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología

y Medicina Preventiva

Antonio Mur Sierra, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Certifica:

Que **M^aÁngeles López Vílchez**, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección la Tesis Doctoral sobre el tema: *“Transmisión vertical del VIH en nuestro medio en la época de las posibilidades terapéutico-preventivas para minimizarla”*, que reúne los requisitos para ser defendida ante el tribunal oportuno para la obtención del grado de Doctora en Medicina y Cirugía.

Lo que certifico en Barcelona a 2 de Junio de 2006.

Antonio Mur Sierra

Esta tesis está dedicada a mis padres por haberme dado la oportunidad de vivir y enseñarme
que el esfuerzo tiene siempre una recompensa,
a mi abuelo Gaspar, que ya no está, entusiasta del estudio y autodidacta, que habría disfrutado
de este momento tanto o más que yo misma,
a todos los niños que conviven, de forma indirecta o directa, con la infección VIH, ellos me
iniciaron en la pediatría en mi época de estudiante, y ellos han sido la inspiración para llevar a
cabo y terminar esta tesis doctoral.

Agradecimientos

A mis padres y mi hermana Cristina, por estar siempre a mi lado, dándome ese calor de hogar que tanto me ha reconfortado en los momentos más duros, por creer en mi, y por tantas muchas cosas que son difíciles de expresar.

A mis amigos Xuxa, Poti y Juanma, gracias por ser tan pacientes y comprensivos, por hacerme reír y por darme esos momentos de tranquilidad que tanto he necesitado.

A Helena, por tu amistad incondicional y tu estímulo a que esta tesis se llevara a cabo.

A Itziar, por tus muestras de compañerismo y amistad, especialmente en la dura recta final, Amalia y Esperanza, por vuestros ánimos, amistad y apoyo.

A las enfermeras y auxiliares de la Sección de Neonatología del Hospital del Mar, gracias por hacer que el duro trabajo de cada día se lleve a cabo de una forma ligera y con buen humor.

A mis compañeros del Servicio de Pediatría del Hospital del Mar por tener siempre una palabra amable.

A mis compañeros del Servicio de Neonatología del Hospital Sant Joan de Déu, por iniciarme en el meticuloso arte de la neonatología.

A Mònica Guxens, por su desinteresada colaboración.

A Josep María Manresa, por su paciencia e inestimable ayuda en el estudio estadístico.

Y por último, a Antonio Mur, director de esta tesis y alma de la misma, la primera persona que despertó en mí el amor, y casi devoción, por la pediatría. Gracias por estar siempre ahí, en los momentos buenos y en los momentos de tensión. Gracias por tu paciencia y por haber creído en mi desde el primer día. Y, gracias, sobretodo, por tu inagotable amistad.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Epidemiología	1
1.2 Historia de la transmisión vertical	6
1.2.1 Vías de transmisión	6
1.2.2 Ensayos clínicos sobre la transmisión vertical	9
1.2.2.1 Ensayos con inhibición de la lactancia materna	10
1.2.2.2 Ensayos con lactancia materna	11
1.3 Prevención de la transmisión vertical	13
1.3.1 Factores de riesgo	13
1.3.1.1 Factores de riesgo maternos	13
1.3.1.2 Factores de riesgo obstétricos	17
1.3.1.3 Factores de riesgo pediátricos	22
1.3.2 Guías para la profilaxis de la transmisión vertical	24
1.3.2.1 Guías Norteamericanas	25
1.3.2.2 Guías Británicas	30
1.3.2.3 Guías Españolas	37
1.4 Tratamiento antirretroviral en la gestante	43
1.4.1 Seguridad y toxicidad de los antirretrovirales en el embarazo	45
1.4.1.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos	45
1.4.1.1.1 Toxicidad mitocondrial	49
1.4.1.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos	51
1.4.1.3 Inhibidores de las proteasas	54
1.4.1.4 Inhibidores de fusión	58
1.4.1.5 Otros agentes	58
1.4.2 Recomendaciones de utilización de los antirretrovirales	59
1.5 Diagnóstico de la transmisión vertical	60
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	64
3. OBJETIVOS	66
4. PACIENTES Y MÉTODOS	67
4.1 Pacientes	67
4.1.1 Definiciones	67
4.1.2 Grupos estudiados	68
4.2 Métodos	69
4.2.1 Diagnóstico de la infección en la gestante. Técnicas	69
4.2.2 Protocolo de control de la gestante VIH positiva	70

4.2.3 Diagnóstico de la infección en el recién nacido	72
4.2.4 Protocolo seguimiento del recién nacido hijo de madre VIH +	72
4.2.5 Variables analizadas	74
4.2.6 Método estadístico	75
5. RESULTADOS	76
5.1 Resultados globales de los RN de madres VIH	76
5.1.1 <i>Resultados gestacionales</i>	76
5.1.1.1 Edad materna	76
5.1.1.2 País de origen	76
5.1.1.3 Vía de contagio	77
5.1.1.4 Estado inmunitario	78
5.1.1.5 Carga viral	78
5.1.1.6 Tratamiento antirretroviral materno	79
5.1.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	79
5.1.2 <i>Resultados perinatales</i>	80
5.1.2.1 Amniorrexis	80
5.1.2.2 Vía de finalización de la gestación	81
5.1.3 <i>Resultados neonatales</i>	81
5.1.3.1 Edad gestacional y peso	81
5.1.3.2 Sexo	81
5.1.3.3 Tipo de lactancia	82
5.1.3.4 Profilaxis de la transmisión vertical	82
5.1.3.5 Porcentaje de infectados	82
5.2 Resultados del grupo de RN no infectados	83
5.2.1 <i>Resultados gestacionales</i>	83
5.2.1.1 Edad materna	83
5.2.1.2 País de origen	83
5.2.1.3 Vía de contagio	83
5.2.1.4 Estado inmunitario	84
5.2.1.5 Carga viral	84
5.2.1.6 Tratamiento antirretroviral materno	85
5.2.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	85
5.2.2 <i>Resultados perinatales</i>	86
5.2.2.1 Amniorrexis	86
5.2.2.2 Vía de finalización de la gestación	87
5.2.3 <i>Resultados neonatales</i>	87
5.2.3.1 Edad gestacional y peso	87
5.2.3.2 Tipo de lactancia	87
5.2.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical	88
5.3 Resultados del grupo de RN infectados	88
5.3.1 <i>Resultados gestacionales</i>	89
5.3.1.1 Edad materna	89
5.3.1.2 País de origen	89
5.3.1.3 Vía de contagio	89

5.3.1.4 Estado inmunitario	89
5.3.1.5 Carga viral	90
5.3.1.6 Tratamiento antirretroviral materno	90
5.3.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	91
5.3.2 <i>Resultados perinatales</i>	92
5.3.2.1 Amniorrexis	92
5.3.2.2 Vía de finalización de la gestación	92
5.3.3 <i>Resultados neonatales</i>	93
5.3.3.1 Edad gestacional y peso	93
5.3.3.2 Sexo	93
5.3.3.3 Tipo de lactancia	93
5.3.3.4 Profilaxis de la transmisión vertical	93
5.4 Resultados del grupo de RN procedentes de gestaciones no identificadas	94
5.4.1 <i>Resultados gestacionales</i>	94
5.4.1.1 Edad materna	94
5.4.1.2 País de origen	94
5.4.1.3 Vía de contagio	94
5.4.1.4 Estado inmunitario	95
5.4.1.5 Carga viral	95
5.4.1.6 Tratamiento antirretroviral	96
5.4.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	96
5.4.2 <i>Resultados perinatales</i>	96
5.4.2.1 Amniorrexis	96
5.4.2.2 Vía de finalización de la gestación	97
5.4.3 <i>Resultados neonatales</i>	98
5.4.3.1 Edad gestacional y peso	98
5.4.3.2 Tipo de lactancia	98
5.4.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical	98
5.4.3.4 Porcentaje de infectados	98
5.5 Resultados del grupo de RN procedentes de gestantes identificadas	98
5.5.1 <i>Resultados gestacionales</i>	98
5.5.1.1 Edad materna	98
5.5.1.2 País de origen	98
5.5.1.3 Vía de contagio	99
5.5.1.4 Estado inmunitario	99
5.5.1.5 Carga viral	100
5.5.1.6 Tratamiento antirretroviral	100
5.5.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	101
5.5.2 <i>Resultados perinatales</i>	101
5.5.2.1 Amniorrexis	101
5.5.2.2 Vía de finalización de la gestación	102
5.5.3 <i>Resultados neonatales</i>	102
5.5.3.1 Edad gestacional y peso	102
5.5.3.2 Tipo de lactancia	102
5.5.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical	103

5.5.3 4 Tasa de transmisión vertical	103
5.6 Resultados en el grupo de gestaciones identificadas con profilaxis incorrecta	104
5.6.1 <i>Resultados gestacionales</i>	104
5.6.1.1 Edad materna	104
5.6.1.2 País de origen	104
5.6.1.3 Vía de contagio	104
5.6.1.4 Estado inmunitario	105
5.6.1.5 Carga viral	105
5.6.1.6 Tratamiento antirretroviral	106
5.6.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	106
5.6.2 <i>Resultados perinatales</i>	107
5.6.2.1 Amniorrexis	107
5.6.2.2 Vía de finalización de la gestación	108
5.6.3 <i>Resultados neonatales</i>	108
5.6.3.1 Edad gestacional y peso	108
5.6.3.2 Tipo de lactancia	108
5.6.3.3 Tasa de transmisión vertical	108
5.7 Resultados en el grupo de gestaciones identificadas con profilaxis correcta	109
5.7.1 <i>Resultados gestacionales</i>	109
5.7.1.1 Edad materna	109
5.7.1.2 País de origen	109
5.7.1.3 Vía de contagio	109
5.7.1.4 Estado inmunitario	110
5.7.1.5 Carga viral	110
5.7.1.6 Tratamiento antirretroviral	111
5.7.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	111
5.7.2 <i>Resultados perinatales</i>	111
5.7.2.1 Amniorrexis	111
5.7.2.2 Vía de finalización de la gestación	112
5.7.3 <i>Resultados neonatales</i>	112
5.7.3.1 Edad gestacional y peso	112
5.7.3.2 Tipo de lactancia	112
5.7.3.3 Tasa de transmisión vertical	112
5.8 Resultados del grupo anterior a 1999	113
5.8.1 <i>Resultados gestacionales</i>	113
5.8.1.1 Edad materna	113
5.8.1.2 País de origen	113
5.8.1.3 Vía de contagio	113
5.8.1.4 Estado inmunitario	114
5.8.1.5 Carga viral	114
5.8.1.6 Tratamiento antirretroviral	115
5.8.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	115

5.8.2 <i>Resultados perinatales</i>	116
5.8.2.1 Amniorrexis	116
5.8.2.2 Vía de finalización de la gestación	116
5.8.3 <i>Resultados neonatales</i>	117
5.8.3.1 Edad gestacional y peso	117
5.8.3.2 Tipo de lactancia	117
5.8.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical	117
5.8.3.4 Porcentaje de infectados	117
5.9 Resultados del grupo posterior a 1999	118
5.9.1 <i>Resultados gestacionales</i>	118
5.9.1.1 Edad materna	118
5.9.1.2 País de origen	118
5.9.1.3 Vía de contagio	118
5.9.1.4 Estado inmunitario	119
5.9.1.5 Carga viral	119
5.9.1.6 Tratamiento antirretroviral	120
5.9.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	120
5.9.2 <i>Resultados perinatales</i>	121
5.9.2.1 Amniorrexis	121
5.9.2.2 Vía de finalización de la gestación	122
5.9.3 <i>Resultados neonatales</i>	122
5.9.3.1 Edad gestacional y peso	122
5.9.3.2 Tipo de lactancia	122
5.9.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical	122
5.9.3.4 Porcentaje de infectados	123
5.10 Comparativo entre el grupo de infectados y no infectados	123
5.10.1 <i>Comparativo resultados gestacionales</i>	123
5.10.1.1 Gestantes identificadas	123
5.10.1.2 Edad materna	124
5.10.1.3 Vía de contagio	124
5.10.1.4 Estado inmunitario	125
5.10.1.5 Carga viral	126
5.10.1.6 Tratamiento antirretroviral	126
5.10.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	127
5.10.2 <i>Comparativo resultados perinatales</i>	128
5.10.2.1 Amniorrexis	128
5.10.2.2 Vía de finalización de la gestación	128
5.10.3 <i>Comparativo resultados neonatales</i>	129
5.10.3.1 Edad gestacional y peso	129
5.10.3.2 Tipo de lactancia	129
5.10.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical	130
5.11 Comparativo entre el grupo de identificados y no identificados	130
5.11.1 <i>Comparativo resultados gestacionales</i>	130
5.11.1.1 Edad materna	130
5.11.1.2 Vía de contagio	131

5.11.1.3 Estado inmunitario	131
5.11.1.4 Carga viral	131
5.11.1.5 Tratamiento antirretroviral	132
5.11.1.6 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	132
5.11.2 <i>Comparativo resultados perinatales</i>	133
5.11.2.1 Amniorrexis	133
5.11.2.2 Vía de finalización de la gestación	134
5.11.3 <i>Comparativo resultados neonatales</i>	134
5.11.3.1 Edad gestacional y peso	134
5.11.3.2 Tipo de lactancia	134
5.11.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical	135
5.11.3.4 Porcentaje de infectados	136
5.12 Comparativo entre el grupo identificado con profilaxis correcta e incorrecta	136
5.12.1 <i>Comparativo resultados gestacionales</i>	136
5.12.1.1 Edad materna	136
5.12.1.2 Vía de contagio	137
5.12.1.3 Estado inmunitario	137
5.12.1.4 Carga viral	138
5.12.1.5 Tratamiento antirretroviral	139
5.12.1.6 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	139
5.12.2 <i>Comparativo resultados perinatales</i>	140
5.12.2.1 Amniorrexis	140
5.12.2.2 Vía de finalización de la gestación	141
5.12.3 <i>Comparativo resultados neonatales</i>	141
5.12.3.1 Edad gestacional y peso	141
5.12.3.2 Tipo de lactancia	141
5.12.3.3 Tasa de transmisión vertical	142
5.13 Comparativo entre el grupo anterior y posterior a 1999	142
5.13.1 <i>Comparativo resultados gestacionales</i>	142
5.13.1.1 Edad materna	142
5.13.1.2 Vía de contagio	143
5.13.1.3 Estado inmunitario	143
5.13.1.4 Carga viral	144
5.13.1.5 Tratamiento antirretroviral	144
5.13.1.6 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	145
5.13.2 <i>Comparativo resultados perinatales</i>	146
5.13.2.1 Amniorrexis	146
5.13.2.2 Vía de finalización de la gestación	147
5.13.3 <i>Comparativo resultados neonatales</i>	147
5.13.3.1 Edad gestacional y peso	147
5.13.3.2 Tipo de lactancia	147
5.13.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical	148
5.13.3.4 Porcentaje de infectados	149

5.14 Grupo diagnosticado por test rápido en sala de partos	149
5.14.1 <i>Resultados gestacionales</i>	149
5.14.1.1 País de origen	149
5.14.1.2 Vía de contagio	150
5.14.1.3 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	150
5.14.2 <i>Resultados perinatales</i>	150
5.14.2.1 Amniorrexis	150
5.14.2.2 Vía de finalización de la gestación	150
5.14.3 <i>Resultados neonatales</i>	151
5.14.3.1 Tipo de lactancia	151
5.14.3.2 Porcentaje de infectados	151
5.15 Análisis multivariante	152
5.16 Características de los recién nacidos infectados	153
6. DISCUSIÓN	154
6.1 Variables gestacionales	154
6.1.1 Identificación de la gestante	154
6.1.2 Edad materna	154
6.1.3 País de origen	155
6.1.4 Vía de contagio	156
6.1.5 Estado inmunitario	156
6.1.6 Carga viral	157
6.1.7 Tratamiento antirretroviral	158
6.1.8 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical	158
6.2 Variables perinatales	159
6.2.1 Amniorrexis	159
6.2.2 Vía de finalización de la gestación	160
6.3 Variables neonatales	162
6.3.1 Edad gestacional y peso	162
6.3.2 Tipo de lactancia	162
6.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical	163
6.3.4 Tasa de transmisión vertical/porcentaje de infectados	164
6.4 Utilización del test rápido en sala de partos	166
6.5 Características de los recién nacidos infectados	167
7. CONCLUSIONES	168
8. BIBLIOGRAFÍA	171

ABREVIATURAS

3TC= Lamivudina

ABC= Abacavir

Ac= Anticuerpos

ACOG= American College of Obstetricians and Gynecologists

ADN/DNA= Ácido desoxirribonucleico

AEP= Asociación Española de Pediatría

Ag= Antígeno

AIDS= Acquired immunodeficiency syndrome

ANRS= Agence nationale de recherches sur le sida

ARN/RNA= Ácido ribonucleico

ATV= Atazanavir

AZT= Azidotimidina, zidovudina

BHIVA= British HIV association

BMS= Bristol-Myer Squibb

CDC= Centers for Disease Control and Prevention

CEESCAT= Centre d'Estudis Epidemiològics sobre el VIH/SIDA de Catalunya

CEVIHP= Colaborativo español de VIH pediátrico

CIP= Código de identificación personal

CMSP= Células mononucleares de sangre periférica

d4T= Estavudina

ddC= Zalcitabina

ddI= Didanosina

DM= Diabetes mellitus

ECS= European Collaborative Study

FDA= Food and Drug Administration

FDA= Food and Drug Administration

FTC= Emtricitabina

GESIDA= Grupo de estudio del SIDA

IP= Inhibidor de las proteasas

ITIAN= Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos

ITINN= Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos

LCR= Líquido cefalorraquídeo

LPV= Lopinavir

MMWR= Morbidity and Mortality Weekly Report

NENEXP= Estudio clínico epidemiológico de los niños y madres expuestas al VIH y/o a los fármacos antirretrovirales

NVP= nevirapina

ONUSIDA= Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA

PACTG= Pediatrics AIDS Clinical Trials Group

PCR= Reacción en cadena de la polimerasa

PHPT= Program for HIV prevention and treatment

SCS= Servei Català de la Salut

SEGO= Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SEIMC= Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SIDA= Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

SIVES= Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA en Cataluña

SNC= Sistema nervioso central

SQV= Saquinavir

TARGA= Tratamiento antirretroviral de gran actividad

UNAIDS= Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

VHB= Virus de la hepatitis B

VHC= Virus de la hepatitis C

VIH= Virus de la inmunodeficiencia humana

WHO= World Health Organization

WITS= Women and Infants Transmission Study

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología de la infección

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se ha cobrado la vida de más de 25 millones de personas desde 1981, fecha en la que se describieron los primeros casos de pacientes afectados por la enfermedad. Se trataba de pacientes, previamente sanos, que desarrollaban infecciones oportunistas (MMWR, 1981; Gottlieb, 1981, Masur, 1981). Estas cifras la convierten en una de las epidemias más destructivas de los anales de la historia de la medicina. A pesar de las recientes mejoras en el acceso al tratamiento antirretroviral, en muchas regiones del mundo, sobretodo en países industrializados, en 2005, la epidemia de SIDA acabó con la vida de 3,1 millones [2,8–3,6 millones] de personas, de las cuales más de medio millón (570 000) eran niños (UNAIDS, 2005).

Según el 5º informe sobre la Epidemia Mundial de SIDA, publicado por ONUSIDA en diciembre de 2005, el número total de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha alcanzado su nivel más alto: se estima que 40,3 millones [36,79–45,3 millones] de personas viven en la actualidad con el VIH, de los cuales 17,5 millones son mujeres y 2,3 millones niños menores de 15 años. Cerca de 5 millones contrajeron el virus en 2005, siendo 4,2 millones adultos y 700000 niños menores de 15 años.

África subsahariana tiene poco más del 10% de la población mundial, pero alberga a más del 60% de todas las personas infectadas por el VIH: unos 25,8 millones [23,8-28,9 millones]. En otras palabras, las dos terceras partes del total de personas que viven con el VIH están en esta zona. En esta región fallecieron aproximadamente 2,4 millones [2,1-2,7 millones] de personas en 2005, mientras que otros 3,2 millones contrajeron la infección por el VIH.

La proporción de mujeres afectadas por la epidemia sigue creciendo. Como se ha citado anteriormente, en 2005, 17,5 millones [16,2-19,3 millones] de mujeres estaban infectadas: un millón más que en 2003. Un 77% del total vive en África subsahariana, lo que corresponde a 13,5 [12,5-15,1 millones]. El impacto, cada vez mayor, sobre la población femenina también resulta evidente en Asia meridional y sur oriental, donde casi dos millones de mujeres ya tienen el VIH, y en Europa oriental y Asia central. Las mujeres entre 15 y 45 años, que son las que están en edad fértil, ya representan la mitad de la población mundial infectada por VIH.

El número de personas que vivía con el VIH en América del Norte, Europa occidental y central se elevó a 1,9 millones [1,3–2,6 millones] en 2005, con aproximadamente 65000 personas que contrajeron el VIH durante el año pasado.

Más de medio millón de personas vive con el VIH en Europa occidental, y el número sigue aumentando. El cambio mayor en esta zona ha sido la aparición del contagio heterosexual como causa predominante de las nuevas infecciones por el VIH en algunos países.

Entre los países de Europa, el Estado español ocupa el tercer lugar por lo que a la incidencia del sida se refiere, después de Portugal y Ucrania.

Según las notificaciones recibidas en el Registro Nacional de SIDA hasta el 30 de junio de 2005 se estima, tras corregir por retraso en la notificación, que en 2004 se diagnosticaron en España 2071 casos de SIDA que, en comparación con los 2218 estimados en 2003, supone un descenso del 6,6%. Por sexos, y respecto a 2003, se observa un descenso del 10,3% en hombres y un ascenso del 8% en mujeres. La proporción de casos pediátricos (menores de 13 años) se sitúa en el 0,2% (Registro Nacional de casos de SIDA, 2005).

Analizando la vía de transmisión, en estos casos, el 46,3% de las personas que habían desarrollado SIDA en el 2004 contrajeron la infección por compartir material de inyección para la administración parenteral de drogas, lo que afectó al 48,3% de los hombres y al 39,4% de las mujeres. Las personas que contrajeron la infección por relaciones sexuales heterosexuales no protegidas ascienden al 29,2% de los casos y continua siendo más

frecuentes en hombres que en mujeres. Sin embargo entre las mujeres esta categoría adquiere especial relevancia, ya que representa el 52% de los diagnósticos de sida notificados en el 2004. La tercera vía de transmisión más frecuente han sido las relaciones homosexuales entre hombres, que supone el 16,5% de todos los casos y el 21,5% de los que afectan a hombres.

Los nuevos casos de infección también están bajando, predominando, de todas formas, la vía heterosexual como la más frecuente en las formas de contagio.

Si nos fijamos en el país de origen, dado que cada vez es más numerosa la población inmigrante, hay que destacar que los casos descienden entre españoles y la proporción de personas originarias de otros países entre los nuevos diagnósticos de VIH es notablemente ascendente, respecto al número de casos totales.

La incidencia de nuevos diagnósticos de VIH en 2004 en España se estima entre 50 y 80 casos por millón de habitantes. El número de nuevos casos al año estaría entre 2000 y 3500.

Un número no despreciable de diagnósticos de infección se hacen de forma tardía; la proporción de casos de sida en personas que no conocían su infección ha alcanzado el 37,2% en el 2004. Esta proporción asciende al 57,7% en personas que se infectaron por relaciones sexuales no protegidas (59,5% en heterosexuales y 54,3% en relaciones homosexuales entre hombres).

Cataluña se encuentra entre las comunidades autónomas con una mayor incidencia de casos de SIDA con 5,9 casos por millón de habitantes. La notificación de nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realiza de manera voluntaria y anónima desde enero de 2001, utilizando un formulario único con el código de identificación personal (CIP) de la tarjeta sanitaria individualizada del Servei Català de la Salut (SCS). El número de nuevos diagnósticos de infección por el VIH desde enero de 2001 hasta el 31 de diciembre de 2004 notificados al CEESCAT ha sido de 1987. Del total de casos, el 76,2% son hombres y el resto (23,5%) mujeres. En cuanto a la transmisión de la infección, la vía más probable de contagio han sido las relaciones heterosexuales en el 47,6 % de los casos (37,6% en hombres y 76,6%

en mujeres), seguido en un 26,7% de las relaciones homosexuales/ bisexuales entre hombres y el uso de drogas por vía parenteral en el 19,9% de los casos. La proporción de inmigrantes entre los nuevos diagnósticos de infección en Cataluña es del 25,4%. De éstos, el 42,4% proceden de América Latina, el 38,4% de África y el 15,4% de Europa (CEESCAT, 2005).

Desde que se comunicaron los primeros casos de SIDA pediátrico, por transmisión vertical, en diciembre de 1982 (MMWR, 1982), han ocurrido cambios trascendentes en el diagnóstico y tratamiento de la infección, con una profilaxis adecuada, que han contribuido a disminuir la tasa de transmisión vertical de un 25% a un 2%, de forma global (Mofenson, 2000).

En el 2002, se publicaron los resultados del Women and Infants Transmission Study (WITS), estudio prospectivo americano que recoge parejas de madre e hijo desde 1989, sobre los efectos de las distintas estrategias antirretrovirales durante la gestación y su efecto en la transmisión vertical, encontrando que la tasa de transmisión vertical sin tratamiento antirretroviral era del 20%, con AZT del 10,4%, con biterapia del 3,8%, y con TARGA del 1,2% (Cooper, 2002).

Más tarde el European Collaborative Study (ECS), publicó sus datos, que abarcaban desde 1997 hasta 2004, mostrando una tasa global de transmisión del 2,87%, que disminuyó al 0,99% en el período 2001-2003, con el tratamiento combinado a la madre, el tratamiento durante el parto, la realización de cesárea electiva, y el tratamiento al recién nacido (ECS, 2005).

En la Comunidad de Madrid también se ha observado una disminución progresiva de la tasa de transmisión. De esta manera, antes de 1995 la tasa era del 20,9%, con la inclusión del PACTG 076 entre el 1995 y 1997, bajó al 17,6%, y ya en el periodo 1998-2004, con la terapia TARGA a la madre, la selección del tipo de parto, y el tratamiento con AZT al recién nacido, se alcanzaron cifras del 0,2% (López-Gay, 2005).

En Cataluña, desde la implantación de la profilaxis de la transmisión vertical, la tasa de transmisión ha ido disminuyendo de una manera drástica, a lo largo de los años. En la

publicación de F. Ramos y colaboradores, del grupo NENEXP, donde se recogen datos desde enero de 1997 hasta diciembre de 2001, se observa una tasa de transmisión vertical del 7% (IC 95%: 2,6-11,4) en 1997, del 9,3% (IC 95%: 3,5-15,1) en 1998, que desciende al 1,6% en 2000 (IC 95%: 0,2-5,6) y hasta el 0% (IC 95%: 0,0-2,9) en 2001, (Ramos, 2003).

Desde 1996 el “Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya”, recomienda realizar la detección de VIH a todas las gestantes en el primer trimestre del embarazo (Pla de Salut de Catalunya, 1997), incorporando dichas pruebas en el Protocolo de Control y Seguimiento del Embarazo. Pese a estas recomendaciones, aún siguen encontrándose gestantes que pese a llevar un control obstétrico completo, llegan al final del embarazo desconociendo su estado serológico frente al VIH (Ramos, 2003). Hay que remarcar que la cobertura del cribado diagnóstico del VIH en centros privados es del 71% y en públicos del 93,8% (Pérez, 2004).

La prevalencia de la infección entre las gestantes catalanas, en la actualidad, es del 0,17% (SIVES, 2004).

En nuestro medio, el Hospital del Mar, la prevalencia de gestantes infectadas por el VIH ha disminuido, de manera progresiva, con el paso de los años, siendo del 6,8% en 1990, a 1,2% en el 2001, llegando al 0,5% en 2005.

1.2 Historia de la transmisión vertical del VIH

Desde que en diciembre de 1982 se publican los primeros casos de SIDA en pacientes pediátricos, se trataba de 4 lactantes que habían adquirido la infección por transmisión vertical (MMWR, 1982), y en 1984 se describió el primer caso de SIDA y embarazo, que tuvo lugar en una paciente afectada de sarcoma de Kaposi diseminado (Rawlison, 1984), se ha avanzado mucho en los conocimientos sobre la transmisión vertical, lo que ha permitido desarrollar protocolos de actuación para intentar prevenir la misma.

1.2.1 Vías de transmisión

La principal vía de transmisión de la infección por VIH en pediatría es la vertical. Ésta puede ocurrir intraútero, en el momento del parto o por la lactancia materna (Newell 1998).

Transmisión prenatal, intraútero o transplacentaria se produce por el paso del virus a través de la placenta desde la circulación materna. En 1985 Lapointe aisló el virus en un prematuro de 28 semanas cuya madre murió de un SIDA terminal dos horas antes del parto, y en el mismo año Jovaisas demostró la presencia de VIH en tejido fetal procedente de un aborto de 20 semanas (Lapointe 1985; Jovaisas 1985). La infección precoz es rara y no ha sido descrita antes de las 12 semanas de gestación (se ha observado entre las semanas 15 y 20) (Sprecher, 1986; Courgnaud, 1991), aunque en algunos casos el virus había sido aislado con anterioridad, por ejemplo, en vellosidad corial en la 8ª semana de amenorrea (Lewis, 1990). Otros hechos que demuestran este mecanismo de infección serían la presencia de virus en sangre periférica del recién nacido en la primera semana de vida, y la rápida progresión de la enfermedad en algunos niños (Brandt, 1996; The French Pediatric HIV Infection Study Group, European Collaborative Study, 1997), que demostraría que la infección ha ocurrido en etapas tempranas de la gestación. La placenta es un órgano que evoluciona durante el

embarazo y su estructura, como barrera, en realidad no existe ni al inicio ni en fases avanzadas de la gestación. Se cree que son tres los mecanismos por los que el VIH llega al feto: por transferencia del virus libre en casos de carga viral materna positiva; por el paso de linfocitos o macrófagos portadores del provirus en su material genético de la madre al feto (Shafer, 1988); o bien, a través de una infección primaria de la placenta con posterior transmisión fetal, estando implicadas las células de Hofbauer, presentes en el sincitiotrofoblasto, ya que tienen receptores CD4 que podrían actuar como reservorio del VIH (Shafer, 1988, Douglas, 1992). Los datos disponibles en la actualidad sugieren que la infección prenatal por VIH ocurre, predominantemente, en los dos últimos meses del embarazo (59 días), infectándose un 2% de los niños en épocas tempranas de la gestación.

Transmisión intraparto o perinatal. Este mecanismo de transmisión puede ocurrir de varias formas: a) vía directa por contacto del niño con sangre materna infectada o secreciones vaginales al pasar por el canal del parto; b) vía ascendente desde la vagina o el cérvix hacia las membranas fetales o el líquido amniótico; c) por exposición directa de la mucosa gastrointestinal del recién nacido a la sangre materna.

El VIH ha sido cultivado tanto en la fracción celular como en la acelular de las secreciones vaginales y cervicales de mujeres infectadas (Vogt, 1986), y también se ha detectado mediante la PCR en células del tracto genital femenino (John, 1997; Ghys, 1997; Mostad, 1997). Un dato muy interesante es el que aportaron Henin et al. al observar que la excreción de HIV en las secreciones genitales era mayor en las mujeres embarazadas que en las no embarazadas (Henin, 1993). Gaillard et al. encontraron que la transmisión intraparto o muy cercana al mismo estaba asociada independientemente con la carga viral materna y la presencia de ARN del VIH tanto en secreciones cérvicovaginales como en la cavidad orofaríngea del recién nacido (Gaillard, 2000). No se ha conseguido, sin embargo, la replicación viral in vitro en tejido vaginal, obtenido por histerectomía tras exposición prolongada con VIH (Sunstrum, 1989). Un factor a tener en cuenta que favorecería la

transmisión de la infección en el momento del parto son las microtransfusiones entre la sangre materna y la fetal ocasionadas por las contracciones uterinas (Newell,1990). Otras evidencias que muestran la importancia de esta vía son, la negatividad de las pruebas diagnósticas en sangre periférica en el 50% de los recién nacidos infectados en la primera semana de vida (Kuhn, 1996; Dunn, 1995; Kalish, 1997).

Transmisión postnatal. Al igual que otros virus, el VIH puede transmitirse a través de la leche materna. De hecho el VIH ha sido aislado de la fracción celular del calostro humano (Thiry, 1985). No está claro si la infección se produce a través de células libres de VIH en la leche o a través del compartimento celular. El virus no unido a células penetraría en la mucosa gastrointestinal infectando a las células de este tejido, o bien, vía directa a la circulación sanguínea a través de heridas en la mucosa. Si la infección por VIH ocurre a través de células infectadas, está claro el papel de esta vía dado el gran número de células que contiene el calostro (Newell, 1998). La inmadurez del tracto gastrointestinal del recién nacido también jugaría un papel en esta vía de transmisión, aunque la infección se ha demostrado también en casos que iniciaron la lactancia materna fuera del período neonatal estricto (Datta, 1994).

A parte de poder aislar el virus de la leche materna, esta vía de transmisión ha sido demostrada al detectarse seropositividad en unos niños cuyas madres habían sido transfundidas en el postparto (Ziegler, 1985; Oxtoby, 1988). Basado en un metanálisis, se ha calculado que el riesgo añadido de adquirir la infección en los niños amamantados es del 14%, en las madres infectadas prenatalmente, y hasta un 29% en los casos en que la madre se infecta inmediatamente después del parto y coincidiendo con cifras altas de viremia (Dunn, 1992). Se han realizado numerosos trabajos comparando la tasa de transmisión en los niños amamantados versus los alimentados con lactancia artificial y la mayoría de ellos obtienen tasas más elevadas en el primer grupo, alrededor de un 30-36% (Blanche, 1989; Ryder, 1989; ECS, 1992; Nduati, 2000), en cambio, Hutto encuentra sólo un leve y marginal aumento de la misma (Hutto, 1991). El riesgo de infección por esta vía aumenta con el tiempo de lactancia

materna, siendo considerable a partir de los tres meses (aproximadamente 3,2% por año de lactancia). En los países en vías de desarrollo, en los que la lactancia no está contraindicada, el riesgo de infección atribuible a la misma oscila entre el 4,9% y el 17,6%.

Recientemente se ha publicado un trabajo en el que se evalúa el riesgo de infección en función de la cantidad de leche ingerida, estimándose que la probabilidad de infección por litro de leche materna ingerida sería similar, en magnitud, a la probabilidad que tiene un adulto de adquirir el VIH por una relación heterosexual sin protección (Richardson, 2003).

Como conclusión, la lactancia materna debe evitarse en los países desarrollados.

1.2.2 Ensayos clínicos sobre la transmisión vertical

El gran paso en lo que respecta a la profilaxis de la transmisión vertical del VIH se dio en 1994 con la publicación del Protocolo 076 del Pediatrics AIDS Clinical Trial Group. Se trataba de un estudio randomizado, doble ciego, en el que se demostró que la utilización de la zidovudina oral en la gestante desde la semana 14-34 de gestación, endovenosa en el momento del parto, y en el recién nacido, vía oral, desde el primer día y hasta las 6 semanas de vida, reducía la tasa de transmisión materno fetal del virus en un 67,5 % respecto al grupo placebo (Connor et al, 1994).

A partir de ese momento se han ido desarrollando ensayos clínicos, unos encaminados a bajar aún más la tasa de transmisión conseguida en el PACTG 076 y otros dirigidos, principalmente, a países en vías de desarrollo, donde la prevalencia de la infección es alta. Lo que se busca en estos estudios son estrategias de prevención más asumibles, desde el punto de vista económico, y de cumplimiento más sencillo, dado que estos países tienen una infraestructura sanitaria precaria, y menores recursos económicos.

1.2.2.1 Ensayos con inhibición de la lactancia materna

- Bangkok trial. En Tailandia, en 1996, el Ministerio de Salud Pública, en colaboración con el CDC, desarrollaron un estudio randomizado, controlado con placebo, más corto y barato que el PACTG 076 para prevenir la transmisión vertical. En este estudio únicamente se contemplaba el tratamiento a la madre mediante la administración de zidovudina oral desde la semana 36 de gestación. La tasa de transmisión vertical se redujo a la mitad comparándolo con el grupo placebo (CDC, 1998; Shaffer, 1999).
- PHPT. En el 2000, se desarrolló otro estudio en el que había cuatro brazos, en relación al comienzo de la zidovudina durante el embarazo y a los días de tratamiento al recién nacido, en ausencia de lactancia materna, que no se finalizó por detectarse, en el brazo muy corto, un aumento del 10,6% de la transmisión respecto al 4,1% en el más largo (Lalleman, 2000).
- NY AIDS Institute. En New York se realizó un estudio retrospectivo en niños expuestos al VIH, de hasta 6 meses de vida, para ver la tasa de transmisión según el momento en que se iniciara el AZT (el rango abarcaba desde el período prenatal hasta los 3 días de vida). Los resultados fueron que incluso en el grupo más tardío, la tasa de transmisión era más baja que en ausencia de la misma, 18,4% versus 26,6%. Hay que destacar que no se prohibió estrictamente la lactancia materna (Wade, 1998).
- BMS AI455-094. Desarrollado en el año 2000 en Soweto, Sudáfrica, en el que se comparaba la tasa de transmisión vertical en cuatro grupos, con diferentes fármacos del grupo de los análogos de los nucleótidos y la zidovudina. El resultado fue de una tasa de transmisión del 8%, sin diferencias significativas entre ellos (Gray, 2000; Gray, 2001).
- ANRS 075. En el 2001 el grupo francés lleva a cabo un estudio no randomizado en el que añadían a la pauta del PACTG 076, 3TC a la madre, desde la semana 32 hasta el

parto, y a su recién nacido, en el grupo experimental. La tasa de transmisión en el grupo del estudio fue del 1,6% versus el 6,8% en el control. Aunque los resultados son muy buenos, los hallazos de resistencias al 3TC y efectos secundario en los recién nacidos, como anemia y neutropenia, hacen que se tome con cautela esta pauta de profilaxis y se requieran más estudios al respecto (Mandelbrot, 2001).

1.2.2.2 Ensayos realizados con lactancia materna

- RETROCI. Estudio caso-control hecho en Costa de Marfil, en colaboración con el CDC desde 1996 a 1998. Administraban AZT desde la semana 36 y durante el parto, siempre vía oral. Esta pauta se vio efectiva en disminuir la infección a los tres meses de edad (reducción en un 37%), e incluso a los 24 meses, aunque en menor proporción (Wiktor, 1999; Wiktor, 2000). Se suspendió cuando se publicaron los resultados de Bangkok, estudio similar pero en población con lactancia artificial.
- DITRAME. Colaboraron investigadores de Costa de Marfil, Burkina Faso y Francia. Llevado a cabo entre 1995 y 1998. Se trataba de un estudio controlado, con placebo, en el que se administraba AZT a la madre desde la semana 36, durante el parto, y una semana después. Demostraron una disminución en la transmisión del 35% (Dabis, 1999; Ditrime ANRS 049 Study Group, 1999; Dabis, 2001). Fue suspendido por la misma razón que en el estudio anterior.
- PETRA. Realizado en Sudáfrica, Tanzania y Uganda, en 1998. Estudio randomizado, controlado, con placebo. Investigaron la combinación de AZT y 3TC, en cuatro brazos: A) Anteparto + intraparto + postparto (madre e hijo); B) intraparto + postparto (madre e hijo); C) intraparto (madre); D) placebo (parado tras los resultados de Bangkok). Se observó una disminución del riesgo relativo de infección del 63% en el brazo A y del 62% en el B, a las 6 semanas de vida, pero esta disminución fue notablemente menos acusada a los 18 meses, atribuible a la lactancia materna (Saba,

1999; Gray, 2000; The Petra Study Team, 2002). En muy pocas mujeres se encontró la mutación que ofrece resistencias al 3TC, y en las que se encontró, a los 3 meses había desaparecido (Giuliano, 2002).

- HIVNET 012. Desarrollado en Uganda, en colaboración con la Universidad Johns Hopkins de Estados Unidos en el año 1997. Estudio randomizado en el que se comparó el efecto del AZT administrado a la madre en el momento del parto, durante el mismo, y al recién nacido durante 7 días, con el uso de la nevirapina, dosis única, en la madre en el momento del parto y al niño en las primeras 72 horas de vida. Se encontró que la nevirapina disminuía en un 50% la transmisión vertical en las primeras 14-16 semanas de vida en poblaciones que siguen lactancia materna (Guay, 1999; Owor, 2000). Una pauta de fácil cumplimiento y de bajo coste, ideal para poblaciones de países en vías de desarrollo.
- SAINT. Realizado en Sudáfrica y compuesto por dos brazos: a) nevirapina a la madre en el parto y el postparto, y al niño (dosis únicas, con tasa de transmisión del 14%; b) AZT y 3TC a la madre en el parto y una semana después, y al niño desde el nacimiento hasta la semana de vida, con tasa de transmisión del 10,8%. En ambos brazos los resultados corroboraron los obtenidos en PETRA e HIVNET 012 (Moodley, 2000).

1.3 Prevención de la transmisión vertical

1.3.1 Factores de riesgo

Para poder realizar una prevención lo más correcta posible, hay que conocer los factores de riesgo implicados en la misma, e intentar incidir en cada uno de ellos. Desde que se conoció la transmisión vertical como la manera más importante de infección del VIH en la población pediátrica se han hecho muchos trabajos encaminados en averiguar qué factores estaban implicados y cuáles tenían un peso específico mayor para intentar controlarlos, aunque, de momento, no se ha encontrado ninguno que sea predictor absoluto de la transmisión.

Así, los factores de riesgo se pueden clasificar en tres grupos principales:

1.3.1.1 Factores de riesgo maternos

- Carga de ARN viral. Antes de disponer de la tecnología para cuantificar la carga viral, la detección del Ag p24 en plasma demostró estar asociada a la transmisión vertical (ECS, 1992; St Louis, 1993). Posteriormente, con la introducción de la carga viral mediante la PCR, se empezó a hablar de la misma como factor predictivo del riesgo de transmisión aunque no es el único (Fang, 1995; Dickover, 1996; Cao, 1997).

En el PACTG 076, la carga viral estuvo relacionada con la transmisión en el grupo placebo, siendo mucho menor esta relación en el grupo tratado con zidovudina, aunque no pudo hallarse un valor por debajo del cual no existía transmisión, incluso por debajo del límite de detección (1000 copias/ml) (Sperling, 1996). Han sido varios autores los que han comunicado, una vez más, que la carga viral no tiene un valor predictivo claro ya que se ha demostrado transmisión incluso con niveles indetectables (Cao, 1997; Mayaux, 1997; Thea, 1997).

En la 5ª Conferencia de Retrovirus se presentó un metaanálisis en el que se incluían 1115 parejas madre-hijo donde se observó un mayor riesgo de transmisión a medida que aumentaba la carga viral tanto en el grupo de las gestantes que seguían tratamiento antiretroviral como las que no (Countopoulos-Ioannidis, 1998).

De manera progresiva, se han ido desarrollando estudios con poblaciones más numerosas de gestantes tratadas con zidovudina considerándose, la carga viral materna, uno de los factores con más peso específico en la transmisión vertical, especialmente en el momento del parto (Coll, 1997; Mofenson, 1999; ECS, 1999; Leroy, 2001). El WITS (The Women and Infants Transmission Study), incluyendo 552 gestantes, encontró que las madres con carga viral inferior a 1000 copias/ml, no transmitieron la infección; las que tenían entre 1000 y 10.000 copias/ml tuvieron una tasa de transmisión del 16,6%; las que tenían entre 10.001 y 50.000 copias/ml, del 21,3%; las madres con carga viral entre 50.001 y 100.000 copias/ml, del 30,9%; y las que tenían una carga viral superior a 100.000, la tasa de transmisión ascendía al 40,6% (García, 1999). Un estudio colaborativo europeo y americano, que incluía únicamente gestantes con carga viral < 1000 copias, demostró que cuando la madre recibió tratamiento, la tasa de transmisión era del 1% y si no, subía al 9,8% (Ioannidis, 2001), lo que corrobora que la carga viral es un factor muy importante, pero no es el único. Más recientemente el ECS ha publicado sus resultados sobre gestantes en la época de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), comunicando que la carga viral es un factor de riesgo que actúa de manera independiente y que cuando es >1000 copias/ml, el riesgo de transmisión es doce veces superior (ECS, 2005). También hay que destacar la importancia que tiene la presencia de virus en las secreciones vaginales. El grupo colaborativo de Bangkok publicó un trabajo, con 397 mujeres, en el que muestra

como la carga viral en la zona genital tiene un peso específico en la transmisión vertical, independiente de la carga viral plasmática, y que disminuye con las pautas cortas de zidovudina (Chuachoowong, 2000). Así mismo, se ha publicado que cada aumento en un logaritmo de la carga viral en el tracto genital, está asociado con un riesgo significativamente alto de transmisión (Tuomala, 2003). Un estudio realizado en 122 mujeres demostró que las mujeres tratadas con TARGA tenían bajo riesgo de mostrar partículas virales en el tracto genital. Aunque en un 25% de las mujeres con carga viral plasmática indetectable, se aisló el virus en las secreciones cérvico-vaginales. Por lo cual, la correlación entre carga viral plasmática y carga viral en las secreciones genitales no siempre aparece, pero aún así, el tratamiento con TARGA sí que sería el método más eficaz para asegurar una carga viral baja en la zona genital (Fiore, 2003).

- Estado inmunitario. Se ha visto, en diferentes estudios, que las madres con inmunodepresión tienen mayor riesgo de transmitir el virus. El ECS comunicó en uno de sus trabajos que cifras de CD4 inferiores a 700 células/mm³ aumentaban el riesgo (ECS, 1992). La tasa de transmisión aumenta de forma lineal con la disminución de los CD4 y mujeres con recuentos inferiores a 200 tiene más riesgo de parto prematuro (ECS, 1996). Otro trabajo apunta que las madres con CD4 inferiores a 200 células/mm³ presentan una tasa de transmisión del 43%, siendo del 15% en las que tienen recuentos superiores a 600 células/mm³ (Mayaux, 1997). En una revisión sobre la transmisión vertical del VIH se encuentra que el nivel de CD4 es un factor independiente asociado a la misma (Scarlati, 2004). Un estudio reciente, en el que intentan determinar los factores relacionados con la transmisión in útero o intraparto, encontraron que el nivel antenatal de CD4 estaba asociado con ésta última vía de transmisión (Magder, 2005).

- Estado clínico. Se ha descrito que si la madre presenta alguna de las enfermedades definatorias de SIDA o primoinfección durante el embarazo, el riesgo de transmisión del VIH al feto es elevado dado que la viremia es alta (Nesheim, 1996). Además si la madre presenta un estado avanzado de la enfermedad y el recién nacido resulta infectado, éste tiene un mayor riesgo de sufrir una progresión rápida de la enfermedad, independientemente de si la infección ocurrió intraparto o intraútero (Abrams, 2003).
- Déficit de vitamina A. La vitamina A está estrechamente relacionada con la integridad de las mucosas, la normal respuesta de los anticuerpos, y con la función y el crecimiento de las células T y B (Semba, 1994). Por su amplio campo de protección podría ser un factor importante en la transmisión perinatal el VIH, dado que intervienen tanto las mucosas del tracto genital femenino, la placenta, y la del sistema digestivo del recién nacido; por otro lado, también tendría importancia en el sistema inmunitario materno y fetal. Por estas premisas, se han desarrollado diversos estudios con resultados diferentes. Nduati encontró que el déficit de dicha vitamina se asociaba con una mayor excreción de virus por la leche materna (Nduati, 1995), por lo tanto, un mayor riesgo de transmisión por esta vía. Más tarde, en otro trabajo se encontró que, en ausencia de lactancia materna, las madres con una severa hipovitaminosis A tenían mayor riesgo de transmitir la infección a sus hijos (Greenberg, 1997). Los últimos estudios no demuestran que haya evidencia en la suplementación con vitamina A durante la gestación y la disminución de la tasa de transmisión aunque sí se ha visto que aumenta, significativamente, el peso de nacimiento (Fawzi, 2000; Kennedy, 2000; Wiysonge, 2005)
- Factores virales. Entrarían en este grupo el fenotipo viral (slow-low/rapid-high) y el genotipo. Las gestantes infectadas por cepas virales

productoras de sincitios de crecimiento y replicación altas, presentan un mayor riesgo de infectar a sus hijos (Colognesi, 1997). Así mismo, los recién nacidos infectados por cepas más virulentas presentan formas de enfermedad más graves (Pasquier, 1998). En un trabajo llevado a cabo en gestantes de Tanzania, analizando el genotipo del VIH-1, se encontró que aquellas infectadas por los subtipos A, C, o el intersubtipo recombinante, tenían más posibilidades de transmitir la infección, que las que tenían el subtipo D (Renjifo, 2001). Sin embargo, un estudio posterior, realizado en Kenia, muestra que la transmisión vertical es más común en mujeres infectadas por el subgrupo D que por el A, estas diferencias serían debidas a un tropismo celular alterado por las células placentarias (Yang, 2003). Se ha visto que el VIH-2 tiene una menor tasa de transmisión vertical que el VIH-1 (De Cock, 1994; Adjorlolo-Johnson, 1994; O'Donovan, 2000; Schim var der Loeff, 2003).

1.3.1.2 Factores de riesgo obstétricos

- Corioamnionitis. Diferentes estudios hablan de la corioamnionitis como un factor que podría contribuir en la transmisión vertical. Uno de los mecanismos descritos sería el papel de las citoquinas, generadas en el proceso de la inflamación, que atraerían a los linfocitos infectados por VIH hacia el interior de la cavidad amniótica y que contribuirían, a su vez, estimulando la replicación viral (Temmerman, 1995; Goldenberg, 1998). Más tarde trabajos desarrollados en Estados Unidos y en África encontraron que la corioamnionitis subclínica también estaría implicada (Wabwire-Mangen, 1999). Más recientemente se ha publicado que la corioamnionitis es un factor asociado, de manera independiente, con la transmisión intraparto, y que, aproximadamente, un 3% de los casos se podrían evitar con el tratamiento antibiótico (Mwanyumba, 2002). Un trabajo llevado a

cabo en Tailandia, analizando placentas procedentes de abortos no espontáneos entre las 6-23 semanas de gestación, encuentran, por primera vez, asociación entre la infección por VIH-1 subtipo E temprana in útero y la presencia de corioamnionitis (Bhoopat, 2005). En el último año se ha presentado un estudio, en mujeres tratadas con nevirapina como profilaxis para la transmisión, donde se ha encontrado que el riesgo para la infección por VIH, intraútero, aumenta con la existencia de corioamnionitis crónica y, sin embargo, no han encontrado asociación con la corioamnionitis aguda (Chi, 2006).

- Ruptura de membranas. Uno de los factores obstétricos con más peso específico en la transmisión es el tiempo de evolución entre la ruptura de las membranas hasta el momento del parto. Ya en 1996, Landesman, en su trabajo realizado en el WITS, marcó el corte en 4 horas de bolsa rota al encontrar que la tasa de transmisión era del 25% cuando el tiempo transcurrido era superior a 4 horas versus el 14% si era inferior, y en el estudio multivariante, independientemente del tipo de parto, obtuvo una odds ratio de 1,82 cuando la amniorrexis fue superior o igual a 4 horas (Landesman, 1996). Un metaanálisis realizado en el 2001 demuestra una mayor tasa de transmisión cuando al tiempo prolongado de ruptura de membranas se asocia, además, el diagnóstico de sida en la madre, y que el riesgo de transmisión se incrementaba en un 2% por cada hora de exposición (International Perinatal HIV Group, 2001). En un trabajo retrospectivo de cohortes con 366 mujeres infectadas por HIV encuentran que el punto de corte son las 6 horas de bolsa rota junto con un trabajo de parto superior a 5 horas (García-Tejedor, 2003). Más recientemente otro estudio, realizado por un grupo español, viene a corroborar lo que está ampliamente descrito en la literatura, marcando, nuevamente las 4 horas, como cifra a partir de la cual, el riesgo de transmisión aumenta considerablemente (González, 2005).

- Modalidad de parto. Desde que se iniciaron los trabajos encaminados a la reducción de la transmisión materno-fetal, el tipo de parto ha sido uno de los factores que más ha sido estudiado. Dado que la transmisión se produce, principalmente en el momento del parto, o en los últimos días de la gestación, la cesárea electiva permitiría evitar el contacto del feto con las secreciones vaginales y sangre maternas, y con ello disminuir el riesgo de transmisión. Los primeros trabajos, no llegaron a conclusiones sobre qué vía era la mejor para disminuir la transmisión (Mok, 1987; Blanche 1989; Goedert, 1991). La práctica de la cesárea electiva estaba en controversia, porque hay que tener en cuenta que durante la intervención, también se produce contacto del feto con la sangre de la madre (Newell, 1990). Ya en 1992, en el Estudio Colaborativo Europeo, se empezó a ver un cierto efecto protector de la cesárea versus la vía vaginal, cuando se trataba de una cesárea electiva, en las que no había ni dinámica uterina, ni amniorrexis, aunque sin significación estadística (ECS, 1992). No fue hasta 1999 en el que, tras la realización de un estudio multicéntrico en Europa (European Mode of Delivery Collaboration, 1999) y un metaanálisis, se demostró, de manera significativa, el efecto protector de la cesárea, encontrando, en general, una disminución del 50-85% en la transmisión según si la gestante no había recibido profilaxis con AZT o sí. El metaanálisis demostró una reducción de casi el 50% del riesgo de transmisión, independientemente de que la madre haya realizado o no tratamiento antirretroviral, del peso al nacer, y de la situación clínica durante el embarazo; además se observó que en el grupo de embarazadas que seguían tratamiento y se les practicó una cesárea electiva, la tasa de transmisión fue del 2% versus el 7,3% en las que se finalizó la gestación mediante un parto vaginal o una cesárea urgente. Analizando los diferentes grupos de parejas madre-hijo se objetivó que el efecto protector de la cesárea electiva permanecía, siempre y cuando, el tiempo de

amniorrexis hasta el nacimiento fuese corto. Los datos obtenidos sugieren que tanto la ruptura de membranas como el parto en sí mismo aumentaban el riesgo de transmisión vertical (Andiman, 1999). Estos resultados son también congruentes con los provenientes de otro estudio controlado y randomizado, que informa de una tasa de transmisión del 3% en los partos finalizados mediante cesárea electiva a las 38 semanas de gestación, frente a un 10% entre los finalizados vía vaginal (Semprini, 1998).

Aunque en el estudio Europeo la frecuencia de complicaciones postnatales en las madres fue mínima, la fiebre postparto fue más frecuente en las gestantes a las que se les practicó una cesárea. Se han publicado trabajos que muestran mayor morbilidad en las cesáreas practicadas a mujeres VIH positivas que a las que no lo son. Semprini encontró complicaciones mayores en el 3,8% de las mujeres VIH positivas frente al 0,6% en las negativas, y que las complicaciones menores, como la fiebre postoperatoria, era tres veces más frecuente en ese grupo, encontrando como único factor determinante sería la inmunosupresión severa con cifras de CD4 inferiores a 200 células/mm³ (Semprini, 1995). Un trabajo español comunicó que aquellas mujeres seropositivas con una cifra de CD4 superior o igual a 500 células/mm³, tenían menos morbilidad postoperatoria (Maiques-Montesinos, 1999). En el Women and Infants Transmisión Study Group se encontró una mayor incidencia de morbilidad (15%) en las mujeres sometidas a cesárea que las que seguían con un parto vaginal espontáneo. Se trataba de fiebre no asociada a infección, hemorragia o anemia severa, endometritis, infección del tracto urinario, y complicaciones con la herida (Read, 2001). Más tarde se publicó otro trabajo que mostraba que la complicación postparto más frecuente, en las cesáreas electivas, era la anemia, que estaba, a su vez, fuertemente relacionada con la terapia

antirretroviral seguida por la gestante durante el embarazo (European HIV in Obstetrics Group, 2004).

No hay un claro consenso entre los obstetras en cuanto a la vía de finalización del parto tras las recomendaciones del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) en 1999, que hablaban de ofertar cesárea a todas las gestantes VIH positivas, tal y como se manifiesta en la encuesta realizada por Rowland y colaboradores a 2000 especialistas (Rowland, 2001). En los últimos años, desde que se ha implantado la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARGA), muchas de las gestantes seropositivas, llegan al momento del parto con una carga viral prácticamente indetectable. Se ha publicado una revisión en la Cochrane valorando estudios randomizados que hablan de la seguridad y la eficacia de la cesárea electiva para prevenir la transmisión vertical. Los autores concluyen que la cesárea electiva es una intervención eficaz en aquellas gestantes sin tratamiento antirretroviral o en las que sólo toman AZT, y que el riesgo de transmitir la infección VIH a sus hijos, según el tipo de parto, en las madres con carga viral baja no está claro. El riesgo de morbilidad postparto es más alto en el grupo de mujeres bajo cesárea electiva que en las que se terminó el embarazo vía vaginal, aunque menor que el sufrido por aquellas en las que se practicó una cesárea urgente (Read, 2005). El ECS, a su vez, expuso los resultados de su grupo de gestantes, encontrando una muy baja tasa de transmisión vertical en las madres que seguían la terapia TARGA (1-2%), postulando que dicha tasa podría disminuir hasta en un 0,5%-1%, si, además, se practicaba una cesárea electiva (ECS, 2005). En este momento se ha llegado a un punto en el que, ante una gestante con carga viral indetectable, sabiendo que las posibilidades de que exista una transmisión a su hijo son muy bajas, habría que informarle de la cesárea como otro instrumento

coadyuvante para disminuir, aún más, dicha tasa, aunque sin consideración de evidencia.

- Maniobras invasivas. Tradicionalmente, tanto la amniocentesis como la cordocentesis se han visto asociadas con un mayor riesgo de transmisión de la infección. Lo mismo ocurría con la monitorización de la frecuencia cardiaca fetal con electrodos internos y la realización de microtomía de calota para el estudio del equilibrio ácido-base pH, en el momento del parto. Desde la introducción de las terapias antirretrovirales a las gestantes, se ha visto, que dicha tasa de transmisión debida a estos procedimientos (amniocentesis, biopsia corial y cordocentesis) es más baja, e incluso, en algún trabajo se ha visto que es igual a la de las mujeres seropositivas no sometidas a estas técnicas (Somigliana, 2005). Un grupo español, recientemente, ha comunicado resultados muy positivos con pacientes VIH sometidas a amniocentesis para diagnóstico prenatal de cromosomopatías dado que no hubo transmisión a ninguno de los fetos que sobrevivieron (Coll, 2006).

1.3.1.3 Factores de riesgo pediátricos

- Prematuridad. La tasa de transmisión vertical del VIH, en niños con edad gestacional inferior a 37 semanas, es más alta que en los a término, tal y como se ha comunicado en diferentes trabajos. Goedert, en uno de los primeros estudios realizados al respecto, lo atribuyó a la baja concentración de anticuerpos maternos transferidos al feto (Goedert, 1989). Por otro lado, existe una mayor tasa de prematuridad en las mujeres con cifras bajas de CD4 y, que, además, presentan patógenos en su flora vaginal que pueden provocar un parto prematuro (Zurrer, 1995). Posteriormente se ha ratificado el efecto de la prematuridad como favorecedor de la transmisión, pero cuando se producía, además, una ruptura

prematura de membranas, factor que también se ha asociado fuertemente con la infección fetal (Kuhn, 1997; Kuhn, 1999)

- Factores fetales. La respuesta inmunitaria del feto (los fetos y recién nacidos con respuesta T-citotóxica frente al VIH presentan un menor riesgo de infectarse o formas de enfermedad de curso más lento), la sensibilidad de las células a la infección por VIH (presencia o no de determinados correceptores), y los factores genéticos (HLA), determinan una mayor o menor susceptibilidad a la infección (CEVIHP, 2000). Philpott y colaboradores estudiaron las tasas de transmisión en 552 parejas madre-hijo y encontraron que los niños que presentaban delección en una proteína que codifica un receptor para quimiocinas (CCR5), tenían una resistencia relativa a la infección (Philpott, 1999).
- Lactancia materna. Varios factores contribuyen a aumentar el riesgo de transmisión del VIH al niño por esta vía. Los más importantes serían: el tiempo de exposición (la prolongación de la lactancia más allá de los tres meses y, en especial, durante más de seis supone un riesgo elevado de infección postnatal), la infectividad de la leche (dependiente de la carga viral de la madre), la susceptibilidad del niño (existencia de heridas en la cavidad oral), la cantidad del inóculo, y la existencia de mastitis (Ogundele, 2003). Se han publicado diferentes trabajos encaminados a determinar cuales de estos factores incidirían con más fuerza en la transmisión viral por la leche materna, sin llegar a conclusiones definitivas dado que se unen varios a la vez. En Malawi se ha publicado un estudio para objetivar la prevalencia de mastitis, reclutando a 334 mujeres infectadas, siendo del 16,4% a las seis semanas postparto y 2,8% a los seis meses, por lo que justificaría el tratamiento de la misma a fin de disminuir la tasa de transmisión por la lactancia materna (Semba, 2000). En 2003, se desarrollo un estudio longitudinal, observacional con 145 mujeres infectadas, en las que se analizó su leche,

encontrándose que, cuando existía mayor inmunodepresión o sufrían mastitis subclínica, era cuando la excreción de partículas virales era mayor (Willumsen, 2003). Cuanto mayor es el tiempo de lactancia mayor es el riesgo de transmisión, postulándose que factores inmunes adquiridos o innatos podrían actuar en combinación para prevenir la infección primaria por VIH a través de esta vía (John-Stewart, 2004). En los países desarrollados, es obvio que la inhibición de la lactancia materna es un arma eficaz para prevenir la transmisión vertical del VIH. En países subdesarrollados se ha visto que la lactancia artificial, o la lactancia mixta, aumenta las cifras de mortalidad infantil, de hecho, los cuadros de diarreas y neumonías son de tres a diez veces más frecuentes en estos niños (WHO, 2000). Por lo tanto, no se puede tomar un consejo uniforme en todas las poblaciones respecto al tipo de lactancia. En los países en los que la mortalidad infantil es alta, se recomienda continuar con la lactancia materna exclusiva.

1.3.2 Guías para la profilaxis de la transmisión

Una vez se han estudiado las vías por las que el VIH puede transmitirse de madre a hijo y los factores de riesgo implicados en dicha transmisión, se han redactado guías para prevenir la transmisión vertical del VIH. Estas guías se empezaron a diseñar a partir de la publicación, en 1994, de los resultados obtenidos tras el protocolo 076 del PACTG (Connor, 1994) y tras desarrollarse, en Estados Unidos y Francia, estudios epidemiológicos que demostraron una importante disminución de la transmisión perinatal del VIH tras la incorporación de dicho protocolo en la práctica clínica. Estas guías se van actualizando anualmente, en base a los nuevos conocimientos sobre la infección y su tratamiento, teniendo en cuenta las peculiaridades que la gestación conlleva.

En estos momentos estamos en una época en la que se contempla a la embarazada como una paciente a la que no sólo es necesario tratar su enfermedad de base, si no que, además, hay que tratar de disminuir o impedir la transmisión de la infección a su hijo.

Hay que destacar que estas guías son aplicables exclusivamente en los países desarrollados, donde los medios económicos destinados a la sanidad son importantes y permiten actuar sobre la fase perinatal de la transmisión de una forma adecuada y global.

1.3.2.1 Guías Norteamericanas

Las últimas están publicadas en noviembre del 2005, contienen la última revisión de febrero de 2005 y analizan varios campos de actuación (Public Health Service Task Force Recommendations, 2005):

- a) Revisa las consideraciones especiales en cuanto al uso de antirretrovirales durante la gestación.
- b) Actualiza los resultados del PACTG 076 y otros estudios clínicos y epidemiológicos relacionados con la quimioprofilaxis con AZT.
- c) Discute la utilización del VIH-1 ARN y ensayos de resistencias a los antirretrovirales durante el embarazo.
- d) Facilita recomendaciones actualizadas sobre la quimioprofilaxis antirretroviral para reducir la transmisión vertical.
- e) Aporta recomendaciones para el uso de la cesárea electiva como una intervención para reducir la transmisión vertical.

Insisten mucho en que es muy importante que los médicos de atención primaria tomen conciencia que el control preconcepcional de las mujeres VIH positivas es fundamental para mejorar los resultados sanitarios en ella y su futuro hijo. Este control ha de ser

multidisciplinar: médico de familia, planificación familiar, internista, ginecólogo/obstetricia.

Se recomiendan los siguientes puntos para el consejo preconcepcional:

- a) Seleccionar métodos anticonceptivos adecuados a fin de evitar embarazos no deseados.
- b) Educar y aconsejar sobre los riesgos de transmisión perinatal, estrategias para reducir dichos riesgos y los potenciales efectos del VIH o su tratamiento sobre el curso de la gestación y sus resultados.
- c) Indicación o modificación de la terapia antirretroviral: evitar fármacos que potencialmente puedan tener efectos teratogénicos; escoger agentes efectivos en la reducción del riesgo de la transmisión vertical; conseguir una máxima reducción en la carga viral de una manera estable; evaluar y controlar efectos adversos de estos fármacos en la salud materno-fetal (hiperglucemia, anemia, toxicidad hepática).
- d) Evaluar y administrar profilaxis adecuada para las infecciones oportunistas y administrar vacunas según situaciones (VHB, neumococo, etc.).
- e) Optimizar el estado nutricional.
- f) Aplicar las medidas estándares para la evaluación y manejo preconcepcional (consejo reproductivo e historia familiar problemas genéticos, screening de infecciones de transmisión sexual, iniciar la suplementación con ácido fólico).
- g) Investigar el abuso de sustancias tóxicas y la existencia de trastornos psicológicos.

Proponen cuatro escenarios que se pueden dar en la práctica clínica y la manera de actuar en cada uno de ellos:

- **Escenario 1: mujer embarazada infectada por VIH que no ha recibido tratamiento antirretroviral previamente.** Toda mujer VIH positiva embarazada debe recibir una evaluación estandarizada de su estado clínico, inmunológico y virológico. Se le ha de ofrecer tratamiento antirretroviral

siguiendo las pautas que se utilizan para las personas no gestantes aunque se deben discutir los riesgos y beneficios, conocidos o no, sobre el tratamiento en esta situación. El protocolo de tres brazos con AZT estaría indicado, recomendándose la combinación con otros fármacos antirretrovirales en aquellas gestantes con carga viral > 1000 copias/ml, debiendo ser considerado, a su vez, en aquellas mujeres con carga viral < 1000 copias/ml. En aquellas mujeres que están en el primer trimestre de gestación se debería considerar retrasar el inicio del tratamiento pasadas las 10-12 semanas de gestación. En la terapia combinada se debería incluir el AZT, siempre que sea posible, dada su demostrada eficacia en la disminución de la tasa de transmisión vertical. En los casos en los que no sea posible, se debería contemplar su administración en el momento del parto y al recién nacido. Las decisiones sobre el tipo de terapia antirretroviral deben ser individualizadas y basadas en la discusión con la paciente a cerca de los siguientes factores: su riesgo de progresión de la enfermedad y los riesgos y beneficios de retrasar el inicio de dicha terapia; el beneficio de reducir la carga viral y , así, la tasa de transmisión vertical; el beneficio independiente de utilizar terapia combinada para reducir el riesgo perinatal de transmisión; la toxicidad potencial de estos fármacos y su interacción con otros; le necesidad de una adherencia estricta para evitar la aparición de resistencias; le efectos desconocidos a largo plazo, en el feto, por la exposición *in utero* a los fármacos; los datos, hasta ahora conocidos, sobre los efectos preclínicos, en animales, y clínicos que tienen estos fármacos, sobre la gestación.

- **Escenario 2: mujer embarazada infectada por VIH que está recibiendo tratamiento durante este embarazo.** Si la gestante conoce su embarazo después del primer trimestre, debe continuar el tratamiento. Si la mujer conoce

su estado de embarazo en el primer trimestre, deberá ser informada de los riesgos que pueden representar los fármacos antirretrovirales en este período, debe saber que no hay datos suficientes para apoyar o rechazar los riesgos teratogénicos sobre ellos, aunque sí que unos fármacos están más relacionados que otros. En caso de decidir suspenderlos, se deben de parar todos los fármacos, y reintroducidos a la vez para evitar el desarrollo de resistencias. AZT debería formar parte, después del primer trimestre, siempre que sea posible. Independientemente de que se use AZT durante la gestación, debe administrarse en el trabajo de parto y al recién nacido. El tratamiento que recibe la madre debe ser mantenido, en la medida de lo posible, durante el parto para asegurar el efecto virológico máximo y minimizar la posibilidad de resistencias, teniendo en cuenta alguna peculiaridad como que el d4T y el AZT no deben ser administrados a la vez por su potencial antagonismo farmacológico.

- **Escenario 3: mujer embarazada infectada por VIH, en el momento del parto, que no ha seguido ningún tratamiento previamente.** Varios regímenes efectivos pueden seguirse en esta situación:
 1. AZT endovenoso intraparto seguido de AZT vía oral al recién nacido durante 6 semanas
 2. AZT y 3TC orales durante el parto, seguida de una semana de tratamiento con AZT y 3TC al recién nacido, vía oral
 3. Una dosis única de nevirapina en el momento del parto y una dosis al recién nacido a las 48 horas de vida
 4. La dosis única a la madre y al niño de nevirapina, combinado con AZT durante el parto y al recién nacido durante seis semanas.

Siempre que se administre una dosis única de nevirapina a la madre, ya sea sola o en combinación con AZT, tan pronto como sea posible, hay que iniciar AZT/3TC, durante tres o siete días a fin de evitar la aparición de resistencias a la nevirapina. El escoger uno u otro de los regímenes profilácticos va a depender de varios factores: disponibilidad del fármaco y su presentación; posibilidad de adherencias al tratamiento, especialmente al componente postnatal en el niño; potencial toxicidad del régimen; el potencial desarrollo de resistencias en la mujer y el niño a pesar de la profilaxis (en particular con el 3TC y la nevirapina); y la implicación de estas resistencias para las opciones futuras de tratamiento y la eficacia de la profilaxis en gestaciones futuras.

En el período postparto inmediato hay que estudiar la carga viral y el estado inmunitario de la madre, para poder determinar la terapia antirretroviral más adecuada para su propia salud.

- **Escenario 4: niños nacidos de madres que no han recibido tratamiento antirretroviral durante la gestación o el parto.** El régimen de AZT durante 6 semanas al recién nacido debería ser discutido con la madre y ser ofrecido al niño. Debería indicarse lo antes posible, entre las 6-12 horas de vida. Algunos clínicos añaden otros fármacos al AZT, especialmente si se sabe o se sospecha que la madre puede tener resistencias al AZT. De todas maneras no ha sido probada la eficacia de este régimen de profilaxis mediante ensayos clínicos, y las dosis en recién nacidos no están definidas para casi ninguno de los fármacos. El intervalo de seguridad después de la exposición y el momento de iniciar la profilaxis en el niño para evitar la transmisión, no ha sido determinado. En la mayoría de estudios animales, cuando la profilaxis se empezó 24-36 horas después de la exposición, la infección, por lo general, no podía ser evitada (Van Rompay, 1995). Hay que realizar de manera temprana

pruebas para diagnosticar la infección en el recién nacido y empezar, así, el tratamiento tan pronto como sea posible.

En cuanto a la elección de la vía de finalización del embarazo estas guías abogan por la realización de una cesárea electiva, a toda gestante, sometida a TARGA, que llega al final del embarazo con una carga viral > 1000 copias/ml, o bien en aquella en la que se desconoce su carga viral, o no está recibiendo tratamiento antirretroviral, o que está recibiendo, únicamente, tratamiento con AZT. La cesárea electiva no se debería ofrecer de rutina a las gestantes con carga viral < 1000 copias/ml, bajo tratamiento, a no ser que ella lo eligiera y después de haberle explicado los beneficios inciertos, y los riesgos que conlleva la cesárea versus el parto vaginal.

En el caso de optar por la cesárea electiva, ésta se ha de realizar a las 38 semanas de gestación. Se ha de comenzar, tres horas antes, con AZT en infusión continua endovenosa, y se debe mantener la medicación antirretroviral habitual en la gestante.

No dan unas pautas claras de cómo finalizar el parto en aquellas situaciones en que la ruptura de bolsa ocurre pronto y no se prevé un parto a corto plazo, únicamente hablan de instaurar medidas para disminuir el intervalo de tiempo hasta el parto, como la administración de oxitocina. En todo caso, se debe evitar la colocación de electrodos internos para monitorización fetal, así como, los fórceps o la ventosa para la extracción fetal.

Se recomienda la realización del test rápido para la detección de anticuerpos contra el VIH en aquellas gestantes que llegan al momento del parto sin saber su estatus frente a dicha infección.

1.3.2.2 Guías Británicas

La última versión de estas guías ha sido publicada en marzo de 2005. En ellas se trata, al igual que en las americanas, de establecer un manejo integral de la gestante infectada por VIH (BHIVA Pregnancy Guidelines, 2005), definiendo que el equipo mínimo adecuado para

el seguimiento de estas pacientes debería estar compuesto de un especialista en la infección, el obstetra, la comadrona, y el pediatra.

Algunos de los puntos a resaltar en lo referente a la transmisión perinatal del VIH son:

- a) Salud sexual de la mujer VIH positiva. Investigar de forma rutinaria la existencia de infecciones del tracto genito-urinario en el momento en que haya sintomatología y en el tercer trimestre de la gestación. Repetir la serología luética en el tercer trimestre.
- b) Aspectos psico-sociales. Es esencial un minucioso y temprano asesoramiento sobre las circunstancias sociales de la mujer VIH positiva. Considerar clases especiales antenatales donde se evite el enfatizar sobre la lactancia materna y el parto vaginal. Toda mujer VIH positiva tendría que ser animada a informar a su pareja a cerca de su infección.
- c) Determinación la carga viral. La cuantificación de la carga viral se debería hacer, al menos, cada trimestre y a la semana 36 en mujeres con tratamiento establecido. Siempre se determinará dos semanas después de cambiar de tratamiento y en el momento del parto. Repetir la determinación si existen discrepancias entre la carga viral, los CD4 y el estado clínico.
- d) Determinación de las resistencias a los antirretrovirales. Determinar el genotipo o fenotipo del VIH: antes de iniciar tratamiento; en caso de persistencia de carga viral durante el tratamiento; en el momento del parto si está siguiendo monoterapia; dos o tres semanas después de suspender el tratamiento antirretroviral supresivo.
- e) Consideraciones en cuanto al tratamiento antirretroviral:
 - Valorar los diferentes escenarios posibles.

- Hacer un balance entre el riesgo de que exista transmisión del VIH y la posible toxicidad que puede derivarse del uso de los antirretrovirales.
 - El AZT como monoterapia continua siendo una opción válida en algunas mujeres: aquellas con carga viral $< 6-10000$ copias/ml; las infectadas por el virus salvaje; las que no requieran TARGA para la salud materna; las que deseen finalizar el embarazo con cesárea electiva.
 - No prescribir biterapia con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos (ITIAN).
 - Prescribir terapia combinada efectiva (≥ 3 fármacos) cuando: según las guías de adultos esté indicado para la salud materna; carga viral materna > 10000 copias/ml; carga viral materna < 10000 copias/ml como alternativa a la combinación de AZT monoterapia con cesárea electiva; detección de resistencias.
 - Tratamiento corto con TARGA debería: suspenderse después del parto si la carga viral es < 50 copias/ml; considerase de forma cuidadosa la vida media de cada fármaco para evitar monoterapia no planeada después de parar la misma.
 - Evitar ddI y d4T.
 - Si se ha iniciado la terapia TARGA antes de la concepción debe mantenerse durante toda la gestación.
 - Vigilar anomalías en la ecografía de las 21 semanas en todos los fetos sometidos a terapia antirretroviral durante el primer trimestre.
- f) Manejo obstétrico del embarazo y del parto. El manejo de la gestante VIH positiva durante el parto de su hijo va encaminado a minimizar el riesgo de

transmisión materno-fetal mientras no aumente la morbilidad neonatal ni materna. La decisión del modo de parto depende de la valoración de los riesgos entre la madre y su médico.

- Se recomienda cesárea electiva en los siguientes casos: toda mujer bajo monoterapia con AZT; mujer con terapia combinada pero con carga viral detectable (>50 copias/ml); mujer con coinfección con el virus de la hepatitis C.
- En caso de realizarse cesárea electiva se practicará a las 38 semanas.
- El parto por vía vaginal es una opción en aquellas gestantes con carga viral indetectable.
- Los deseos de la madre siempre tienen que ser considerados
- Evitar monitorización invasiva y ruptura artificial de membranas.
- Prescribir antibioterapia apropiada en todos los casos de cesárea y sería recomendable en cuanto se rompen membranas en el primer estadio de trabajo de parto.
- Administrar corticoides en caso de amenaza de parto prematuro
- La comunicación entre los miembros del equipo es esencial y todo modo de parto debe ser rigurosamente planeado.
- Asegurar que existan fármacos con preparación pediátrica para su administración al recién nacido.
- Se aconseja administrar tratamiento antirretroviral para procedimientos de diagnóstico genético, aunque no existen datos sobre tasas de transmisión con o sin tratamiento. Es imprescindible evitar la punción de la placenta.
- El AZT endovenoso no se considera esencial en madres que no lo están utilizando en su tratamiento habitual o en aquellas con una

carga viral < 50 copias/ml que siguen tratamiento con TARGA, tal y como muestran los últimos datos de la cohorte francesa (Warszawski, 2005).

- Infección por VIH-2: si la madre es asintomática, con unas cifras de CD4 >300, es posible el manejo como en el caso de carga viral baja para el VIH-1; si la carga viral del VIH-2 es conocida e inferior a 50 copias/ml, serían innecesarias intervenciones antenatales, periparto y neonatales; si la madre está sintomática, con CD4 < 300, manejar la situación como en los casos de infección por VIH-1 con bajos CD4; no prescribir ITINNs; es probable que sea mejor evitar la lactancia materna.

g) Manejo del hijo de madre VIH positiva. Consideraciones en este grupo de pacientes:

- La mayoría de los recién nacidos deberían recibir monoterapia con AZT durante cuatro semanas. En este grupo se incluyen: hijos de madre con bajo riesgo de transmisión vertical que ha escogido monoterapia con AZT y se le ha practicado cesárea electiva; cuando la madre recibe triple terapia y su carga viral es <50 copias/ml.
- Si la terapia materna no incluye AZT, se debería administrar otra monoterapia adecuada según la experiencia en niños (3TC>d4T>ABC>ddI).
- Si la madre no recibe tratamiento o, bien, éste es insuficiente para obtener una carga viral indetectable, se debería considerar la administración de triple terapia al recién nacido (AZT+3TC+NVP).
- Se recomienda alimentación exclusiva con lactancia artificial a todos los hijos de madre VIH positiva

- Diagnóstico de la infección en el recién nacido. Se utiliza la PCR-DNA en linfocitos de sangre periférica. En principio, se solicitan tres muestras: el primer día de vida, a las 6 semanas (dos semanas después de parar el tratamiento profiláctico) y a las 12 semanas de vida. Si todos estos tests son negativos, y el niño está con lactancia artificial, se puede informar a los padres de ausencia de infección en su hijo. En caso de resultar infectado, tanto al niño como a la madre se les ha de practicar tests de resistencias.

Escenarios clínicos donde se describen posibles intervenciones para reducir la transmisión vertical:

- **Escenario 1: madre que no requiere tratamiento antirretroviral para su infección según indican las guías BHIVA.** Se debe iniciar terapia antirretroviral en el segundo trimestre con TARGA para conseguir carga viral < 50 copias/ml. Se recomienda utilizar un inhibidor de las proteasas dentro de la terapia. Si la gestante tiene < 50 copias/ml, a las 38 semanas, se practicará cesárea electiva o parto vaginal siendo tratada, en ambos casos, con TARGA oral en el momento del parto, el recién nacido recibirá AZT durante 4 semanas; en caso de tener > 50 copias/ml, siempre se realizará cesárea electiva con AZT endovenoso, y al recién nacido se le administrará profilaxis combinada. Una alternativa en este grupo de gestantes, en las que además tienen una carga viral < 10000 copias/ml, sería utilizar monoterapia con AZT y finalizar la gestación con cesárea electiva y administración de AZT endovenoso.
- **Escenario 2: madre que requiere tratamiento al inicio de la gestación.** Iniciar la terapia después del primer trimestre con TARGA incluyendo AZT. Si la gestante tiene < 50 copias/ml, a las 38 semanas, se practicará cesárea electiva o parto vaginal siendo tratada, en ambos casos, con

TARGA oral en el momento del parto, al recién nacido se le iniciará profilaxis con AZT durante 4 semanas u otro componente del TARGA materno; en caso de tener > 50 copias/ml, siempre se realizará cesárea electiva con AZT endovenoso (siempre y cuando no existan resistencias), y al niño se le administrará profilaxis combinada.

- **Escenario 3: mujeres que conciben estando en tratamiento antirretroviral.** No está indicado interrumpir el tratamiento, incluso recomiendan seguir con efavirenz dado que no hay datos en humanos que sugieran un riesgo aumentado de anomalías en el tubo neural. Esta afirmación contrasta con las guías americanas, en las que, basándose en las recomendaciones de la FDA que clasifica el efavirenz como fármaco de clase D, desaconsejan su uso en el tercer trimestre, apoyándose, además, en publicaciones en las que se comunican casos de afectación del tubo neural en humanos (De Santis, 2002; Fundaro, 2002). Si están con < 50 copias/ml, se mantiene el tratamiento y si continúan así a las 38 semanas, se acaba la gestación mediante cesárea electiva o parto vaginal siendo tratada, en ambos casos, con TARGA oral en el momento del parto, el recién nacido recibirá profilaxis con uno de los componentes del tratamiento materno. Si inician el embarazo con > 50 copias, se les practicará un genotipado y se cambiará el tratamiento. En ambos casos, en caso de llegar al final del embarazo con carga viral > 50 copias/ml, siempre se realizará cesárea electiva con AZT endovenoso (siempre y cuando no existan resistencias), y al niño se le administrará profilaxis combinada.
- **Escenario 4: mujer que se presenta al final de la gestación o en el momento del parto.** Se indicarán fármacos que pasen rápidamente la placenta. El fármaco idóneo es la nevirapina junto con, al menos, otros dos más, uno de

ellos será el AZT. Si se encuentra en el momento del parto se administrará vía endovenosa. La manera de finalizar el parto, en el caso de conocer la carga viral será como en los apartados anteriores, y si se desconoce, se practicará cesárea electiva.

- **Escenario 5: parto prematuro.** El manejo dependerá del obstetra (administración de corticoides, antibióticos). Si la gestante es naive, y presenta > 50 copias/ml, se iniciará triple terapia con 3TC, AZT, NVP. Si ya recibe tratamiento TARGA con < 50 copias/ml, se continuará con la misma terapia, pero si presenta > 50 copias/ml, se añadirá NVP y se optimizará el tratamiento TARGA. En todos los casos, la vía para finalizar el embarazo dependerá del manejo del obstetra. La profilaxis al prematuro vendrá determinada por el manejo de un experto.
- **Escenario 6: madre diagnosticada después del parto.** Al recién nacido se le indicará profilaxis con terapia combinada durante 4 semanas, es importante iniciar AZT en las primeras 48 horas de vida.
- **Escenario 7: madre con situación desconocida en el momento del parto.** Se deben hacer esfuerzos en conseguir realizar un test de diagnóstico rápido a la madre para determinar su estado. En caso de que llegue tarde el resultado, se ha de comenzar con terapia combinada en el niño.

1.3.2.3 Guías Españolas

Son las recomendaciones revisadas en marzo de 2006, actualmente están en prensa, tras el trabajo en conjunto de representantes de los siguientes grupos: GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el Sida y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), siguiendo las publicadas en 2001 (Iribarren, 2001).

Como principios generales, los puntos en los que hay que hacer especial mención son:

- a) Consejo preconcepcional. Cualquier profesional de la salud que atienda a una mujer que quiere quedarse embarazada, debería explicarle la importancia de conocer su estado frente a la infección por VIH, y el de su pareja, y ofrecer la realización de la prueba diagnóstica de la misma antes de la concepción.
- b) Identificación de la gestante infectada por VIH. La correcta prevención de la transmisión vertical se empieza por conocer la situación de infectada por parte de la gestante. Por ello, desde un punto de vista clínico, es obligado ofrecer, a toda mujer embarazada, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos, la información adecuada y la realización de la serología VIH. Este primer paso es básico para poder ser efectivos en la disminución de la transmisión vertical (Iribarren, 2001; Public Health Service Task Force, 2005).

Cualquier profesional de salud que atienda a una mujer que planifique un embarazo debe explicar la trascendencia de su situación frente a la infección VIH, y ofrecer la realización de la prueba antes de la concepción. Así, desde el punto de vista clínico:

- Se realizará la serología VIH en el primer control del embarazo, a todas las mujeres independientemente de sus antecedentes epidemiológicos. Se debe indicar en la primera visita, previa información, para realizarse lo antes posible.
- En caso de existir factores de riesgo (pareja VIH, consumidora de drogas), se repetirá la serología cada tres meses, y se educará a la paciente en medidas preventivas que disminuyan el riesgo de transmisión
- En el parto, si no se realizó previamente, o se trata de un embarazo no controlado, se solicitará de manera urgente
- Al recién nacido, en casos excepcionales en los que no se ha realizado a la madre. Se solicitará de manera urgente. Toda realización de serología en

el postparto supone un fracaso para la identificación precoz y limita el beneficio posible en la prevención de la transmisión vertical

- En caso de que la mujer se niegue a hacerse la prueba, dada la potencial trascendencia de esta decisión, es obligado reflejarlo por escrito en la historia clínica

c) Necesidad de tratamiento adecuado de la madre. Es básico el tratamiento materno para controlar la carga viral, una de las mejores medidas para disminuir la transmisión vertical. Además de la terapia antirretroviral se hará hincapié en la profilaxis de las infecciones oportunistas, en el acceso a los programas de metadona, en los casos en los que se precise, etc. La evaluación inicial de la gestante infectada por VIH ha de incluir al menos:

- Situación inmunológica mediante la determinación de linfocitos CD4.
- Determinación de la carga viral como control de la progresión.
- Serologías de los virus de la hepatitis B y C.
- Historia previa y actual de antirretrovirales.
- Edad gestacional.
- Necesidades de soporte (social, psiquiátrico, metadona, etc.).
- Prueba de resistencias a antirretrovirales, especialmente en caso de diagnosticarse la infección en el embarazo para optimizar la terapia en caso de fracaso virológico.
- Necesidades obstétricas. Son pacientes que por diversas causas: falta de apoyo familiar, adicción a drogas, necesidad de otros fármacos (psicofármacos), otras patologías médicas (enfermedades de transmisión sexual, displasia cervical, tuberculosis, coinfección por el virus de la hepatitis C, etc.), van a necesitar un control más exhaustivo que otra gestante.

d) Coordinación con otros servicios y profesionales. Al menos tres son los especialistas necesarios para ofrecer a estas mujeres una buena calidad en su atención médica: infectólogo, obstetra y pediatra. En casos seleccionados sería imprescindible contar con un psiquiatra y/o soporte social para facilitar el tratamiento.

La paciente debe de ser informada sobre las posibilidades de tratamiento, su utilidad en la disminución de la transmisión vertical y de nuestro desconocimiento de su completa seguridad a largo plazo. Es conveniente hablarle de la utilidad, en según qué casos, de la cesárea programada. La decisión que adopte la gestante en cuanto a su tratamiento ha de ser respetada. De manera periódica se han de realizar controles analíticos que incluyan CD4 y carga viral, siendo ésta última, imprescindible de determinar hacia las 32-34 semanas a fin de programar una cesárea si fuera necesario. La lactancia materna está contraindicada en todos los recién nacidos de madre VIH-1, o en los que se desconozca la situación materna frente a esta infección y hasta que pueda ser descartada.

Situaciones concretas y forma de actuación en ellas:

- **Situación 1: mujer gestante con infección por VIH y sin tratamiento previo.** Si presenta carga viral indetectable, se iniciará AZT profiláctico, desde la semana 14, en el momento del parto, si la carga viral es inferior a 1000 copias/ml, se practicará parto vaginal, administrándose AZT en infusión continua hasta pinzar el cordón, y al recién nacido se le administrará AZT oral hasta las 4 semanas de vida. Se practicará cesárea electiva si la carga viral fuera > 1000 copias/ml, iniciando un mínimo de 4 horas antes, AZT en infusión continua, y se considerará en el caso en el que la carga viral fuera < 1000 copias pero detectable. Si, al inicio de la gestación, presentara carga viral

detectable, a partir de la semana 10-14 se iniciará terapia combinada; en el momento del parto se actuará de la misma forma antes indicada. Al recién nacido se iniciará profilaxis con AZT vía oral en las primeras 8 horas de vida y se mantendrá durante 4 semanas.

- **Situación 2: mujer gestante con tratamiento antirretroviral previo.** Siempre se sustituirán aquellos fármacos potencialmente teratogénicos. Con carga viral indetectable: si la terapia incluye AZT, se mantendrá su tratamiento; si no lo incluye y no existen resistencias al mismo, considerar el cambio de un ITIAN/t por AZT. Si la carga viral es detectable, utilizar nuevo régimen con tres o cuatro fármacos, al menos, en el último trimestre. La actuación en el momento del parto y con el recién nacido es la misma que en la situación previa.
- **Situación 3: mujer que conoce su infección por VIH muy cerca del parto (fracaso de la profilaxis).** Si es al final de la gestación: incluir tratamiento con AZT, 3TC y un IP o nevirapina (teniendo en cuenta las posibles complicaciones en gestantes con $CD4 > 250$ células/mm³). La actuación en el parto es igual que en las situaciones anteriores. Si se conoce la infección en el momento del parto se indicará cesárea con AZT endovenoso. Al recién nacido se le administrará AZT en las primeras 8 horas y 3TC en las primeras 12, y, si además, se asocian factores de riesgo (prematuridad, bolsa rota de más de 4 horas, infecciones del tracto genital o sangrado), añadir nevirapina en las primeras 12 horas y a las 48-72, y valorar, retomarla al 7º día de vida manteniéndola hasta las 4 semanas.
- **Situación 4: mujer embarazada no identificada durante la gestación ni el parto (fracaso completo de la profilaxis).** En este caso

el único campo a trabajar para prevenir la transmisión es el recién nacido al que se le administrará AZT, en las primeras 8 horas de vida, 3TC en las primeras 12 horas, y nevirapina en las primeras 48-72 horas y luego a partir del 5º día. Los tres fármacos se mantendrán durante 4 semanas

Las dosis e intervalos de los antirretrovirales a administrar al recién nacido como profilaxis son:

- AZT: Dosis: 2mg/kg/dosis cada 6 horas vía oral o 1,5 mg/kg/cada 6 hora endovenosa. Inicio: lo antes posible entre las 6 y 12 horas de vida, y siempre antes de las 48 horas postparto. Duración: la pauta del PACTG 076 es de 6 semanas. Consideraciones: Si el recién nacido es prematuro de ≤ 34 semanas se administra 2 mg/kg cada 12 horas vía oral o 1,5 mg/kg/ 12 horas endovenosa las 2 primeras semanas de vida, con incremento posterior a 2 mg/kg cada 8 horas entre la semana 2 y 6. En prematuros extremos se mantendrá el intervalo cada 12 horas las primeras 4 semanas.

En los niños expuestos prenatalmente a la estavudina dado que presenta un metabolismo competitivo con el AZT, puede plantearse la no utilización de éste último, y administra, como profilaxis, la estavudina a razón de 0,5 mg/kg cada 12 horas o, bien, otros fármacos en los que existe dosis establecida en el periodo neonatal (3TC, nevirapina, didanosina)

- 3TC: 2 mg/kg/cada 12 horas, vía oral, en las primeras 12 horas de vida
- Nevirapina: 2 mg/kg en las primeras 12 horas y una segunda dosis a las 48-72 horas. Si precisa mantenerse, será a partir del 5º o 7º día a 4 mg/kg cada 24 horas. Se interrumpirá su administración si la PCR a las 48 horas de vida y a los 15 días, resultan negativas.

1.4 Tratamiento antirretroviral en la gestante

La terapia antirretroviral ha sido el factor de mayor impacto en la prevención de la transmisión vertical del VIH. El objetivo del tratamiento antirretroviral en la gestante es prevenir la transmisión vertical, preservando la salud de la madre y el hijo y evitando la aparición de resistencias que limiten futuras opciones terapéuticas.

Antes de la utilización de los fármacos antirretrovirales, el manejo de la gestante VIH positiva estaba limitado a la observación y, como mucho, a la prevención de las enfermedades oportunistas, basándose en las cifras de CD4.

Desde la publicación del trabajo de Connors y colaboradores, en 1994, sobre los resultados obtenidos en la transmisión vertical al utilizar, como profilaxis de la misma, AZT durante el embarazo, parto y al recién nacido (ACTG 076), las perspectivas cambiaron sustancialmente (Connor, 1994).

El mecanismo por el cual el AZT reduce la transmisión vertical no ha sido totalmente definido. El efecto de este fármaco sobre la carga viral no es el principal responsable de la eficacia de la disminución de la tasa de transmisión vertical del VIH. El paso transplacentario de dicho fármaco parece ser crucial; en estudios animales sobre perfusión placentaria se ha observado como el AZT sufre un proceso de fosforilación dentro de la placenta, metabolizándose a trifosfato activo que puede ser el responsable de la protección contra la exposición intraútero (Patterson, 1997; Garland, 1998). Este proceso es único para el AZT, pues no ha sido observado en ninguno de los otros fármacos utilizados con este fin (Dancis, 1993; Sandberg, 1994).

A partir de 1998 se incluyeron los inhibidores de la transcriptasa inversa (IP) dentro del tratamiento de la gestante infectada, tras iniciarse la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en los pacientes infectados por VIH (CDC, 1998).

Está documentada la transmisión de cepas resistentes procedentes de personas con terapia antirretroviral, por lo que una proporción creciente de personas infectadas por VIH que nunca ha recibido tratamiento pueden albergar mutaciones primarias de resistencias a antirretrovirales. Por ello, debe recomendarse estudio de resistencias tanto en gestantes que nunca han recibido tratamiento, como en gestantes que sí lo han recibido y presentan carga viral detectable al inicio del embarazo. En la actualidad, para minimizar la aparición de resistencias, se establece que la monoterapia está poco justificada y la TARGA es de elección en la gestación. En caso de interrupción de la terapia después del embarazo o por toxicidad o intolerancia durante la gestación, si la terapia triple se compone de dos ITIAN y nevirapina, dada su larga vida media, ésta se debe interrumpir 7-14 días antes, aunque se desconoce el tiempo óptimo. En las pautas triples con IP todos los fármacos se deben interrumpir a la vez.

El factor de riesgo materno que juega un papel más importante en la transmisión materno-fetal, en las gestantes que están con antirretrovirales, es la carga viral materna (Ioannidis, 2001; ECS, 2005), por lo tanto, el objetivo principal del tratamiento antirretroviral es mantener la carga viral indetectable durante la gestación. Este dintel debería ser inferior a las 1000 copias/ml, dado que este es el nivel que marca la realización o no de cesárea electiva.

El impacto de la inmigración procedente de países con alta prevalencia de infección por VIH, como los de África Subsahariana, debe de alertar sobre la introducción de subtipos de VIH distintos al B, con mayor riesgo de desarrollo de resistencias a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos y potenciales dificultades en la cuantificación de la viremia plasmática, lo que debe considerarse en el manejo terapéutico (Eshleman, 2005).

Los datos sobre seguridad, en cuanto a riesgo teratogénico para el feto, se basan exclusivamente en estudios experimentales realizados en animales, que en muchos casos aún no han sido completados, así como, en datos en humanos obtenidos de los diferentes registros de seguimiento de gestantes con tratamiento antirretroviral. Actualmente no se ha

comprobado que ningún fármaco esté exento de riesgos, por lo que es imprescindible cierta cautela y seguimiento a largo plazo de los niños a través de registros multicéntricos.

La FDA clasifica a los fármacos que se utilizan durante la gestación en cuatro categorías (A,B,C,D). La mayoría de los antirretrovirales están incluidos en la categoría C, que significa que o bien existen datos sobre toxicidad en animales, o bien los estudios en humanos no han sido completados, y el fármaco no debe de ser utilizado a no ser que el beneficio supere, claramente el posible riesgo.

En noviembre del 2005 se publicaron, dentro de las normas de la Public Health Service Task Force, una recopilación sobre la seguridad y toxicidad individual de los antirretrovirales durante la gestación (Public Health Service Task Force, 2005), siguiendo la clasificación de la FDA.

1.4.1 Seguridad y toxicidad en el embarazo de los antirretrovirales.

1.4.1.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos.

Se han hecho ensayos clínicos en embarazos humanos con 4 fármacos antirretrovirales que pertenecen a este grupo: zidovudina, estavudina, didanosina y lamivudina. Abacavir, emtricitabina y zalcitabina no han sido estudiados en gestantes.

- Abacavir (*Ziagen*®, ABC). Clasificado por la FDA como categoría C. La prevalencia de defectos al nacimiento tras la exposición en el primer trimestre a ABC fue del 3,1% (95% CI: 1,4-5,9%) comparado con el total de defectos al nacimiento en la población americana, basado en la vigilancia del CDC, que es del 3,1% (Antirretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, 2004). No se han llevado a cabo estudios

en gestantes ni en neonatos con este fármaco, aunque se han encontrado reacciones de hipersensibilidad en adultos por lo que, en principio, no estaría indicado su utilización por primera vez durante la gestación (Antirretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, 2005).

- Didanosina (*Videx*®, *ddI*). Clasificado por la FDA como categoría B. No se ha objetivado teratogenicidad con altas dosis en experimentos animales. Entre los casos expuestos durante el primer trimestre, comunicados al Antirretroviral Pregnancy Registry, se detectaron defectos en un 6,3% comparado con la tasa de defectos en los expuestos en épocas más tardías de la gestación que fue del 1,1%. Se analizaron con detalle todas las alteraciones encontradas sin poder describir un patrón concreto de estos defectos. Se tiene que continuar monitorizando, de manera cercana, la tasa y tipo de defectos.

Se realizó un estudio en fase I (PACTG 249) en humanos con 14 gestantes infectadas por VIH, siendo bien tolerado tanto por la gestante como por el feto (Wang, 1999). Se han descrito casos de acidosis láctica, algunos de ellos con evolución fatal, en gestantes que recibieron tratamiento con ddI y estavudina. Por lo tanto dicha combinación sólo se tendría que prescribir cuando el beneficio de la misma superara el riesgo de complicaciones.

- Emtricitabina (*Emtriva*®, *FTC*). Clasificado por la FDA como categoría B. No se ha encontrado un aumento del riesgo de malformaciones fetales en animales cuando se utiliza dicho fármaco a dosis mucho más elevadas que en humanos. No se han hecho estudios en gestantes ni en neonatos.

- Lamivudina (*Epivir*®, 3TC). Clasificado por la FDA como categoría C. No hay evidencia de teratogenicidad inducida por dicho fármaco. La prevalencia de defectos al nacimiento tras la exposición en el primer trimestre a 3TC fue del 2,7% (95% CI: 1,9-3,7%) comparado con la prevalencia total de defectos al nacimiento en la población americana, basado en la vigilancia del CDC, que es del 3,1% (Antirretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, 2005). Se realizó un pequeño estudio fase I en Sudáfrica que evaluó la seguridad del 3TC solo o en combinación con AZT, resultando bien tolerada tanto por la madre como por el neonato. Dado que el clearance del 3TC en recién nacidos es el 50% que en niños mayores, su dosis ha de ser menor.
- Estavudina (*Zerit*®, d4T). Clasificado por la FDA como categoría C. No se han encontrado evidencias de teratogenicidad en ratas y conejas gestantes. La prevalencia de defectos al nacimiento tras la exposición en el primer trimestre a d4T fue del 2,6% (95% CI: 1,3-4,5%) comparado con la prevalencia total de defectos al nacimiento en la población americana, basado en la vigilancia del CDC, que es del 3,1% (Antirretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, 2005). Se desarrolló un estudio sobre seguridad y farmacocinética en fase I/II de la combinación de 3TC y d4T, en gestantes y sus hijos (PACTG 332), encontrando una buena tolerancia y farmacocinética similar a la de mujeres adultas no gestantes. Como se dijo antes, se encontraron casos de acidosis láctica fatal en embarazadas con la utilización de estavudina y didanosina, por lo que ha de evitarse dicha combinación.
- Tenofovir disoproxil fumarato (DF) (*Viread*®). Clasificado por la FDA como categoría B. Se ha encontrado, en estudios en animales, una

disminución de la IGF-1 fetal circulante con el resultado de un peso menor que en los controles, así como, fallos en la mineralización ósea tanto en el mono recién nacido, como en el expuesto a tenofovir en el periodo postnatal. No se han realizado estudios en humanos durante la gestación.

- *Zalcitabina (HIVID®)*, ddC). Clasificado por la FDA como categoría C. Se han observado defectos teratogénicos en ratas con dosis 1000 veces superiores a las normales en adultos, y bajo peso y anomalías esqueléticas a dosis moderadas. No se han realizado estudios en animales.
- *Zidovudina (Retrovir®)*. Clasificado por la FDA como categoría C. No se ha observado teratogenicidad en estudios con varios mamíferos gestantes a dosis habituales. La prevalencia de defectos al nacimiento tras la exposición en el primer trimestre al AZT fue del 3,0% (95% CI: 2,1-4,1%) comparado con la prevalencia total de defectos al nacimiento en la población americana, basado en la vigilancia del CDC, que es del 3,1%(Antirretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, 2005). En el PACTG 076 la incidencia de anomalías congénitas era similar entre el grupo placebo y el control y no se vio ningún patrón específico de defectos (Connor, 1994; Sperling, 1998) La zidovudina es bien tolerada en gestantes y en el recién nacido a las dosis habituales. No se ha visto, en el seguimiento durante 6 años de niños expuestos a la zidovudina, diferencia respecto a los que recibieron placebo en cuanto a parámetros neurológicos, inmunológicos o de crecimiento (Sperling, 1998; Culnane, 1999); el seguimiento de estos niños continua.

1.4.1.1.1. Toxicidad mitocondrial y los análogos de los nucleósidos

Es conocido que estos fármacos inducen disfunción mitocondrial dado que tienen afinidad por la polimerasa gamma del ADN de la mitocondria. La potencia relativa de los nucleósidos en ocasionar esta disfunción mitocondrial, *in vitro*, es más alta para ddC, seguido de ddI, d4T, 3TC, AZT, y ABC. Estos efectos se han descrito en pacientes que seguían estos tratamientos durante largos períodos de tiempo.

Aspectos relacionados con el embarazo. Clínicamente la toxicidad mitocondrial se puede manifestar como neuropatía, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, esteatosis hepática y acidosis láctica. Estos síndromes son similares al síndrome HELLP, que puede ocurrir en el tercer trimestre, y que puede estar ocasionado por un fallo en la oxidación de los ácidos grasos a nivel mitocondrial hepático. Algunos autores han correlacionado estas alteraciones típicas del embarazo, con una anomalía mitocondrial, de herencia recesiva, que daría como resultado una imposibilidad para la oxidación de los ácidos grasos tanto en la madre como en el feto (Ibdah, 2000) y, podría, contribuir a la susceptibilidad para sufrir toxicidad mitocondrial desencadenada por los antirretrovirales.

La frecuencia de la acidosis láctica en la gestante con análogos de los nucleósidos es desconocida. Se han comunicado varios casos en gestantes, unas estaban en tratamiento con 3TC/d4T, otras con ddI/d4T, siendo esta última combinación responsable de la muerte, inmediatamente después del parto, de algunas gestantes (Luzzati, 1999; Bristol-Myers Squibb Company, 2001; Sarner, 2002).

No está claro que el embarazo aumente la incidencia de estos trastornos que también se describen en pacientes en tratamiento con este grupo de antirretrovirales y que no están embarazadas. De todas maneras, dado que la gestación en sí puede desencadenar cuadros clínicos que, en un inicio, simulen acidosis láctica/esteatosis hepática, los especialistas encargados de estas gestantes tienen que estar muy sensibilizados al respecto a fin de poder diagnosticarlas con la mayor diligencia posible. Las gestantes en tratamiento con análogos de los nucleósidos deben de seguir controles de función hepática y electrolitos, de una manera frecuente, especialmente durante el último trimestre. Así mismo, la combinación ddI/d4T debería usarse sólo en circunstancias extremas.

Aspectos relacionados con al exposición intraútero. Un estudio realizado en Francia, describió la presencia de disfunción mitocondrial en niños, no infectados por VIH, expuestos intraútero a AZT o AZT/3TC, y en dos de ellos trastornos neurológicos severos que los llevaron a la muerte (Blanche, 1999). La asociación de cuadros clínicos de toxicidad mitocondrial no ha sido probada ni en estudios de seguimiento prospectivo a largo plazo de niños incluidos en el ACTG 076, ni en registros de pacientes, incluyendo necropsias, de niños expuestos a AZT durante la gestación (Mofenson, 2002; ECS 2003). Sí que parece evidente es la existencia de un daño mitocondrial en niños no infectados expuestos a los ITIAN, como lo prueba la elevada prevalencia de hiperlactatemia asintomática en los primeros 3-6 meses de vida (Noguera, 2003). No obstante, la reversión espontánea sugiere que este daño mitocondrial no tiene expresión clínica en la gran mayoría de los niños (Noguera, 2003; Barret, 2003). Es importante conocer que el desarrollo de enfermedad mitocondrial sintomática es escaso, pero algo mayor que en la

población general, según los datos obtenidos de la cohorte francesa (Barret, 2003), y que se requiere alto grado de sospecha por la inespecificidad de la sintomatología clínica. Este bajo riesgo está compensado, con creces, por el beneficio probado de estos fármacos en la prevención de la transmisión vertical del VIH. Por ello, y por su bajo valor predictivo, es muy cuestionable la utilidad de la determinación de lactato, y no se recomienda en la práctica clínica (nivel de evidencia C), pero sí se aconseja el seguimiento a largo plazo de estos niños.

1.4.1.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

- *Delavirdina (Rescriptor®)*. Clasificado por la FDA como categoría C. En ratas se ha encontrado, administrándolo en la época de la organogénesis, defectos del septo interventricular. Así mismo, en ratas y conejos, si se administran dosis 5-6 veces la dosis terapéutica, se observan toxicidad materna y fetal, así como retraso del desarrollo fetal y abortos. No hay estudios humanos en el embarazo, aunque se han recogido en estudios pre-marketing, resultados en 7 gestaciones imprevistas: 3 fueron gestaciones ectópicas, tres recién nacidos sanos, y en un caso, un prematuro con una pequeña comunicación interventricular muscular.
- *Efavirenz (Sustiva®)*. Clasificado por la FDA como categoría D. Se encontró en primates, de manera significativa, malformaciones del SNC tras la administración de dosis terapéuticas, durante los días 20-150 de la gestación (Nightingale, 1998). No se han planeado estudios en gestaciones humanas. Se han comunicado, en gestaciones expuestas al

efavirenz de manera prospectiva, malformaciones tanto en la exposición temprana como tardía en el embarazo, que no afectaban al SNC (Antiretroviral Pregnancy Registry Committee, January 2005). De todas maneras, de forma retrospectiva, se han comunicado 3 casos de defectos del tubo neural y un caso de malformación de Dandy-Walker, en recién nacidos cuyas madres recibieron este fármaco en el primer trimestre de la gestación (Bristol-Meyers Squibb Company, 2004). Casos específicos también han sido comunicados, todos con afectación del SNC, tanto en abortos como en recién nacidos, todos ellos con exposición al efavirenz de manera preconcepcional y durante el primer trimestre (De Santis, 2002; Fundaro, 2002). Debido a la potencial teratogenicidad, se tendría que prevenir el embarazo en las mujeres que están en tratamiento con efavirenz, y su uso se tendría que prohibir durante el primer trimestre, ya que es periodo principal en la organogénesis.

- *Nevirapina* (*Viramune*®, *NVP*). Clasificado por la FDA como categoría C. No se ha demostrado teratogenicidad en animales. La prevalencia de defectos al nacimiento tras la exposición en el primer trimestre a la nevirapina fue del 2,1% (95% CI: 1-4,0%) comparado con la prevalencia total de defectos al nacimiento en la población americana, basado en la vigilancia del CDC, que es del 3,1% (Antirretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, 2005). Se han publicado algunos casos graves de hepatotoxicidad (hepatitis fulminantes), y potencialmente mortales de reacciones cutáneas de hipersensibilidad (incluido síndrome de Stevens-Johnson), entre las personas con infección por VIH que recibían tratamiento con nevirapina, sola o

combinada (Baylor, 2004). Este cuadro se ha observado, con más frecuencia, en mujeres que en hombres, incluidas mujeres embarazadas, describiéndose, en estas últimas, casos graves y éxitus debidos a fallos hepáticos (Stern, 2003). Esta hepatotoxicidad no se ha visto en mujeres a las que se administra una única dosis de nevirapina durante el trabajo de parto. Parece claro, que este riesgo depende mucho de la cifra de CD4. En un análisis conjunto de los datos de 17 ensayos clínicos con nevirapina, las mujeres con recuentos de CD4 >250 células/mm³ tenían 9,8 más probabilidades que aquéllas con una menor cifra de CD4 de experimentar reacciones sintomáticas de hepatotoxicidad relacionada con la NVP (Baylor, 2004). El riesgo de toxicidad parece estar aumentado en las gestantes. En dos estudios recientes se ha comparado la tolerancia y seguridad de NVP con nelfinavir durante la gestación, objetivándose en ambos, que la NVP se acompañaba de mayor riesgo de toxicidad (Hitti, 2004; Timmermans, 2005). A partir de estos resultados, la FDA aconseja no iniciar NVP durante la gestación en mujeres con más de 250 CD4/mm³ (nivel de evidencia C). Dado que el embarazo, en sí, puede mimetizar algunos síntomas tempranos de hepatotoxicidad, en toda gestante que ya esté en tratamiento con NVP, se tiene que monitorizar, de cerca la función hepática, así como en el caso de observarse rash (Public Health Service Task Force, 2005).

1.4.1.3 Inhibidores de las proteasas

Son conocidas las alteraciones en el metabolismo glucídico y lipídico que estos fármacos pueden ocasionar. Se han descrito casos de hiperglucemia, debut diabético, exacerbación de una diabetes mellitus (DM) previa, y cetoacidosis diabética (FDA, 1997; Visnegarwala, 1997; Eastone, 1997; Dube, 1998). En un estudio realizado en 1785 mujeres VIH positivas, se observó una incidencia significativamente superior de DM si habían recibido IP, con respecto a las tratadas sólo con inhibidores de la retrotranscriptasa o a las que estaban sin tratamiento (Justman, 2003). Dado que la gestación es, por sí misma, un factor de riesgo para la hiperglucemia, los niveles de glucemia en las gestantes en tratamiento con IP deberán ser monitorizados de manera estricta.

Un tema controvertido es la posible asociación entre los IP y el aumento en la prematuridad tal y como se encontró en el estudio europeo (ECS, 2004). Otros estudios extensos, en el que se incluye una cohorte multicéntrica americana, no han observado una mayor incidencia de prematuridad, bajo peso, o malformaciones congénitas en madres tratadas con IP (Tuomala, 2002). En otro estudio americano, más reciente, se ha evaluado la experiencia en 233 embarazos, documentándose una tasa de prematuridad del 22% (IC 95%, 16,9%-28,0%), proporción similar a la encontrada en la misma población antes del uso de los IP. En el análisis de regresión múltiple no se encontró asociación ni con cada IP individual, ni con la duración del tratamiento (Morris, 2005).

En Estados Unidos se están llevando a cabo estudios fase I con cuatro de los IP aprobados (indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir en la forma de gel blando, en combinación con AZT y 3TC) en gestantes y sus hijos, aunque aún no se tienen

resultados completos en cuanto a dosis, seguridad, y tolerancia de los IPs en la gestación o en neonatos. Los tres inhibidores de las proteasas más recientemente aprobados, amprenavir, atazanavir, y lopinavir/ritonavir, aún no han sido estudiados en gestantes ni en recién nacidos.

- Amprenavir (*Agenerase®*). Clasificado como la FDA como clase C. En los estudios animales realizados se han encontrado abortos y alteraciones esqueléticas con defectos de osificación. No hay estudios en gestantes ni en recién nacidos. Está contraindicada su administración en la forma líquida dado que contiene, como excipiente, altos niveles de propileno glicol, cuyo metabolismo está alterado durante el embarazo, pudiendo resultar tóxico.
- Atazanavir (*Reyataz®, ATV*). Clasificado como la FDA como clase B. No se han observado efectos teratogénicos en animales de experimentación. Dado que, con frecuencia, puede producir aumento de la bilirrubina indirecta, no se sabe si exacerbaría la hiperbilirrubinemia fisiológica neonatal en aquellos niños cuyas madres estuviesen en tratamiento con atazanavir durante la gestación. No hay estudios en gestantes ni en recién nacidos.
- Fosamprenavir (*Lexiva®*). Clasificado como la FDA como clase C. Se ha visto, en conejos, una asociación con abortos y alteraciones esqueléticas menores como osificaciones deficientes. No se han realizado estudios con fosamprenavir en gestantes ni en recién nacidos.
- Indinavir (*Crixivan®*). Clasificado como la FDA como clase C. No se ha visto teratogenicidad en animales. Al administrarlo en primates en el tercer trimestre, no se ha observado una exacerbación de la hiperbilirrubinemia transitoria en el mono recién nacido, sólo cuando

indinavir se administraba al recién nacido. No se ha establecido el régimen óptimo de dosificación durante la gestación. En humanos, se han llevado a cabo varios estudios de farmacocinética en tanto en gestantes como en sus hijos, tras los que se ha llegado a la conclusión que no se debe utilizar indinavir como único IP durante el embarazo ya que las concentraciones en sangre, al final de la gestación, son muy bajas (Wara, 1999; Hayashi, 2000).

- Lopinavir/Ritonavir (*Kaletra*®). Clasificado como la FDA como clase C. No se ha visto teratogenicidad en experimentos animales cuando se ha administrado ambos fármacos a las dosis equivalentes en humanos como terapéuticas. A dosis tóxicas se han visto varios efectos tóxicos como defectos óseos, bajo peso fetal y baja viabilidad fetal. No hay estudios con lopinavir en humanos.
- Nelfinavir (*Viracept*®). Clasificado como la FDA como clase B. No hay evidencia de efectos teratogénicos en estudios animales. Sólo, en caso de utilizar dosis elevadas del fármaco, se han observado retrasos en la osificación en ratas. La prevalencia de defectos al nacimiento tras la exposición en el primer trimestre a nelfinavir fue del 3,8 % (95% CI: 2,3-5,9%) comparado con la prevalencia total de defectos al nacimiento en la población americana, basado en la vigilancia del CDC, que es del 3,1% (Antirretroviral Pregnancy Registry Steering Committee, 2005). Se ha realizado un estudio en humanos fase I/II para establecer seguridad y farmacocinética (PACTG 353), de nelfinavir con AZT y 3TC, en gestantes y sus hijos (Bryson, 2002), a fin de poder delimitar la dosis a administrar a la gestante para obtener niveles terapéuticos en la misma.

- *Ritonavir (Norvir®)*. Clasificado como la FDA como clase B. No se ha descrito teratogenicidad en estudios en animales. Se han encontrado efectos deletéreos cuando se utilizaban dosis tóxicas de ritonavir durante la gestación, en ratas afectando al desarrollo óseo, y en conejos sobre el crecimiento fetal. Se está llevando a cabo un estudio en fase I/II con ritonavir en combinación con AZT en mujeres gestantes y sus hijos (PACTG 354), sin resultados definitivos, pero en el que datos preliminares apuntan a que el paso de ritonavir por placenta es mínimo.
- *Saquinavir (Invirase® (cápsulas de gel duro)/Fortovase® (cápsulas de gel blando))*. Clasificado como la FDA como clase B. No hay evidencia de teratogenicidad en experimentos animales. En humanos se ha desarrollado el estudio PACTG 386, fase I/II, en gestantes tratadas con saquinavir en combinación con AZT y 3TC, y sus hijos para estudiar la seguridad y la farmacocinética del fármaco. Se ha encontrado que se consiguen niveles adecuados de saquinavir en sangre cuando se combina con ritonavir, ya que a las dosis habituales administradas en adultos no se conseguían niveles adecuados (Zorrilla, 2003; Acosta, 2004).
- *Tipranavir (Aptivus®)*. Clasificado como la FDA como clase C. En animales se han encontrado alteraciones cuando se utilizaban el equivalente a dosis 0,8 veces superiores a las habituales en humanos. Estas alteraciones consisten en defectos de osificación e inhibición del crecimiento de las crías y, en alguna especie, toxicidad en la madre. No existen estudios en mujeres gestantes ni en recién nacidos.

1.4.1.4 Inhibidores de fusión

- *Efuvirtide* (*Fuzeontm, T-20*). Clasificado como la FDA como clase B. No hay evidencias de daño fetal, en estudios en animales, administrándolo a dosis mucho más altas que las permitidas en humanos. No se han llevado a cabo estudios en gestantes ni en recién nacidos

1.4.1.5 Otros agentes

- *Hydroxyurea*. Clasificado como la FDA como clase D. Es un fármaco con elevada toxicidad y su utilización en la infección por HIV aún no está bien definida. Se han visto efectos teratogénicos potentes en animales, en varios órganos, y a dosis bajas. Dado que la información sobre sus efectos en humanos, la probada teratogenicidad en animales, y su dudoso papel en la infección por VIH, la hidroxiurea se debería evitar durante la gestación, y se deberían tomar medidas para prevenir el embarazo en toda mujer que esté bajo este tratamiento.

En resumen, la monoterapia está poco justificada y el TARGA es la estrategia de elección durante el embarazo. Pese a la enorme efectividad del tratamiento antirretroviral durante la gestación, aún quedan por aclarar aspectos relacionados con la potencial toxicidad de las diferentes familias utilizadas. Además, los conocimientos sobre la farmacocinética de la paciente embarazada de los antirretrovirales actuales son limitados, y la variabilidad existente durante la gestación podría contribuir en estos potenciales fenómenos tóxicos. Por ello son necesarios registros amplios y seguimiento a largo plazo, no sólo para establecer la seguridad

individual del tratamiento, sino también para poder elegir la terapia más idónea de manera individualizada y a las dosis más apropiadas, tanto en la gestante que inicia por primera vez la terapia, como en aquella previamente tratada.

1.4.2 Recomendaciones para el uso de fármacos antirretrovirales durante el embarazo

	Recomendados	Alternativos*	No recomendados por falta de datos en la gestación	Contraindicados
ITIAN y ITIANt	ZDV 3TC	ddI ABC d4T	TDF ² FTC	d4T+ddI ¹ ddC
ITINN	NVP ³ CD4 < 250 cel/μl			EFV ⁴
I. P.	NFV SQV/r LPV/r	IND/r	ATV/r ⁵ FPV/r TPV/r	
INH. FUSIÓN			T-20 (Enfuvirtida)	

***Usar cuando no puedan utilizarse los fármacos de 1ª elección.**

(1) Riesgo de acidosis láctica grave. (2) Riesgo potencial de alteraciones renales, óseas y del metabolismo calcio-fósforo en animales, a dosis muy elevadas. No hay datos durante la gestación. (3) Mayor riesgo de hepatotoxicidad en gestantes coinfectadas por VHC, VHB o linfocitos CD4 > 250 cel/mm³. (4) Categoría D, teratógeno. (5) Hiperbilirrubinemia, riesgo de kernicterus.

1.5 Diagnóstico de la transmisión vertical

Antes de la estandarización de las técnicas de biología molecular para la detección del material genético del VIH, mediante de la reacción de cadena polimerasa (PCR), el diagnóstico de la infección por transmisión vertical se realizaba por el cultivo y co-cultivo viral en plasma, tejidos u otros líquidos biológicos (LCR), detección del Ag VIH, aparición de nuevas bandas en el Western blot (WB) o bien, en niños de más de 18 meses, por la persistencia de anticuerpos específicos contra el VIH.

Determinación de anticuerpos específicos frente al VIH

El ELISA es una prueba que detecta anticuerpos (Ac) frente al VIH, útil para el screening dado que tiene una alta sensibilidad, pero por su baja especificidad, para confirmar la infección, se necesitan dos pruebas positivas en niños mayores de 18 meses. Por esta razón, no es útil, por sí sola, para el diagnóstico de la infección en niños menores de 18 meses, teniéndose que completar con otras pruebas de detección viral.

La técnica de inmunotransferencia, o Western blot (WB) permite identificar la presencia de anticuerpos IgG dirigidos frente a cada una de las diferentes proteínas del virus. Para diferenciar si estos anticuerpos son de transferencia pasiva, desde la madre, o son propios del recién nacido, se deben enfrentar los anticuerpos de ambos. Mediante el WB se puede observar la identidad inicial de los anticuerpos de la madre y el niño, así como la progresiva atenuación de las bandas en éste. La adquisición de una nueva banda permite el diagnóstico temprano de la infección en el niño (Mur, 1988). La mayoría de los niños no infectados perderán los anticuerpos pasivos frente al VIH alrededor del año de edad, la persistencia de dichos anticuerpos, más allá de los 18 meses, se considera infección en el niño.

Las IgA maternas no atraviesan la barrera placentaria. La detección de IgA sérica por ELISA sería un reflejo de la infección por VIH en el recién nacido y el lactante. Los resultados obtenidos con este tipo de pruebas muestran una sensibilidad del 10% en el momento del nacimiento, aproximadamente un 30% a los tres meses de edad y más del 50% a partir de los seis meses.

En comparación con la detección de IgA específica, la utilidad diagnóstica de la detección de IgM específica es claramente inferior, ya que tiene aproximadamente la mitad de sensibilidad, y particularmente a partir de los 5 meses la diferencia se amplía todavía más por la menor persistencia de la IgM en suero. Por lo tanto, si discutible es la utilidad diagnóstica de la detección de IgA en el diagnóstico de la infección congénita por VIH, todavía lo es más la detección de IgM específica.

En resumen, la detección de Ac IgA e IgM, aunque aportan unas ciertas ventajas en comparación con la serología de IgG, tienen unas limitaciones evidentes, por lo que su utilización para el diagnóstico de infección VIH en el recién nacido y en el lactante es muy poco habitual (Gurbindo, 1994).

Detección de antígeno p24

La detección del Ag p24, clásicamente se consideró como una prueba de gran utilidad para el diagnóstico de la infección por transmisión madre-hijo, pero en la actualidad, aunque la especificidad es del 100%, debido a su baja sensibilidad (20% en recién nacidos y, aproximadamente, 30% a partir de los tres meses) está en desuso (Gurbindo, 1994).

Cultivo y co-cultivo viral

La sensibilidad y especificidad de estas técnicas son equivalentes a la PCR y superior a la detección del Ag p24, y permiten, además, el estudio del fenotipo viral. Tienen el inconveniente de que el resultado no se obtiene hasta pasado un mes.

Detección del ADN proviral o ARN del virus por técnicas de biología molecular

Estas nuevas técnicas de biología molecular se basan en la detección de material genético del virus y permiten realizar un diagnóstico precoz de la infección en el recién nacido y el lactante, con poca cantidad de sangre del paciente, y en un tiempo corto.

La detección del ADN proviral, mediante la PCR, se consigue mediante la amplificación exponencial *in vitro* de una región de ADN seleccionada. Permite obtener secuencias de VIH-1 integradas en células mononucleares de sangre periférica (CMSP) en aproximadamente un 50% de los recién nacidos durante la primera semana de vida y entre el 95% y el 100% de los niños infectados mayores de un mes de edad.

La carga viral o cuantificación de la viremia plasmática ARN-VIH mediante distintas técnicas de biología molecular PCR, branched, NASBA, y, actualmente, PCR-real time ha representado un importante avance en el control y seguimiento de los niños infectados, pudiendo detectar límites bajos de carga viral de hasta 40 copias/ml. En un estudio en el que comparan la detección del ADN proviral o el ARN, encuentran mejor resultado para el diagnóstico de la infección en recién nacidos, con esta última técnica, añadiendo la ventaja, que se necesita menor cantidad de sangre (Lambert, 2003)

En los últimos años se ha desarrollado la Real-Time Inmuno-PCR, una combinación entre la técnica ELISA y las técnicas de PCR. Ha sido desarrollado por un grupo de investigadores de la Universidad de Maryland en Baltimore, EEUU. Las ventajas que tiene son que puede detectar el equivalente a dos copias y que, en la actualidad, es el método más sensible para la detección del antígeno p24 (Barletta, 2004).

Se recomienda la realización de una prueba de diagnóstico precoz durante las primeras 48 horas de vida para identificar, de esta manera, a los niños con infección prenatal o intrauterina por el VIH; la muestra ha de ser de sangre del niño y no de cordón umbilical a fin de evitar la posible contaminación con sangre materna. Los niños que adquieren la infección en el

momento del parto (la mayoría de los casos), tendrán una primera prueba negativa y a partir de la primera semana de vida puede detectarse la presencia de del genoma del VIH.

Actualmente, se recomienda realizar un segundo control a los 15 días de vida (confirmándose con ADN proviral o positividad de una segunda muestra) dado que hasta el 93% de los niños infectados en el momento del parto pueden ser diagnosticados a esa edad. La sensibilidad y la especificidad de la detección del ADN proviral o del ARN del VIH por PCR es del 99% después de las seis semanas de vida.

La infección por el VIH se descarta mediante dos o más pruebas negativas de detección de material genético del VIH realizadas en dos muestras de sangre independientes después del mes de vida, y una de ellas más allá de los 4 meses.

Otra utilidad añadida a las técnicas de biología molecular, es la identificación de mutaciones asociadas a resistencias a los fármacos antirretrovirales, mediante el genotipado del gen de la transcriptasa inversa, y subtipar las diferentes poblaciones virales.

Importante destacar que, en países en vías de desarrollo, donde los recursos económicos son reducidos, se está estudiando la posibilidad de poder diagnosticar la infección, de una manera temprana, mediante técnicas de bajo coste como es la determinación de PCR-ADN en muestras de sangre seca, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 99,6% (Sherman, 2005).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Desde que en 1994 se publicaron los resultados del protocolo ACTG 076, donde se demostró que la utilización del AZT permitía reducir la tasa de transmisión vertical del VIH en un 67,5% (Connor, 1994), se han ido desarrollando estrategias para intentar controlar todos los factores implicados en dicha transmisión vertical, con el objetivo de reducir al máximo la tasa de infección en el recién nacido. Estas estrategias van desde un correcto tratamiento antirretroviral en la gestante, basado, en la mayoría de los casos, en TARGA, para conseguir, durante el embarazo, una carga viral indetectable y un buen estado inmunológico, que se prolongue hasta su final, pasando por una profilaxis antirretroviral durante la finalización de la gestación, que variará entre una cesárea electiva o un parto eutócico, según la carga viral en ese momento, hasta la administración, profiláctica al recién nacido, de AZT, sólo o asociado a otros antirretrovirales, inhibiendo, en todos los casos, la lactancia materna.

Con el fin de que estas medidas profilácticas se realicen de manera generalizada y protocolizada, se han desarrollado diferentes guías terapéuticas, tanto en Estados Unidos como en Europa, y, más concretamente, en nuestro país. Siguiendo estas recomendaciones, en los últimos años se están comunicando tasas de transmisión inferiores al 2% (Mofenson, 2004; ECS, 2005).

Dado que la tasa de transmisión en estos últimos años es mínima, todos los estudios encaminados a determinar los factores involucrados en la misma, se basan en trabajos multicéntricos, como los desarrollados por el European Collaborative Study (ECS), en el que participamos desde 1988.

El Hospital del Mar, debido a su ubicación y a las características de parte de su población asistida, ha sido uno de los hospitales de Cataluña con una mayor incidencia de infección por VIH en las gestantes. Hemos considerado interesante analizar lo que estaba pasando, en

nuestro medio, con la profilaxis realizada, con la tasa de transmisión y los factores implicados en la misma desde que, en el año 1996, el “Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya” recomendase la realización de la serología VIH a toda gestante, hasta la actualidad, para poder comparar nuestros resultados con hospitales de nuestro entorno y con estudios multicéntricos europeos y detectar aquellos factores que han sido más importantes en la transmisión y aquellos susceptibles de mejora, para minimizarla al máximo.

3. OBJETIVOS DE LA TESIS

3.1 Objetivos principales

- Analizar desde enero de 1996, fecha en la que se inició la recomendación del cribaje sistemático de las gestantes para la infección VIH, hasta diciembre de 2005, el número de nuevos casos de infección VIH en los hijos de las madres infectadas que han dado a luz en el Hospital del Mar.
- Detectar la importancia de los diferentes factores de riesgo conocidos en la transmisión vertical de la población estudiada.

3.2 Objetivos secundarios

- Demostrar la importancia fundamental de identificar a las gestantes infectadas por VIH para poder realizar una profilaxis correcta.
- Objetivar el papel del test rápido para la detección del VIH en sala de partos en aquellas mujeres que lleguen sin saber su estado frente a la infección en el momento del parto.
- Detectar los fallos en la aplicación de las pautas de prevención de la transmisión vertical, con el fin de corregirlos.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1 Pacientes

Los pacientes de este estudio forman parte del grupo de niños hijos de madre VIH positiva, nacidos en el Hospital del Mar, y seguidos en el Hospital de Día de infección por VIH. Los datos de estos pacientes son recogidos de manera prospectiva y algunos forman parte del European Collaborative Study (ECS) desde 1988.

Se han incluido todos los recién nacidos hijos de madre VIH positiva nacidos en nuestro hospital desde enero de 1996, fecha en la que se recomendó, en Cataluña, la realización de la serología VIH en el primer trimestre de la gestación, hasta diciembre de 2005. El total de recién nacidos incluidos ha sido 124, provenientes de 109 gestantes (tres gestaciones gemelares, una de trigéminos, y 3 madres que tuvieron dos hijos en este período de tiempo).

4.1.1 Definiciones

4.1.1.1 Gestante identificada. Aquella que llega al momento del parto conociéndose su infección por VIH.

4.1.1.2 Profilaxis para la transmisión vertical correcta. Se ha considerado que la profilaxis ha sido correcta según las pautas marcadas en cada época y que cumplen las siguientes condiciones: a) La gestante ha recibido tratamiento antirretroviral durante el embarazo; b) Se ha administrado AZT en el momento del parto; c) Se ha finalizado la gestación con un parto vaginal eutócico cuando la gestante tenía una carga viral inferior a 1000 copias/ml y la amniorrexis era inferior a 4 horas; d) Se ha finalizado la gestación mediante una cesárea electiva cuando la carga viral materna era superior o igual a 1000 copias/ml; e) Se ha administrado AZT al recién nacido desde las primeras horas de vida hasta las 6 semanas, f) Se ha inhibido la lactancia materna.

4.1.1.3 Tasa de transmisión vertical. Se calculó como el cociente entre el número de niños infectados y el número de niños infectados más los serorrevertidos, procedentes de gestaciones identificadas, y se expresó en porcentaje. En el resto de grupos, dado que se incluyen gestaciones no identificadas, el cálculo se ha llevado a cabo de la misma manera, aunque la nomenclatura ha sido porcentaje de infección.

4.1.2 Grupos estudiados

4.1.2.1 Grupo global. Compuesto por los 124 recién nacidos hijos de madre VIH positiva.

4.1.2.2 Recién nacidos infectados. Compuesto por los 8 recién nacidos que han resultado infectados.

4.1.2.3 Recién nacidos no infectados. Compuesto por los 116 recién nacidos que resultaron serorrevertidos.

4.1.2.4 Recién nacidos procedentes de gestantes no identificadas. En este grupo se incluyen los 10 recién nacidos cuyas madres llegaron al momento del parto desconociéndose la infección por VIH.

4.1.2.5 Recién nacidos procedentes de gestantes identificadas. Este grupo está formado por 114 recién nacidos cuyas madres llegaron al momento del parto conociéndose su infección por VIH. En este grupo, se han obtenido datos suficientes para determinar si la profilaxis para evitar la transmisión vertical fue correcta o no en 100 casos, por lo que hemos hecho dos subgrupos:

4.1.2.5.1 Recién nacidos precedentes de gestaciones identificadas con profilaxis incorrecta. Aquí se han incluido 45 recién nacidos hijos de gestantes identificadas como VIH positivas pero que no se realizó una profilaxis correcta para evitar la transmisión vertical.

4.1.2.5.2 Recién nacidos precedentes de gestaciones identificadas con profilaxis correcta. Este grupo está formado por 55 recién nacidos hijos de madres identificadas como infectadas por VIH que se realizó una profilaxis correcta para evitar la transmisión vertical.

4.1.2.6 Recién nacidos anteriores a 1999. Se han incluido los 45 recién nacidos anteriores a 1999.

4.1.2.7 Recién nacidos posteriores a 1999. Este grupo está formado por los 79 recién nacidos posteriores a 1999, fecha en la que se empezó a utilizar el test rápido desde sala de partos para identificar a aquellas gestantes que llegaban al momento del parto sin conocerse su serología para VIH.

4.2 Métodos

4.2.1 Diagnóstico de la infección por VIH en la gestante. Técnicas

4.2.1.1 Detección de anticuerpos

El diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se realizó mediante la técnica para detectar anticuerpos ELISA (Meia-Abbott) y se confirmó con la técnica Western-Blot (Inno-lia, Innogenetics).

En nuestro hospital se solicita la serología para VIH a todas las gestantes en el momento de la primera visita prenatal. En aquellos casos de serología negativa pero con conductas de riesgo para la infección por VIH, la determinación serológica se realiza cada trimestre.

En los casos de gestantes no controladas, o que se desconozca la serología VIH, que acuden en curso de parto, se solicita un test rápido en urgencias, mediante la técnica ELISA. Este test está disponible en nuestro centro desde 1999.

4.2.1.2 Detección de antígeno/carga viral

La carga viral empezó a realizarse en nuestro centro a partir de mediados de 1997, por lo que en las gestantes recogidas antes de esta fecha se determinaba el Ag p24. La técnica actual para cuantificar el ARN-VIH-1 utilizada es la reacción de cadena polimerasa (PCR) mediante el kit Cobas AmpliPrep y Cobas TaqMan suministrado por Roche, con un límite de detección de 40 copias/ml. Esta determinación se realiza trimestralmente.

4.2.1.3 Estudio inmunológico

La determinación de subpoblaciones linfocitarias se realiza cada tres meses, analizando la cifra absoluta y el porcentaje de linfocitos CD4 positivos mediante citometría de flujo.

4.2.2 Protocolo de control de la gestante VIH positiva

El control de la gestante VIH positiva es llevado tanto en la consulta de obstetricia como en la del Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas.

El protocolo de control de la gestante VIH positiva en nuestro centro es el siguiente:

- **GESTACIÓN**

- 1^{er} trimestre: a) Estadiaje según los CDC (CDC, 1992) y patología médica asociada a la inmunodeficiencia.

- b) Valoración de inicio, continuación o substitución de la terapia antirretroviral. En un principio, se suspendería o no iniciaría hasta pasada la semana 14 de gestación.

- c) Control de enfermedades infecciosas de transmisión perinatal. Serología de rubéola, toxoplasmosis, lues, hepatitis B y C. Frotis y cultivo vaginal y endocervical, con medios selectivos para *N. gonorrhoeae* y *S. agalactiae*.

d) Estudio inmunológico. Se solicitan linfocitos totales y subpoblaciones linfocitarias.

c) Carga viral. Se determina VIH-ARN mediante la PCR.

e) Valoración de una posible adicción a drogas. Remitir a la Unidad de Toxicomanías si fuera preciso.

-2º trimestre: a) Estudio inmunológico.

b) Carga viral.

c) Valorar la aparición de enfermedades oportunistas. Se realizará profilaxis para la neumonía por *P. carinii* si la cifra de CD4 es inferior a 200 células/mm³.

d) Control del tratamiento antirretroviral.

e) Screening de tuberculosis. Se practicará el test de la tuberculina (Mantoux).

-3º trimestre: a) Estudio inmunológico.

b) Carga viral.

c) Control ecográfico del crecimiento fetal. Se controlará la posible aparición de alteraciones en el crecimiento fetal, además de realizar los controles como en cualquier otra gestante.

d) Cardiotocografía externa semanal a partir de la semana 34.

e) Determinar el consumo de drogas.

f) Cultivo vaginal y rectal.

- PARTO. Se sigue el último protocolo de la SEGO descrito en el apartado de introducción.

- PUERPERIO. Se inhibirá la lactancia materna y se solicitará el estudio inmunológico.

4.2.3 Diagnóstico de la infección en el recién nacido

El estudio de la transmisión vertical del VIH, antes de 1997, se realizaba mediante la determinación del antígeno p24 y anticuerpos, por la técnica ELISA y determinación de nuevas bandas en el Western-Blott.

Desde que se instauró la técnica para la detección de la carga viral, se solicitan determinaciones de PCR ADN/ARN –VIH en las primeras 48 horas de vida, a los 15 días, a las 6 semanas y a los 3 meses.

4.2.4 Protocolo de seguimiento del recién nacido expuesto al VIH

Todos los hijos de madre VIH+ son controlados según el protocolo de seguimiento con el fin de asegurar y completar la profilaxis antirretroviral, diagnosticar precozmente la infección, detectar la presencia de efectos secundarios derivados del tratamiento profiláctico, garantizar un desarrollo pondo-estatural correcto, y hacer un seguimiento social, en los casos en los que sea necesario.

El calendario de seguimiento del recién nacido expuesto al VIH es el siguiente:

Calendario de seguimiento del niño expuesto al VIH

Nº HC:	0 días	15 días	6 semanas	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	anual
Hemograma-fórmula									
Fx. Hepática, renal, pancreática									
Metabolismo mitocondrial									
Ac VIH									
PCR VIH									
Otras Serologías (según caso)						Ac VHB			
PCR VHC (si madre VHC+)									
Ac VHC (si madre VHC+)									
Orina: tira reactiva									
PPD									
Rx tórax									
Ecocardiograma, EKG									
Fondo de ojo (primer año vida)									
Ecografías abd. y cerebral (según caso)									
Cultivo-PCR CMV orina									
Plasma madre -80°C									
Plasma y 3 ml sangre total niño									

■ Opcional, según el caso

4.2.5 Variables analizadas

Las variables estudiadas en cada uno de los grupos descritos anteriormente han sido:

4.2.5.1 Variables gestacionales:

- Edad materna.
- País de origen.
- Mecanismo de contagio de la infección.
- Estado inmunitario (CD4) y carga viral en el momento más cercano al parto.
- Tratamiento antirretroviral seguido por la madre: monoterapia (AZT), biterapia o TARGA.
- En qué momento se han utilizado los antirretrovirales para evitar la transmisión vertical. Se considera profilaxis completa han incluido la gestación, el parto y al recién nacido.

4.2.5.2 Variables perinatales:

- Tiempo de amniorraxis: se valora si ha sido superior o igual a 4 horas, o inferior a 4 horas.
- Vía de finalización de la gestación: vaginal eutócico, vaginal instrumentado, cesárea electiva o cesárea urgente.

4.2.5.3 Variables neonatales:

- Edad gestacional: se considera prematuridad por debajo de las 37 semanas.
- Peso al nacimiento
- Sexo
- Tipo de lactancia
- Determinar si la profilaxis para la transmisión vertical ha sido correcta
- Tasa de transmisión vertical.

4.2.6 Método estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo en el departamento de Asesoría Metodológica de Investigación Biomédica (AMIB) del Institut Municipal d' Investigació Mèdica (IMIM).

Las variables categóricas se presentan con su frecuencia absoluta y su porcentaje correspondiente.

Las variables cuantitativas se presentan con la media y su desviación típica o bien con la mediana y los cuartiles 1 y 3 en los casos que no cumplían criterios de normalidad.

En los contrastes para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Ji-cuadrado de Pearson o la exacta de Fisher en función de los criterios de aplicabilidad.

Cuando la variable era cuantitativa se compararon los grupos utilizando la prueba *t* de Student o con la U de Mann-Whitney en el caso de no cumplir los criterios de normalidad.

El nivel significación utilizado en los contrastes de hipótesis fue $\alpha \leq 0.05$.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS para Windows (ver 12.0) instalado en el Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona.

5. RESULTADOS

En primer lugar se exponen los resultados obtenidos en cada uno de los grupos definidos en el apartado de material y métodos, posteriormente se exponen los resultados del comparativo entre los diferentes grupos, y, por último, se exponen las características de los niños infectados

5.1 Resultados globales de los recién nacidos de madres infectadas por VIH

El grupo global de los recién nacidos expuestos al VIH corresponde a 124 pacientes.

Las gestantes identificadas como infectadas por VIH han sido 114 (91,9%).

5.1.1 Resultados gestacionales

5.1.1.1 Edad materna

La edad media de las madres, dato obtenido en 120 casos, fue de 30 ± 6 años.

5.1.1.2 País de origen

Se ha podido conocer el país de origen de 120 madres. Por orden de frecuencia, 101 mujeres provenían de España (84,2%), 4 de Marruecos (3,3%), seguidos de Uruguay, Polonia y República Dominicana, con 2 mujeres en cada uno de ellos (1,7%), el resto de países están representados por una mujer en cada uno de ellos, como puede apreciarse en la figura 1.

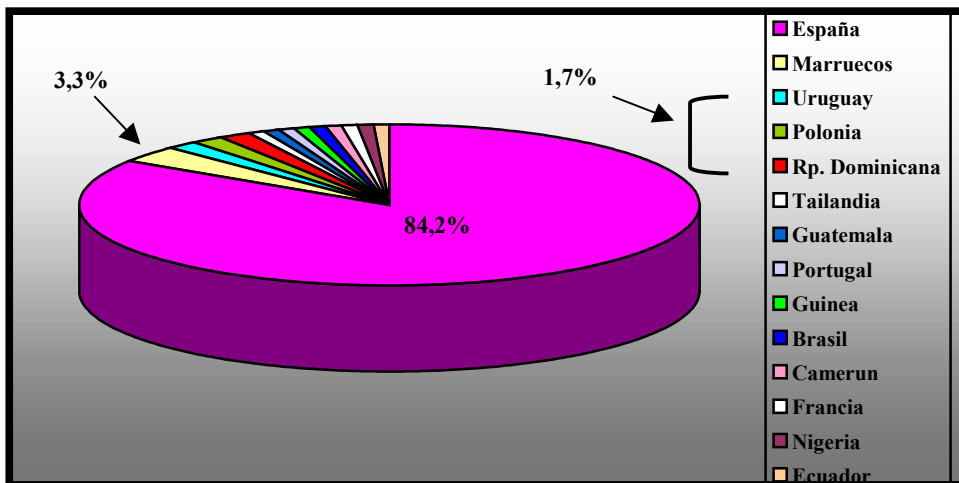


Figura 1. Distribución de los países de origen de las madres.

5.1.1.3 Vía de contagio

La vía de contagio materno, dato obtenido en 123 gestantes, ha sido en 61 casos heterosexual, otros 61 por adicción a drogas vía parenteral (ADVP), y en un caso por transmisión vertical (0,8%) (Fig. 2).

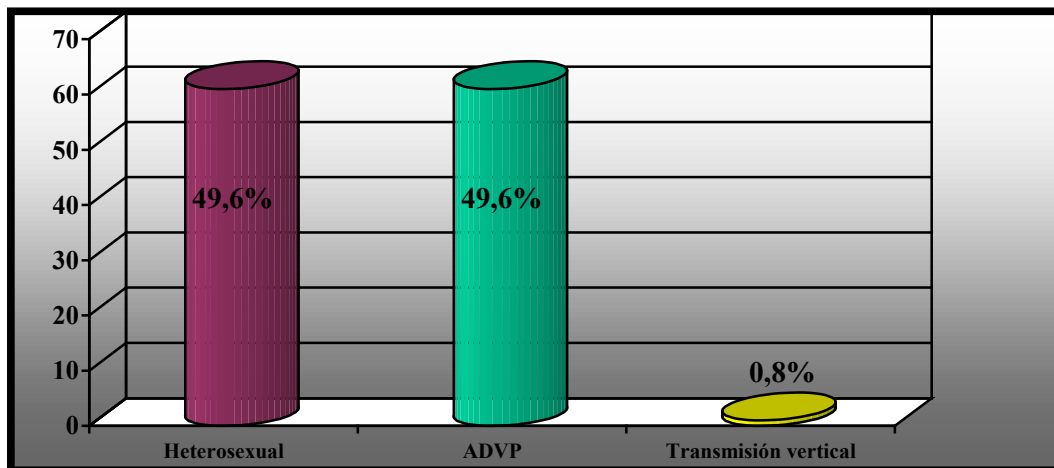


Figura 2. Vía de contagio materno

5.1.1.4 Estado inmunitario

Las cifras medias de CD4 han sido recogidas en 113 gestantes, resultando de 560 ± 374 células/mm³, de ellas 98 tenían cifras de CD4 superiores o igual a 200 células /mm³ (86,7%) (Fig. 3).

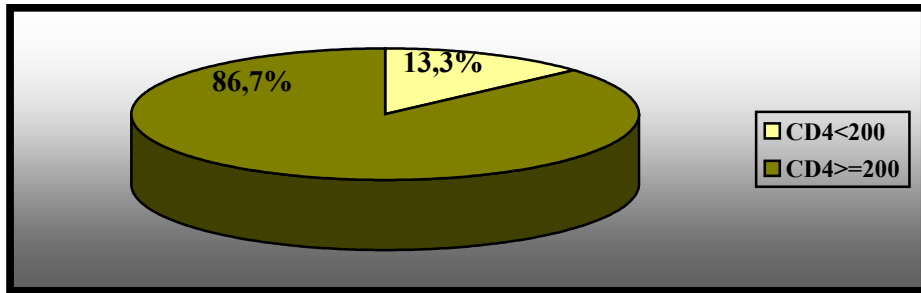


Figura 3. Estado inmunitario.

5.1.1.5 Carga viral

La carga viral en el momento más cercano al parto, dato obtenido en 107 mujeres, tiene una mediana de 0 copias /ml (rango 0-1800). 77 madres presentaban una carga viral inferior o igual a 1000 copias/ml (72%) (Fig. 4).

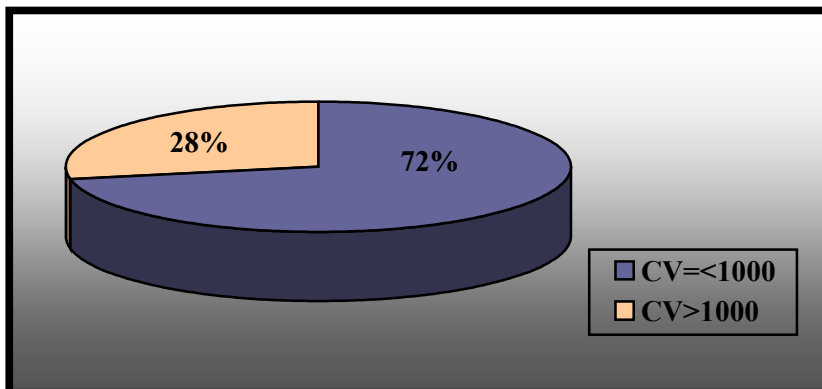


Figura 4. Carga viral

5.1.1.6 Tratamiento antirretroviral materno

En cuanto al tratamiento antirretroviral que han seguido las madres durante la gestación, observamos que 32 no han recibido tratamiento alguno (26%), y 61 han recibido TARGA (49,6%) (Fig. 5).

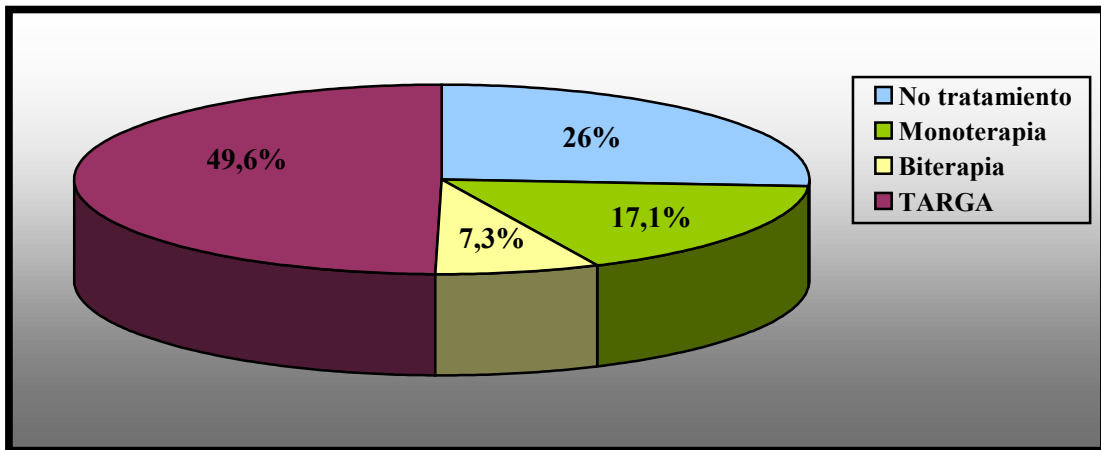


Figura 5. Tratamiento antirretroviral en la gestante.

5.1.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

Si miramos cómo se han utilizado los fármacos antirretrovirales para la profilaxis de la transmisión vertical, en 90 casos la profilaxis ha sido completa (gestación, parto y niño), lo que corresponde a un 72,6%, el resto de intervenciones pueden observarse en la figura 6.

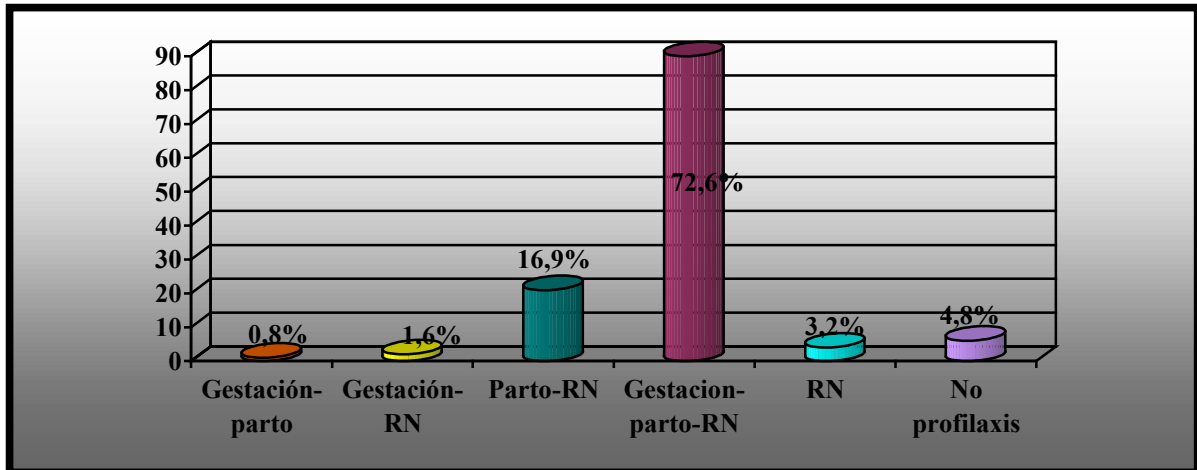


Fig. 6. Uso de los antirretrovirales para la profilaxis de la transmisión vertical

5.1.2 *Resultados perinatales*

5.1.2.1 *Amniorrexis*

El momento de la amniorrexis ha podido ser recogido en 116 casos, siendo en 78, inferior a 4 horas (67,2%), tal y como se observa en la figura 7

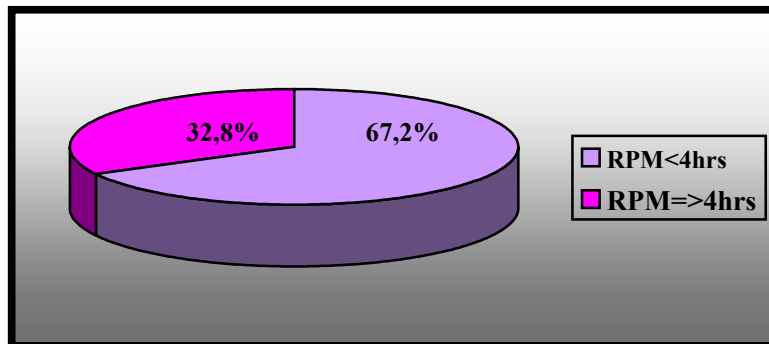


Figura 7. Amniorrexis

5.1.2.2 Vía de finalización de la gestación

La vía de finalización de la gestación ha sido en 55 casos mediante un parto vaginal eutócico, 11 mediante parto vaginal instrumentado, en 44 se realizó una cesárea electiva, y en 12 casos una cesárea en curso de parto (Fig. 8).

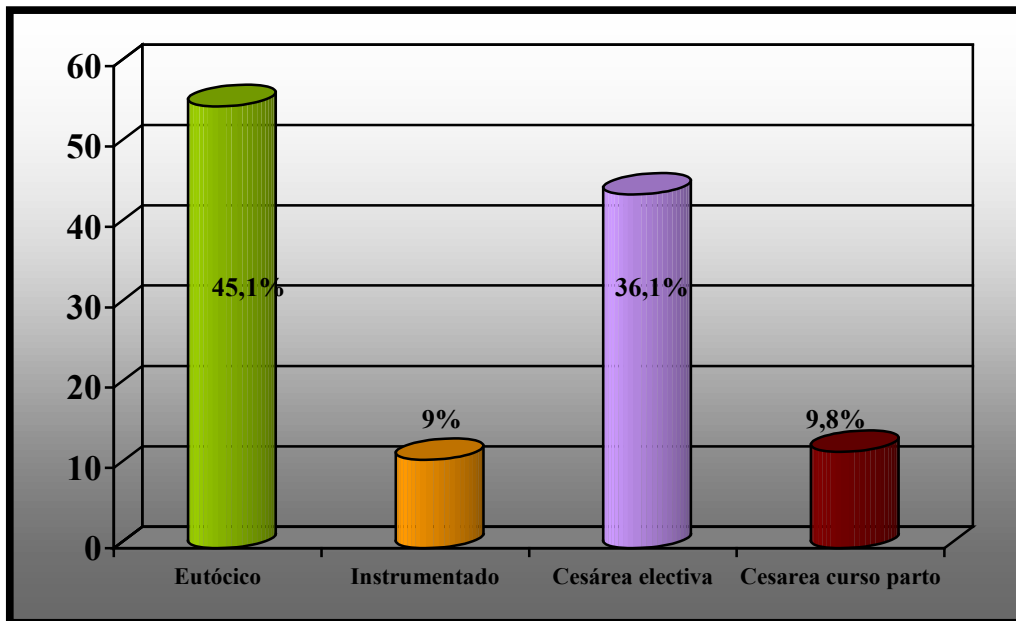


Figura 8. Vía de finalización de la gestación.

5.1.3 Resultados neonatales

5.1.3.1 Edad gestacional y peso

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de $37,9 \pm 1,9$ semanas, con 24 casos de recién nacidos prematuros (19,5%). El peso medio ha sido de $2825,85 \pm 546,73$ gramos.

5.1.3.2 Sexo

En cuanto a la distribución por sexos puede observarse, que hay un ligero predominio de las niñas, 64 (52%) frente a 60 niños (48%).

5.1.3.3 Tipo de lactancia

En cuanto al tipo de lactancia, 120 niños recibieron lactancia artificial (96,8%) y 4 materna (3,2%).

5.1.3.4 Profilaxis de la transmisión vertical

En 106 casos ha habido datos suficientes para poder analizar cómo se ha llevado a cabo la profilaxis, siendo correcta en, aproximadamente, la mitad de los casos (Fig. 9)

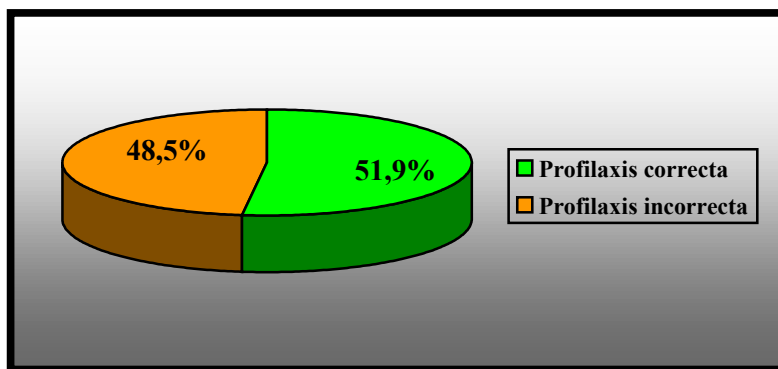


Figura 9. Profilaxis de la transmisión vertical

5.1.3.5 Porcentaje de infectados

Han resultado infectados 8 niños, lo que corresponde a un 6,45%.

5.2 Resultados del grupo de recién nacidos no infectados

Del total de los 124 niños incluidos, 116 han resultados serorrevertidos.

Las gestantes identificadas fueron 109 (93,9%).

5.2.1 Resultados gestacionales

5.2.1.1 Edad materna

La edad media se ha podido recoger en 112 madres siendo de 30 ± 5 años.

5.2.1.2 País de origen

Hay datos sobre el país de origen en 112 madres. Por orden de frecuencia, 94 procedían de España (83,9%), 4 de Marruecos (3,6%), seguidos de Uruguay y Polonia, con 2 mujeres precedentes de cada uno de ellos (1,8%), y el resto se distribuye de manera más dispersa.

5.2.1.3 Vía de contagio

Prácticamente la mitad de las madres se contagió por vía heterosexual (57/115), o por adicción a drogas por vía parenteral (57/115), con un único caso de transmisión vertical (Fig.10).

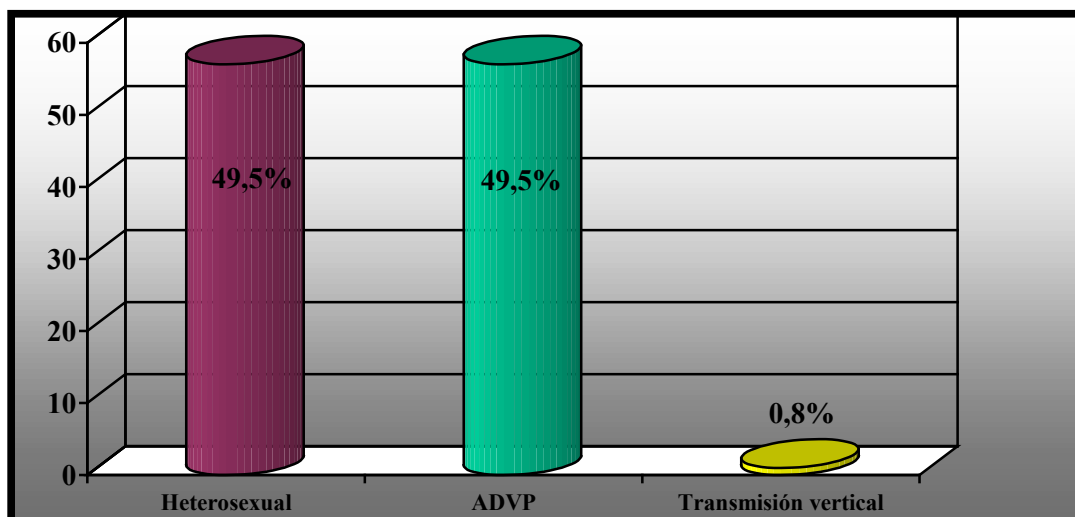


Figura 10. Vía contagio materno en el grupo de RN no infectados.

5.2.1.4 Estado inmunitario

Las cifras medias globales de CD4, datos obtenidos en 106 gestantes, han sido de $576,3 \pm 377,3$ células /mm³. 93 mujeres tenían niveles superiores o iguales a 200 células /mm³ (87,7%). (Fig.11).

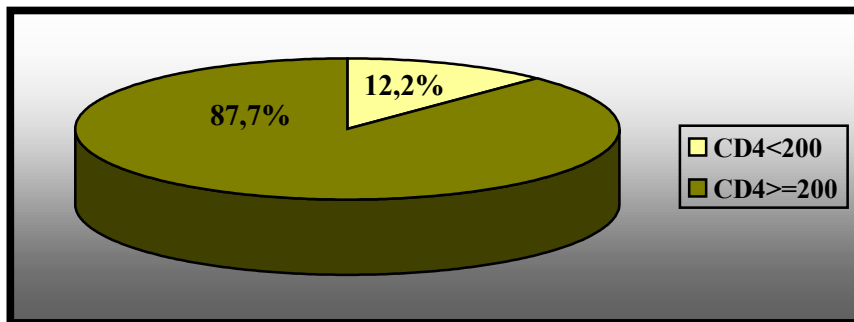


Figura 11. Estado inmunitario en las gestantes del grupo no infectado

5.2.1.5 Carga viral

La carga viral global, estudiada en 101 gestantes, mostró una mediana de 0 copias/ml (rango 0-1550), con cifras de igual o menos de 1000 copias /ml en 74 mujeres (73,26%) (Fig. 12).

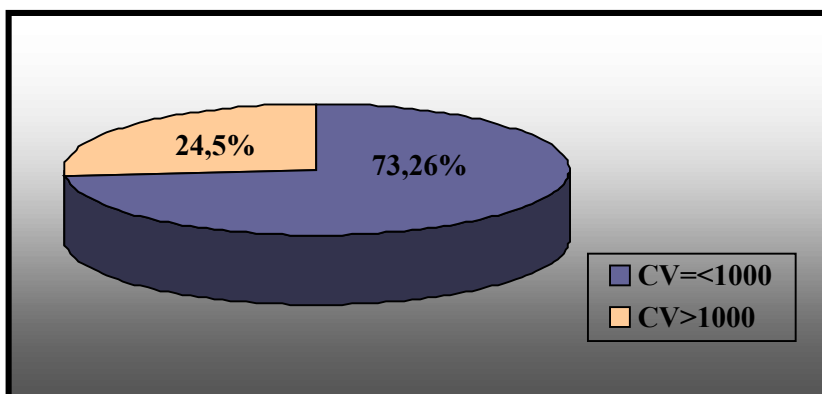


Figura 12. Carga viral en las gestantes del grupo de R.N. no infectados.

5.2.1.6 Tratamiento antirretroviral materno

Algo más de la mitad de las madres recibió tratamiento durante la gestación con TARGA (59/115) y 29 de ellas no recibió ningún tipo de tratamiento (Fig. 13).

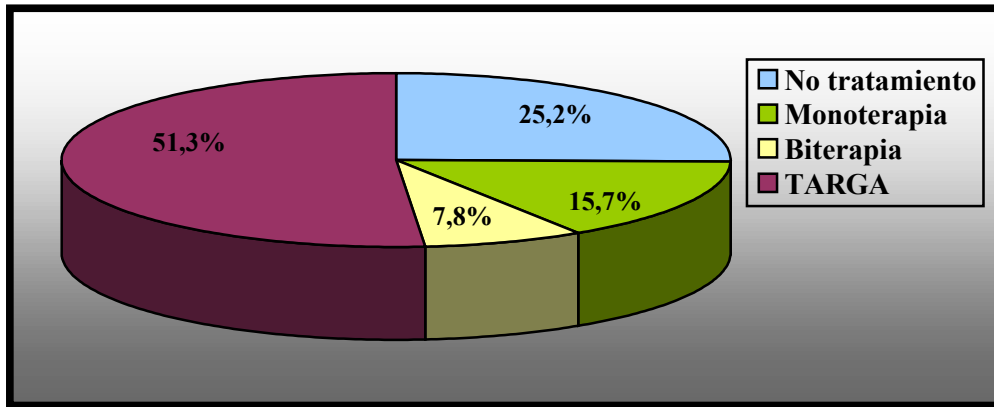


Figura 13. Tratamiento antirretroviral en las gestantes del grupo de R.N. no infectados.

5.2.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

En cuanto a los antirretrovirales utilizados en la profilaxis de la transmisión vertical, en 85 casos la profilaxis se hizo completa (gestación, parto y recién nacido) lo que representa un 73,3%, el resto puede verse en la figura 14.

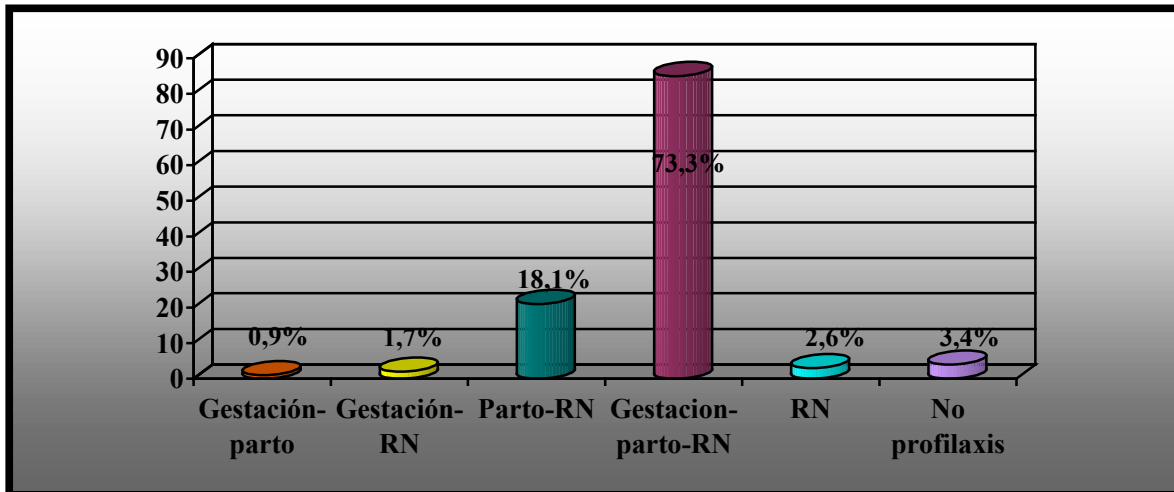


Figura 14. Uso de los antirretrovirales para la profilaxis de la transmisión vertical en el grupo de R.N. no infectados.

5.2.2 *Resultados perinatales*

5.2.2.1 Amniorrexis

El tiempo de amniorrexis fue menor a 4 horas en 74 casos (68,5%) y superior o igual a 4 horas en 34 casos (31,5%) (Fig. 15)

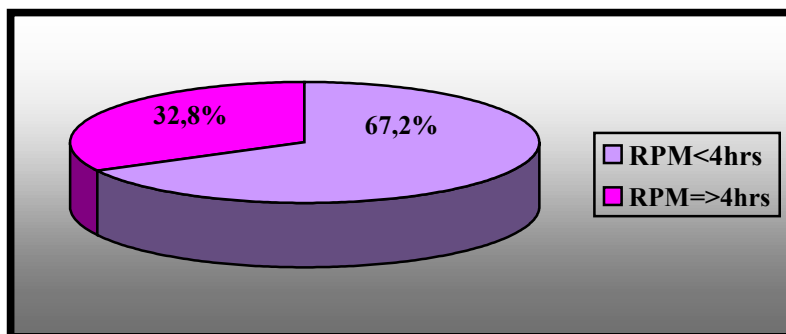


Figura 15. Amniorrexis en el grupo no infectado

5.2.2.2 Finalización de la gestación

La finalización de la gestación fue en 50 casos un parto vaginal eutócico (43,85%) y en 43 por cesárea electiva (37,71%). El resto se representan tal y como se pueden observar en la figura 16.

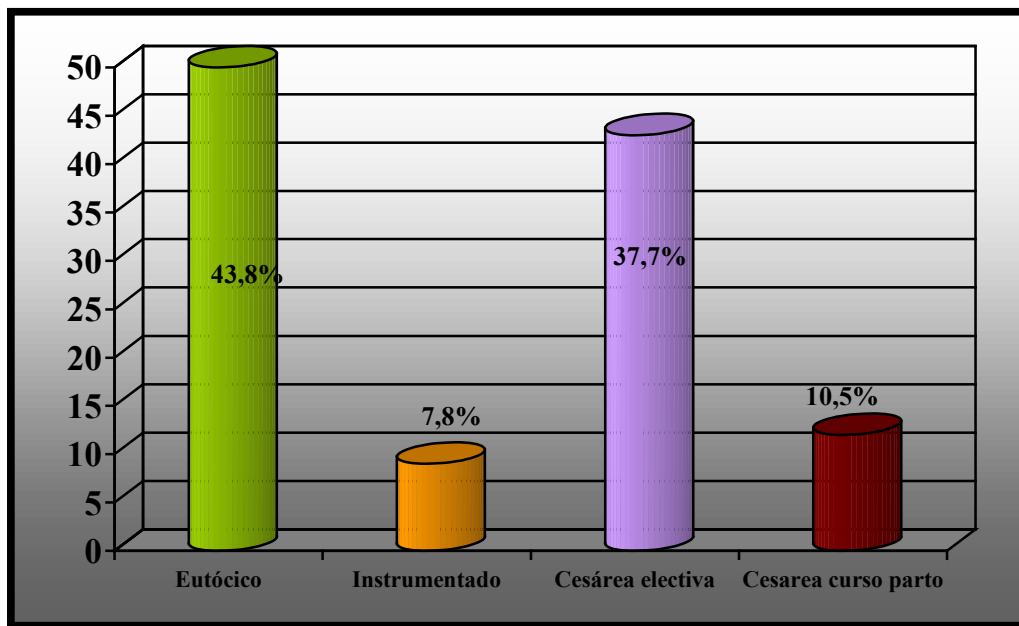


Figura 16. Vía de finalización de la gestación en el grupo no infectado.

5.2.3 Resultados neonatales

5.2.3.1 Edad gestacional y peso

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de $37,9 \pm 1,8$ semanas, con 23 casos de prematuros (20%). El peso medio fue de $2827,26 \pm 645,37$ gramos.

5.2.3.2 Tipo de lactancia

En 114 casos se alimentó al recién nacido con lactancia artificial (98,2%), y 2 niños recibieron lactancia materna (1,72%).

5.2.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical

En 100 casos se han podido obtener todos los datos suficientes para poder establecer cómo ha sido la profilaxis, siendo correcta en 53 casos (53%) (Fig. 17).

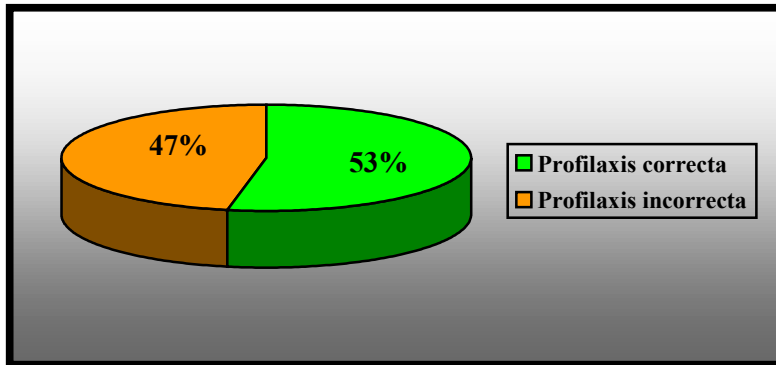


Figura 17. Profilaxis de la transmisión vertical en los RN no infectados

5.3 Resultados del grupo de niños infectados

Del total de los 124 niños estudiados, se han infectado 8.

En este grupo hubo 3 gestantes que no estaban identificadas en el momento del parto como infectadas por VIH, lo que supone un 37,5%.

El año en el que hubo más niños infectados fue en 1997 (Fig.18).

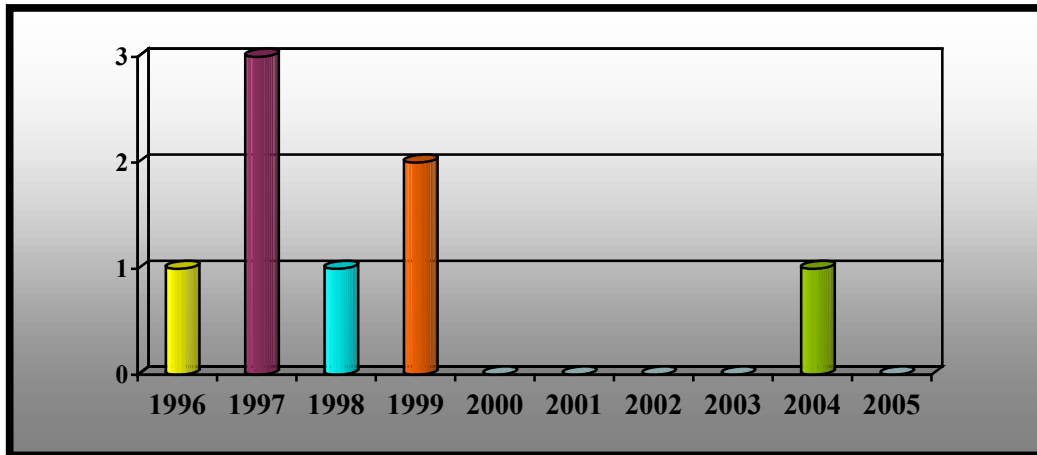


Figura 18. Distribución por número de infectados y año.

5.3.1 Resultados gestacionales

5.3.1.1 Edad materna

La edad media materna ha sido de 25 ± 7 años.

5.3.1.2 País de origen

En cuanto al país de origen, 7 madres eran españolas y una provenía de Polonia.

5.3.1.3 Vía de contagio

La mitad de las madres contrajo la infección a través de relaciones heterosexuales y la otra mitad vía ADVP.

5.3.1.4 Estado inmunitario

Globalmente la cifra media de CD4, en las 7 madres en las que se obtuvo dicho dato, fue de 316 ± 196 , 5 de madres tenían cifras superiores o iguales a 200 CD4/mm^3 (71,4%) (Fig. 19).

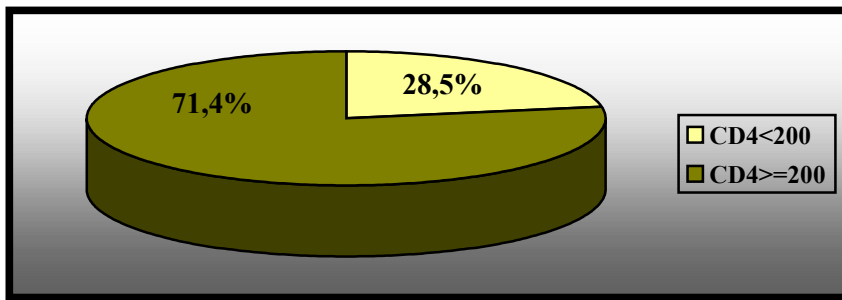


Figura 19. Estado inmunitario en las gestantes del grupo de RN infectados.

5.3.1.5 Carga viral

En 6 madres se pudo recoger datos sobre la carga viral media, con una mediana de 4611 copias/ml (rango 0-100750), siendo superior a 1000 copias/ml en el 50% de las madres (3/6) (Fig. 20).

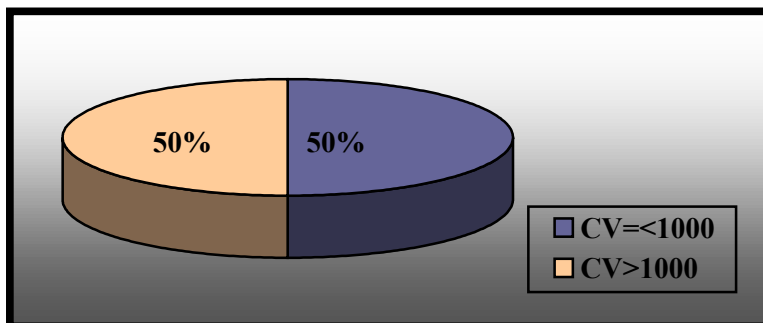


Figura 20. Carga viral en las gestantes del grupo de RN infectados

5.3.1.6 Tratamiento antirretroviral materno

El tipo de tratamiento antirretroviral que siguieron estas madres durante la gestación está representado en la figura 21, destacando que 3 de ellas no siguieron ningún tipo de tratamiento, lo que supone el 37,5% de los casos.

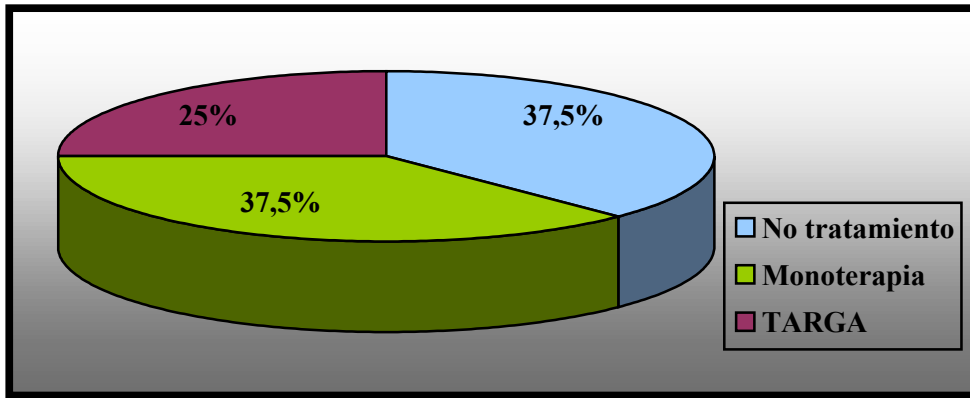


Figura 21. Tratamiento antirretroviral en las gestantes del grupo de los RN infectados.

5.3.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

En cuanto al uso de los antirretrovirales como profilaxis de la transmisión vertical, en 2 casos no se utilizaron en ningún momento (25%), y en 5 se utilizaron en los tres escenarios: gestación, parto y recién nacido (62,5%) (Fig. 22).

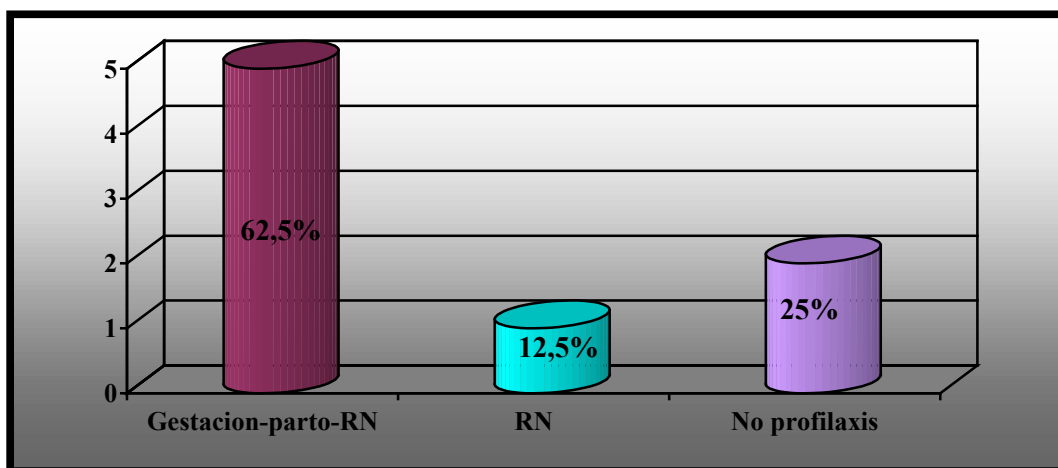


Figura 22. Uso de los antirretrovirales para la profilaxis de la transmisión vertical en el grupo de RN infectados.

5.3.2 Resultados perinatales

5.3.2.1 Amniorrexis

La amniorrexis fue igual o superior a 4 horas en la mitad de los casos (Fig.23).

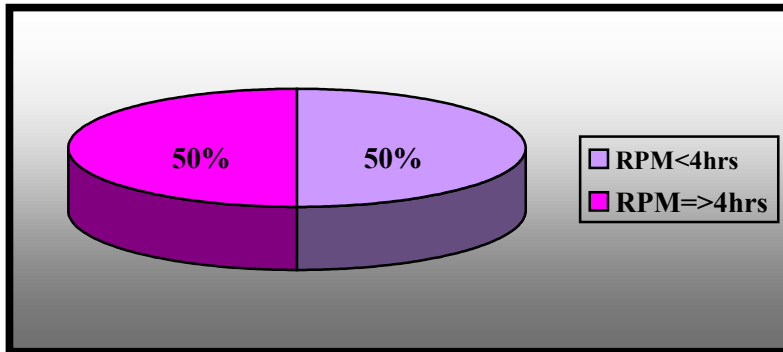


Figura 23. Amniorrexis en el grupo de RN infectados

5.3.2.2 Vía de finalización de la gestación

La vía de finalización de la gestación fue en 5 casos un vaginal eutócico (62,5%), vaginal instrumentado en 2 casos, y por cesárea electiva en un caso, tal y como queda ilustrado en la figura 24.

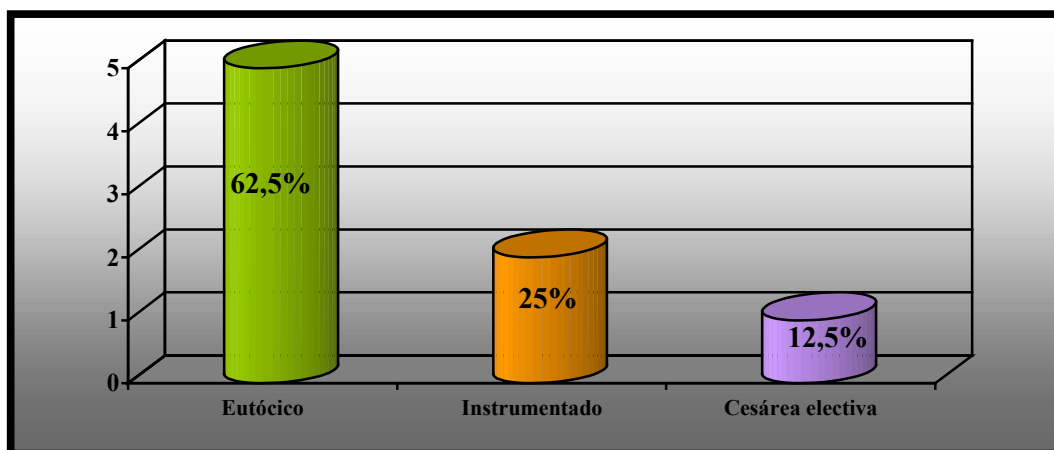


Figura 24. Vía de finalización de la gestación en el grupo de los RN infectados

5.3.3. Resultados neonatales

5.3.3.1 Edad gestacional y peso

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de $37,7 \pm 2,5$ semanas, con un prematuro (12,5%). El peso medio al nacimiento fue de $2805,63 \pm 645,37$ gramos

5.3.3.2 Sexo

La distribución por sexos fue 5 niñas (62,5%) y 3 niños (37,5%).

5.3.3.3 Tipo de lactancia

Dos de los recién nacidos recibieron lactancia materna (25%) y en los otros 6 se utilizó lactancia artificial (75%).

5.3.3.4 Profilaxis de la transmisión vertical

Se obtuvieron datos suficientes para analizar si la profilaxis fue correcta o no en 6 casos, siendo incorrecta en 4 (66,7%) (Fig. 25)

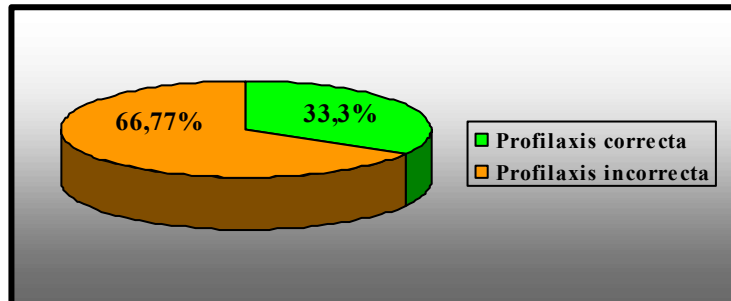


Figura 25. Profilaxis de la transmisión vertical en los RN infectados

5.4. Resultados del grupo de recién nacidos procedentes de gestaciones no identificadas

Este grupo está formado por 10 niños cuyas madres no estaban identificadas como VIH positivas en el momento del parto.

5.4.1 Resultados gestacionales

5.4.1.1 Edad materna

La edad media de las madres fue de 30 ± 6 años.

5.4.1.2 País de origen

El país de origen de 8 gestantes fue España (80%), una Marruecos (10%), y otra Polonia (10%).

5.4.1.3 Vía de contagio

La infección por VIH fue adquirida vía heterosexual en 6 madres (60%) y en 4 por ADVP (40%) (Fig. 26).

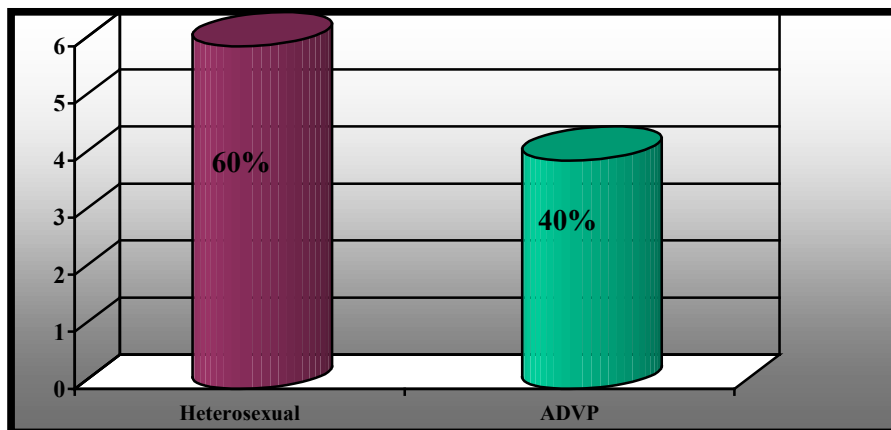


Figura 26. Vía de contagio materno en el grupo de gestaciones no identificadas

5.4.1.4 Estado inmunitario

La cifra media de CD4, dato obtenido en 7 gestantes, fue de 366 ± 146 células / mm^3 , 5 de ellas tenían niveles iguales o superiores a $200 \text{ CD4}/\text{mm}^3$ (71,4%) (Fig. 27).

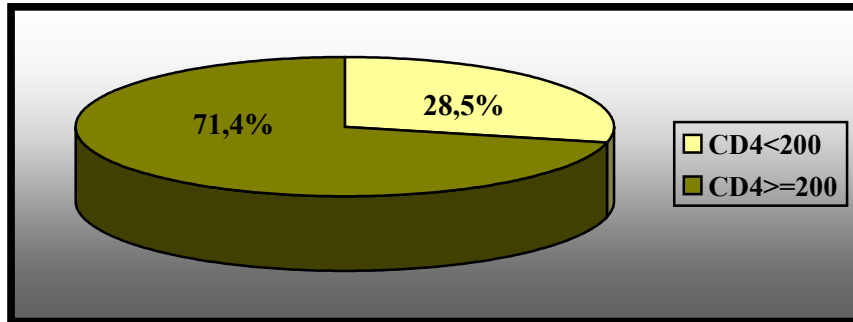


Figura 27. Estado inmunitario en las gestantes del grupo no identificado.

5.4.1.5 Carga viral

La carga viral fue conocida en 6 gestantes, con una mediana de 5500 copias/ml (rango 0-32500), la mitad de ellas tenían menos de 1000 copias/ml (Fig. 28).

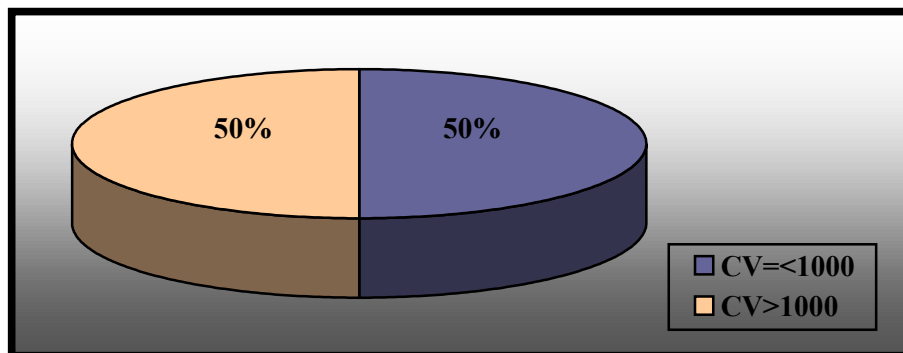


Figura 28. Carga viral en las gestantes del grupo no identificado

5.4.1.6 Tratamiento antirretroviral

Ninguna de ellas siguió ningún tipo de tratamiento antirretroviral durante la gestación dado que no fueron identificadas.

5.4.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

No se ha seguido ningún tipo de profilaxis con antirretrovirales en 6 casos (60%), y en 4 sólo se administraron al recién nacido (40%) (Fig. 29).

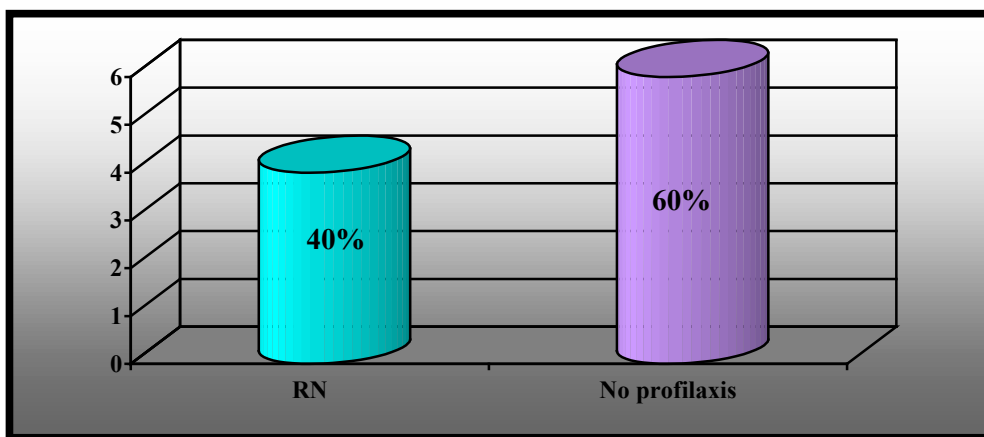


Figura 29. Profilaxis antirretroviral en el grupo no identificado

5.4.2 Resultados perinatales

5.4.2.1 Amniorrexis

El tiempo de amniorrexis fue superior o igual a 4 horas en 3 gestantes (30%), e inferior a 4 horas en (70%) (Fig. 30).

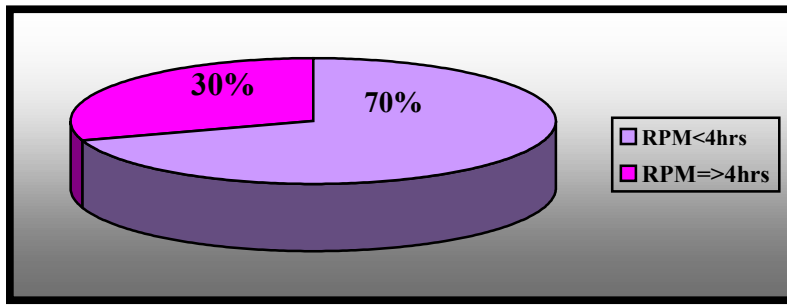


Figura 30. Amniorrexis en el grupo no identificado

5.4.2.2 Vía de finalización de la gestación

La vía de finalización del parto fue en la mayoría de las situaciones, 6 casos, por parto vaginal eutócico (60%), el resto se distribuye según la figura 31.

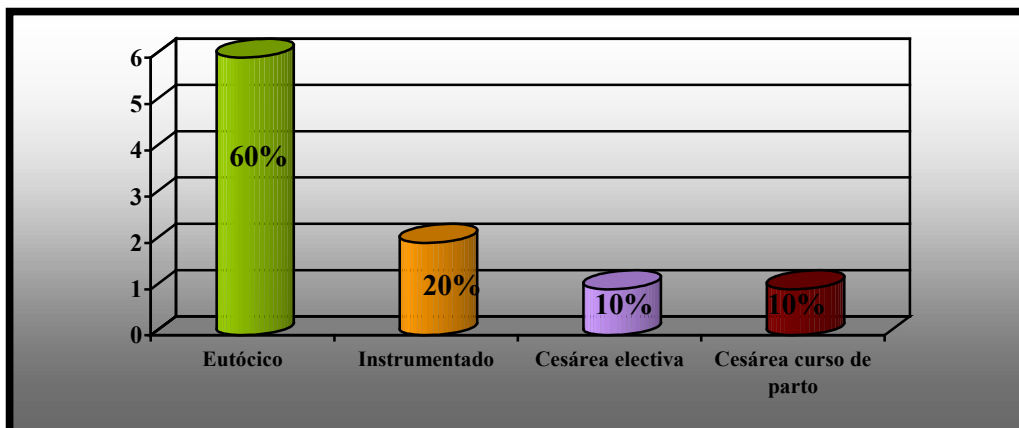


Figura 31. Vía de finalización de la gestación en el grupo no identificado.

5.4.3 Resultados neonatales

5.4.3.1 Edad gestacional y peso

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de $38,3 \pm 2,3$ semanas, con dos casos de prematuros (20%). El peso medio al nacimiento fue de $2950,50 \pm 700,68$ gramos.

5.4.3.2 Tipo de lactancia

Recibieron lactancia materna 3 de los 10 recién nacidos (30%).

5.4.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical

En ninguno de los casos se siguió una profilaxis correcta dado que las gestantes no fueron identificadas.

5.4.3.4 Porcentaje de infectados

En este grupo, se infectaron 3 niños, lo que corresponde a un 30%.

5.5 Resultados en el grupo de recién nacidos procedentes de gestantes identificadas

Las gestantes que llegaron al momento del parto conociéndose su infección por VIH fueron 114.

5.5.1 Resultados gestacionales

5.5.1.1 Edad materna

La edad media de las madres fue de $30,2 \pm 6,1$ años.

5.5.1.2 País de origen

En 110 madres se conocía su país de origen. por orden de frecuencia, 93 precedían de España (93%), 3 de Marruecos (2,7%), y 2 de República Dominicana (1,8%), el resto se distribuye de manera más dispersa.

5.5.1.3 Vía de contagio

En cuanto a la vía de contagio materno de la infección por VIH, casi la mitad de ellas la adquirieron ADVP y la otra mitad por relaciones heterosexuales (Fig. 32).

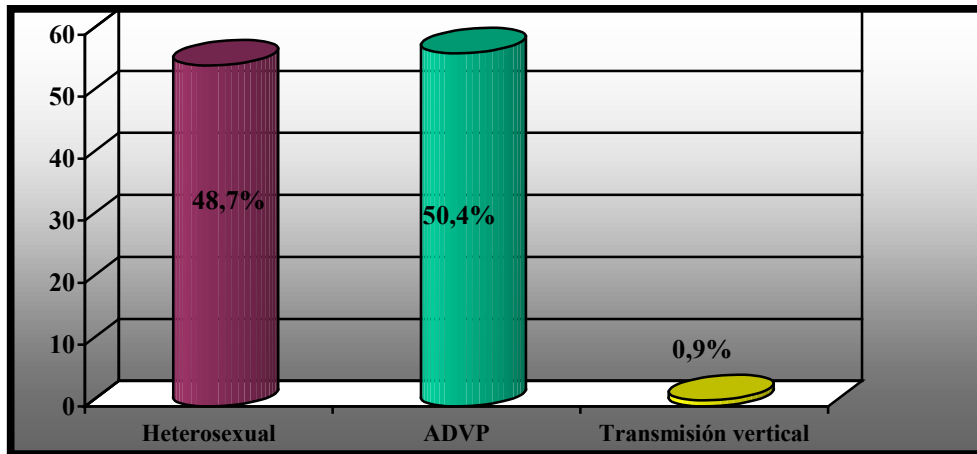


Figura 32. Vía de contagio materno en el grupo identificado.

5.5.1.4 Estado inmunitario

Las cifras medias de CD4, recogidas en 106 gestantes, han sido de $572,99 \pm 380,73$ células/mm³, 92 de ellas tenían cifras iguales o superiores a 200 células/mm³ (86,8%) (Fig. 33).

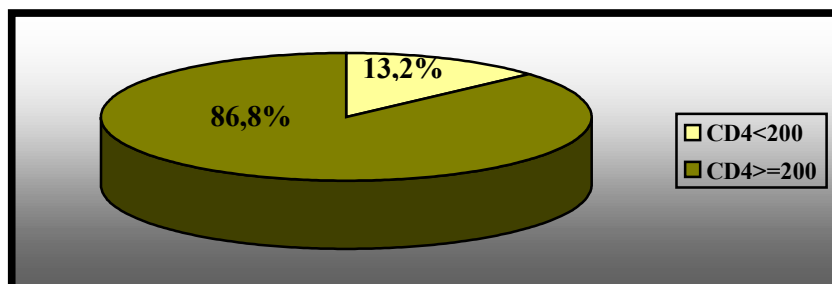


Figura 33. Estado inmunitario en las gestantes del grupo identificado.

5.5.1.5 Carga viral

En 101 mujeres se obtuvieron datos sobre su carga viral, con una mediana de 0 copias/ml (rango 0-1550), 74 gestantes tenían niveles iguales o inferiores a 1000 copias/ml (73,3%) (Fig. 34).

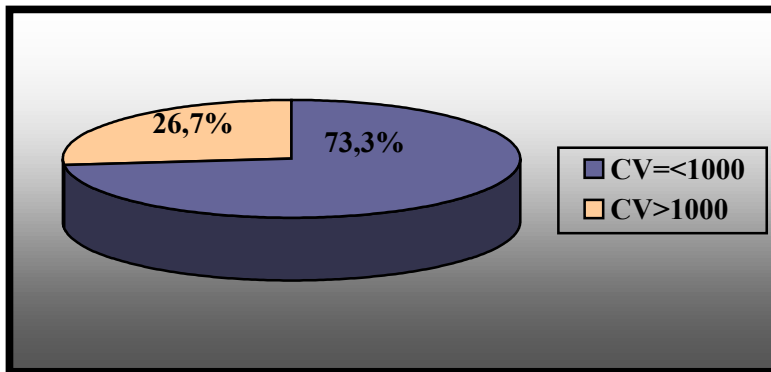


Figura 34. Carga viral de las gestantes del grupo identificado.

5.5.1.6 Tratamiento antirretroviral

Se obtuvieron datos en 99 gestantes sobre el tratamiento antirretroviral que siguieron durante la gestación, expresados en la figura 35.

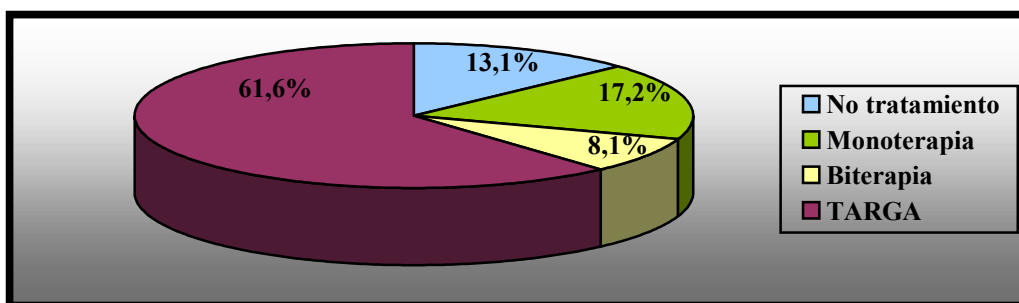


Figura 35. Tratamiento antirretroviral en las gestantes identificadas.

5.5.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

La utilización de antirretrovirales para la profilaxis de la transmisión vertical del VIH ha sido completa (gestación, parto y recién nacido) en 90 casos (78,9%), la distribución del resto de intervenciones puede verse en la figura 36.

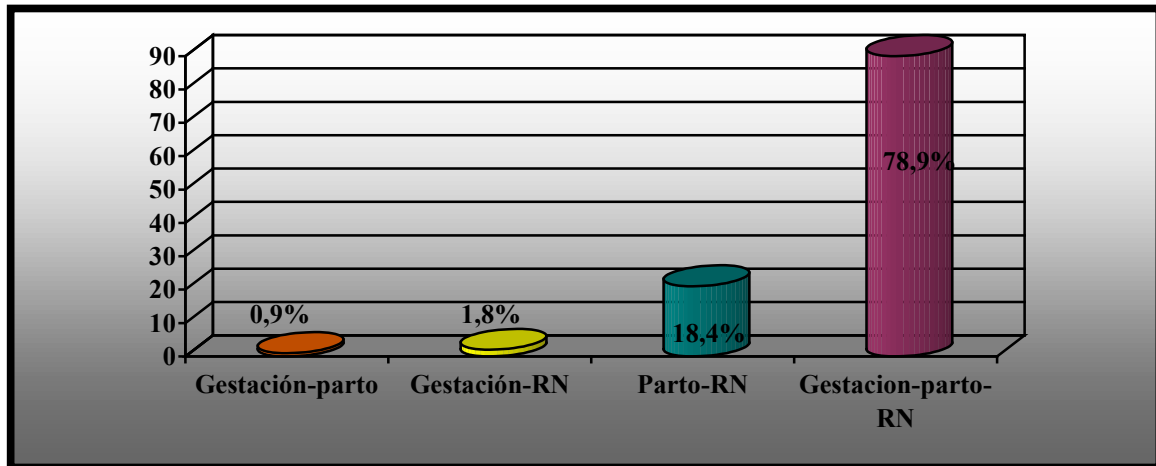


Figura 36. Antirretrovirales en la profilaxis en el grupo identificado.

5.5.2 Resultados perinatales

5.5.2.1 Amniorrexis

La amniorrexis ha sido inferior a 4 horas en 79 casos (69,3%) (Fig. 37).

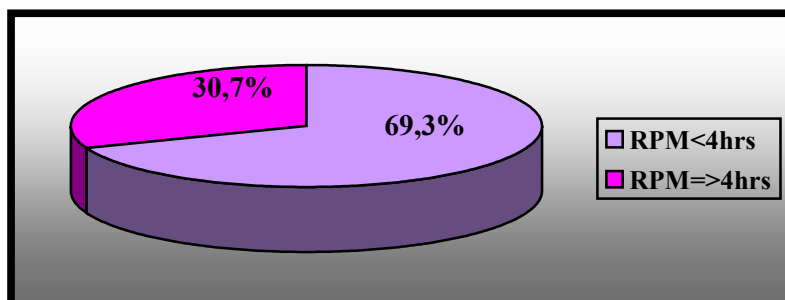


Figura 37. Amniorrexis en el grupo identificado.

5.5.2.2 Vía de finalización de la gestación

La vía de finalización del parto ha sido en 49 casos vaginal eutócico (43,8%), y en 43 casos por cesárea electiva (38,4%), el resto puede verse en la figura 38.

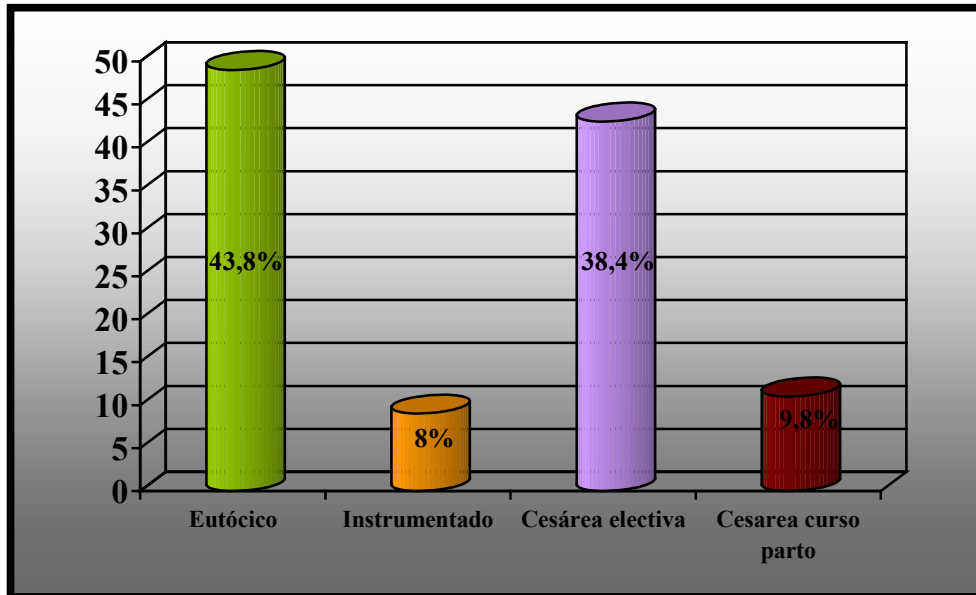


Figura 38. Vía de finalización de la gestación en el grupo identificado.

5.5.3 Resultados neonatales

5.5.3.1 Edad gestacional y peso

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de $37,9 \pm 1,8$ semanas, 22 de ellos fueron prematuros (19,5%). El peso medio al nacimiento fue de $2814,82 \pm 533,52$ gramos

5.5.3.2 Tipo de lactancia

Todos menos un caso siguieron lactancia artificial (99,1%).

5.5.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical

En 100 casos se obtuvieron todos los datos suficientes para poder establecer si la profilaxis fue correcta o no, considerándose como correcta en 55 casos, lo que supone un 55% (Fig. 39).

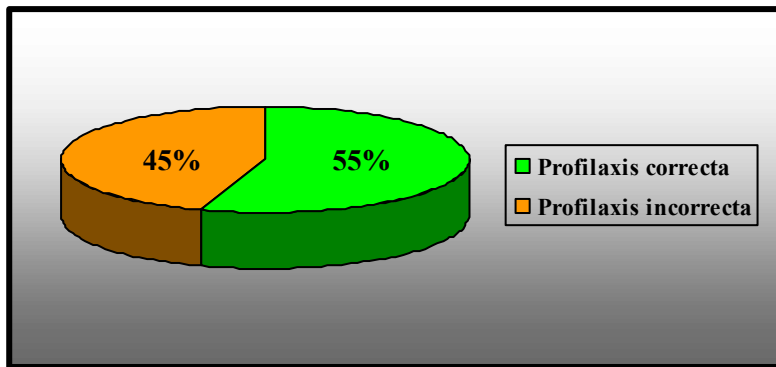


Figura 39. Profilaxis de la transmisión vertical en el grupo identificado.

5.5.3.4 Tasa de transmisión vertical

De los 8 niños infectados, 5 pertenecían a este grupo, lo que supone una tasa de transmisión vertical del 4,4%.

5.6 Resultados en el grupo de gestaciones identificadas con profilaxis incorrecta

Del total de gestaciones identificadas, en 45 no se siguió una profilaxis correcta (39,4%).

5.6.1 Resultados gestacionales

5.6.1.1 Edad materna

La edad media de las madres fue de 29 ± 5 años.

5.6.1.2 País de origen

El país de origen fue España en 37 mujeres (82,2%), seguido de Marruecos con 2 mujeres (4,4%), y el resto de orígenes estaba distribuido de manera muy dispersa.

5.6.1.3 Vía de contagio

La vía de contagio materno ha sido en 23 casos heterosexual (51,1%), 21 casos ADVP (46,7%), y un caso de transmisión vertical (2,2%) (Fig. 40).

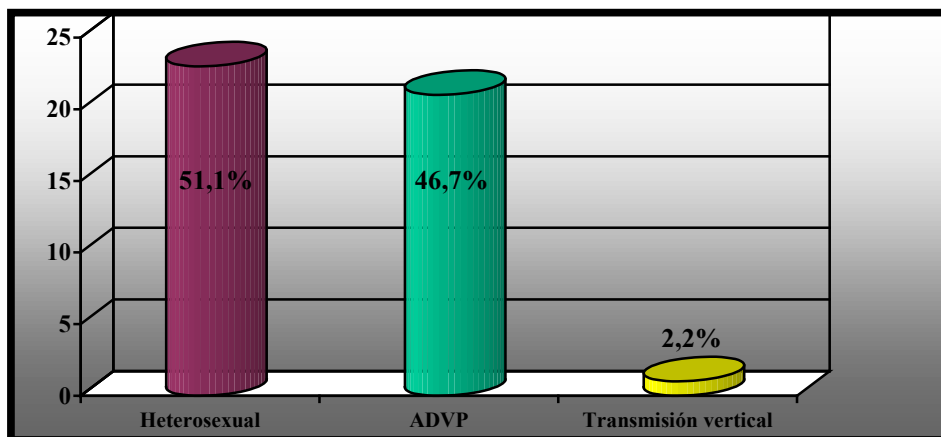


Figura 40. Vía de contagio materno en el grupo de identificados con profilaxis no correcta

5.6.1.4 Estado inmunitario

La cifra media de CD4 fue de 620 ± 381 células/mm³, 43 mujeres tenían cifras superiores o iguales a 200 células/mm³ (95,6%) (Fig. 41).

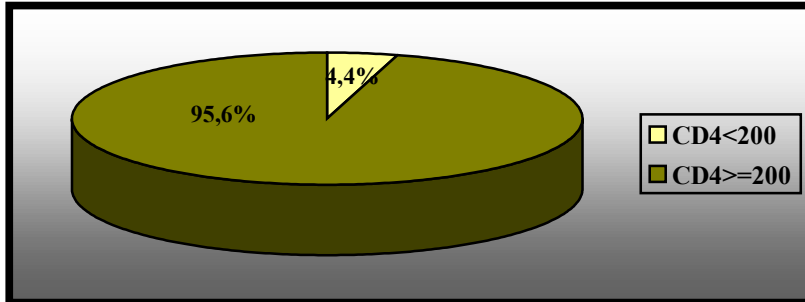


Figura 41. Estado inmunitario de las gestantes del grupo identificado con profilaxis no correcta

5.6.1.5 Carga viral

La carga viral tuvo una mediana de 340 copias/ml (rango 0-9800), 26 gestantes presentaron niveles iguales o inferiores a 1000 copias/ml (57,8%) (Fig. 42)

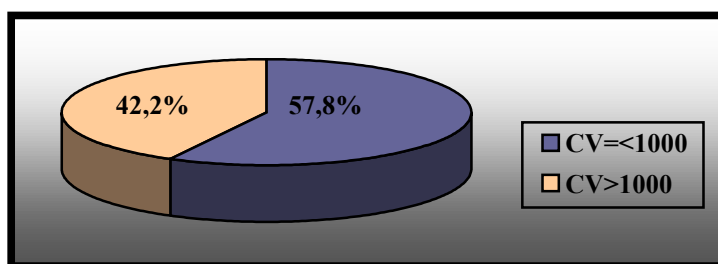


Figura 42. Carga viral de las gestantes del grupo identificado con profilaxis no correcta

5.6.1.6 Tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral seguido por las madres durante la gestación, ha podido ser recogido en 44 mujeres, puede verse expresado en la figura 43.

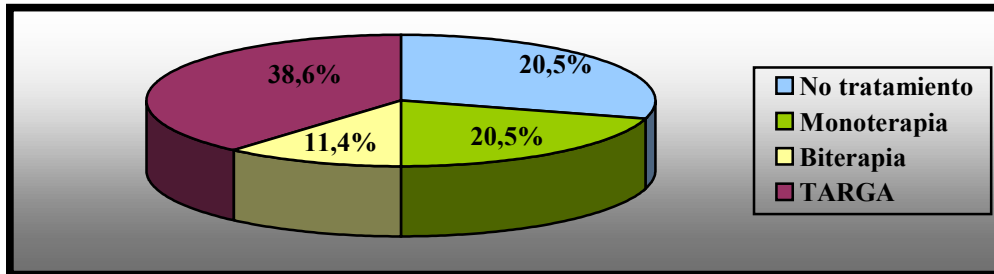


Figura 43. Tratamiento antirretroviral de las gestantes identificadas con profilaxis no correcta

5.6.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

En cuanto al tratamiento antirretroviral administrado como profilaxis de la transmisión vertical, en 30 casos, 66,7%, ha sido completo (gestación, parto y recién nacido), en 13 casos se administraron durante al parto y al recién nacido (28,9%), y en los dos restantes se administró durante la gestación y al recién nacido (4,4%) (Fig. 44).

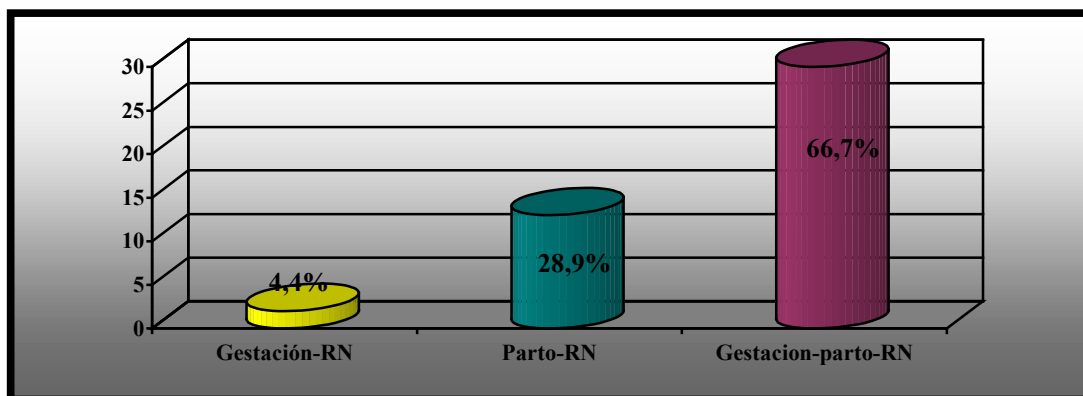


Figura 44. Antirretrovirales en la profilaxis en el grupo identificado con profilaxis incorrecta.

5.6.2 Resultados perinatales

5.6.2.1 Amniorrexis

La amniorrexis ha sido superior o igual a 4 horas en 26 casos (57,8%) (Fig. 45).

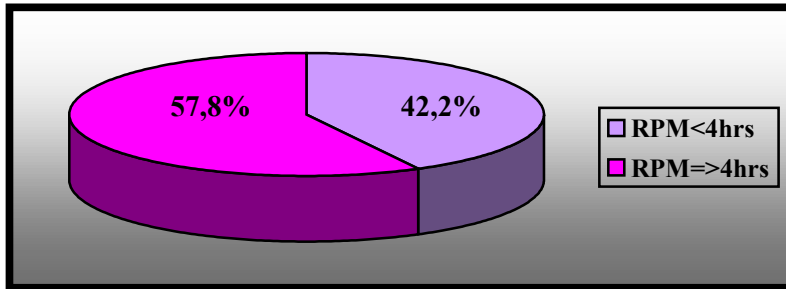


Figura 45. Amniorrexis en el grupo identificado con profilaxis no correcta

5.6.2.2 Finalización de la gestación

En cuanto a la vía de finalización de la gestación, en 24 casos fue mediante un parto vaginal eutócico, lo que supone algo más de la mitad de los casos (53,3%) (Fig. 46).

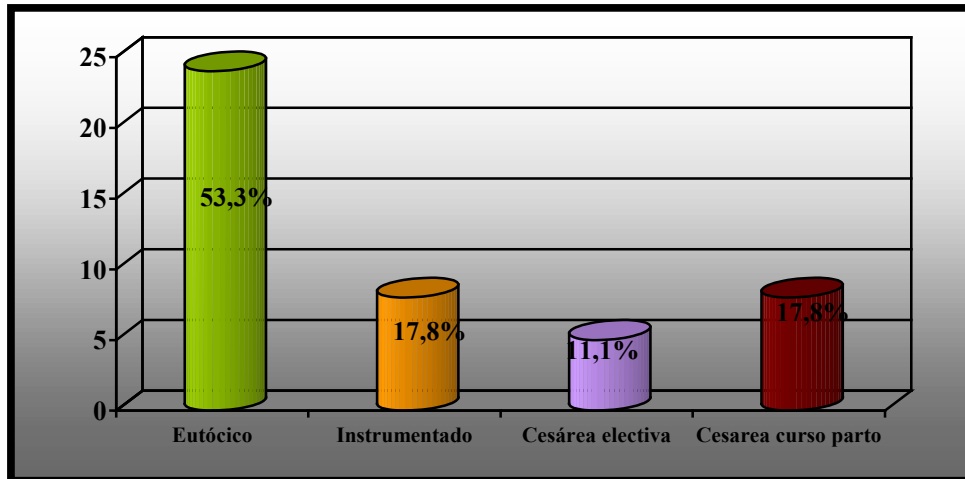


Figura 46. Finalización de la gestación en el grupo identificado con profilaxis no correcta.

5.6.3 Resultados neonatales

5.6.3.1 Edad gestacional y peso

La edad gestacional de los recién nacidos de este grupo fue de $37,9 \pm 2,1$, con 10 prematuros (22,2%). El peso medio al nacimiento fue de $2770,44 \pm 505,53$ gramos.

5.6.3.2 Tipo de lactancia

Ningún niño ha recibido lactancia materna.

5.6.3.3 Tasa de transmisión vertical

Se infectaron 3 niños, lo que supone una tasa de transmisión vertical, en este grupo, del 6,7%.

5.7 Resultados en el grupo de gestaciones identificadas con profilaxis correcta

En el grupo en el que estaba identificada la gestante como VIH positiva, hubo 55 casos en los que la profilaxis fue correcta.

5.7.1 Resultados gestacionales

5.7.1.1 Edad materna

La edad media de las gestantes fue de 32 ± 7 años.

5.7.1.2 País de origen

Por orden de frecuencia, los países de origen de las madres fueron España en 46 casos (86,8%), seguido de República Dominicana en 2 gestantes (3,8%), estando el resto distribuido de forma muy dispersa.

5.7.1.3 Vía de contagio

En cuanto a la vía de contagio materno, 28 gestantes se contagiaron por ADVP (51,9%) y 26 por relaciones heterosexuales (48,1%) (Fig. 47).

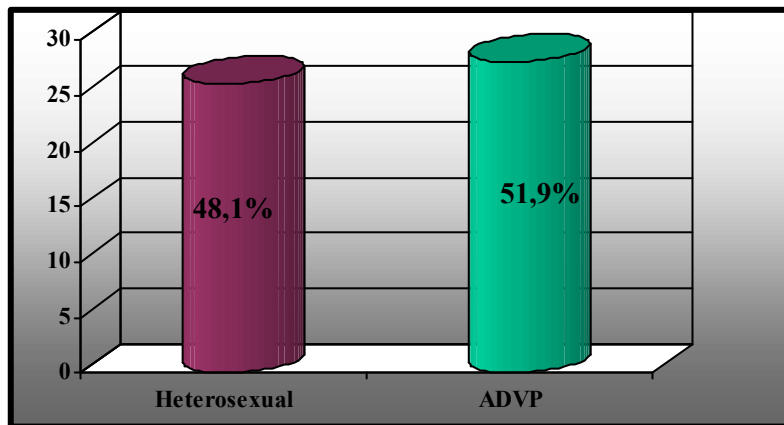


Figura 47. Vía de contagio materno en el grupo identificado con profilaxis correcta.

5.7.1.4 Estado inmunitario

La cifra media de CD4 fue de 517 ± 339 células/mm³, 42 gestantes tenían cifras iguales o superiores a 200 células/mm³ (77,8%) (Fig. 48).

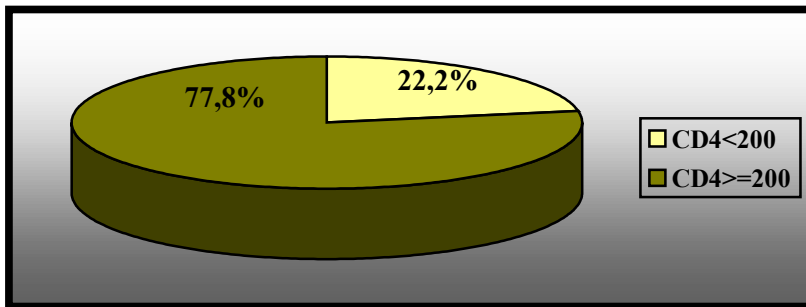


Figura 48. Estado inmunitario materno en el grupo identificado con profilaxis correcta.

5.7.1.5 Carga viral

La carga viral tuvo una mediana de 0 copias/ml (rango 0-153), 47 gestantes tuvieron una carga viral igual o inferior a 1000 copias/ml (87%) (Fig. 49).

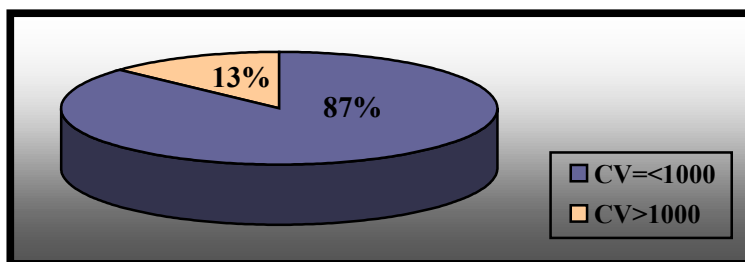


Figura 49. Carga viral en las gestantes del grupo identificado con profilaxis correcta.

5.7.1.6 Tratamiento antirretroviral

En cuanto al tratamiento antirretroviral seguido por la gestante, 44 estuvieron con TARGA (80%) (Fig. 50).

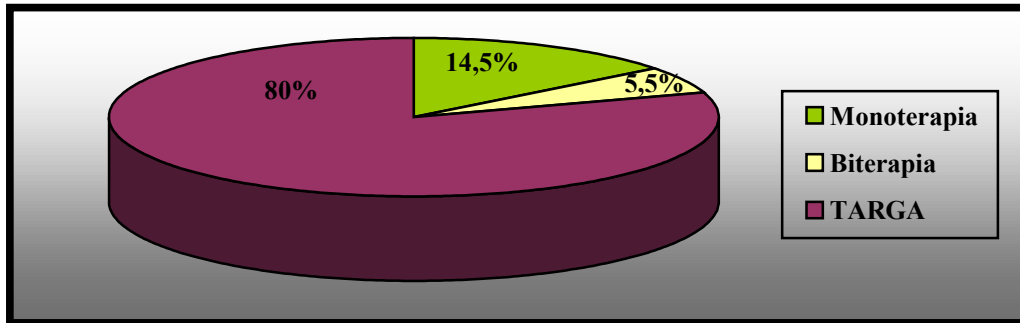


Figura 50. Tratamiento antirretroviral en las gestantes del grupo identificado con profilaxis correcta.

5.7.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

La profilaxis antirretroviral se realizó, en todos los casos, en los tres momentos que intervienen en la transmisión vertical: gestación, parto y recién nacido.

5.7.2 Resultados perinatales

5.7.2.1 Amniorrexis

La amniorrexis, en todos los casos, fue de menos de 4 horas.

5.7.2.2 Vía de finalización de la gestación

La vía más utilizada para finalizar la gestación fue la cesárea electiva, con 38 casos, lo que supone un 69,1%, y en el resto, 17, se realizó un parto vaginal eutócico (30,9%) (Fig. 51).

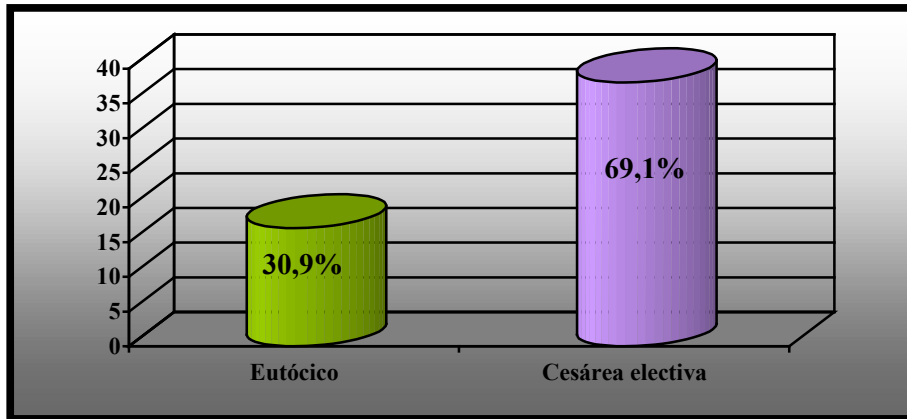


Figura 51. Vía de finalización de la gestación en el grupo identificado con profilaxis correcta.

5.7.3 Resultados neonatales

5.7.3.1 Edad gestacional y peso

En cuanto a la edad gestacional de los recién nacidos, la media fue de $37,9 \pm 1,7$ semanas, con 9 prematuros (16,7%). El peso medio al nacimiento fue de $2861,02 \pm 572,21$ gramos.

5.7.3.2 Tipo de lactancia

En todos los casos se inhibió la lactancia materna.

5.7.3.3 Tasa de transmisión vertical

Se infectaron 2 niños, lo que supone una tasa de transmisión del 3,6%.

5.8 Resultados del grupo anterior a 1999

Entre los años 1996 a 1999, se han recogido 45 casos de gestantes infectadas por VIH, 39 de ellas estaban identificadas como tales (86,7%)

5.8.1 Resultados gestacionales

5.8.1.1 Edad materna

La edad media de las madres fue de 28 ± 5 años.

5.8.1.2 País de origen

Si miramos el país de origen de las gestantes, por orden de frecuencia, 39 provenían de España (92,9 %), y 3 de Marruecos (7,1%), el resto estaban muy dispersos.

5.8.1.3 Vía de contagio

La forma de contagio materno de la infección ha sido en 24 gestantes por su adicción a drogas por vía parenteral (53,3 %), y en 21 a través de relaciones heterosexuales (46,7%) (Fig.52).

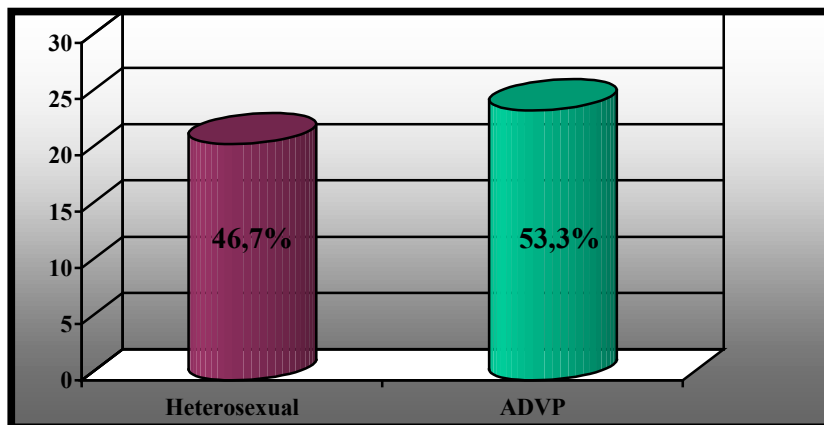


Figura 52. Vía de contagio materno en el grupo anterior a 1999

5.8.1.4 Estado inmunitario

La cifra media de CD4, dato obtenido en 37 gestantes, fue de 631 ± 416 células/mm³, 35 tenían cifra de CD4 superior o igual a 200 células/mm³ (94,6%) (Fig. 53).

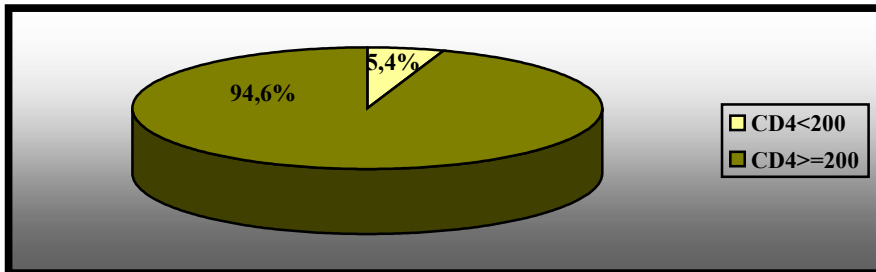


Figura 53. Estado inmunitario de las gestantes del grupo anterior a 1999.

5.8.1.5 Carga viral

La carga viral se ha podido recoger en 31 gestantes, con una mediana de 121 copias/ml (rango 0-3800), 20 tuvieron carga viral inferior o igual a 1000 copias/ml (64,5%) (Fig. 54).

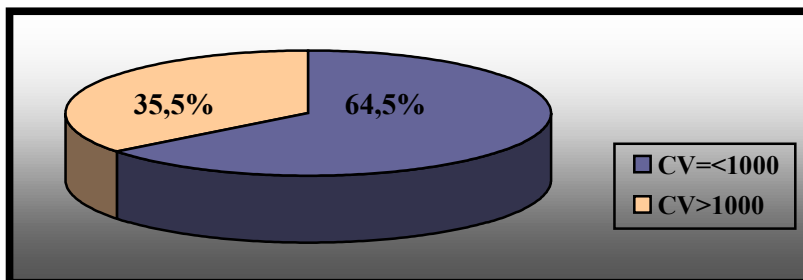


Figura 54. Carga viral de las gestantes del grupo anterior a 1999.

5.8.1.6 Tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral seguido por las madres durante el embarazo está reflejado en la figura 55.

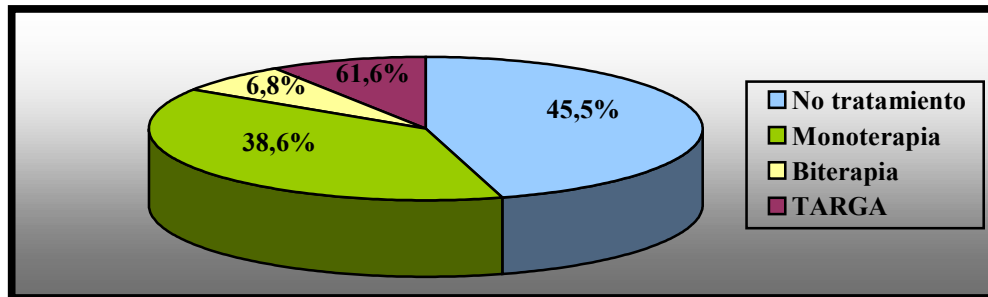


Figura 55. Tratamiento antirretroviral en las gestantes del grupo anterior a 1999

5.8.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

En cuanto a la profilaxis con antirretrovirales, en 5 casos (11,1%), no se administró ningún tratamiento, en 24 casos se administró la profilaxis completa: gestante, parto, y recién nacido (53,3%) (Fig. 56).

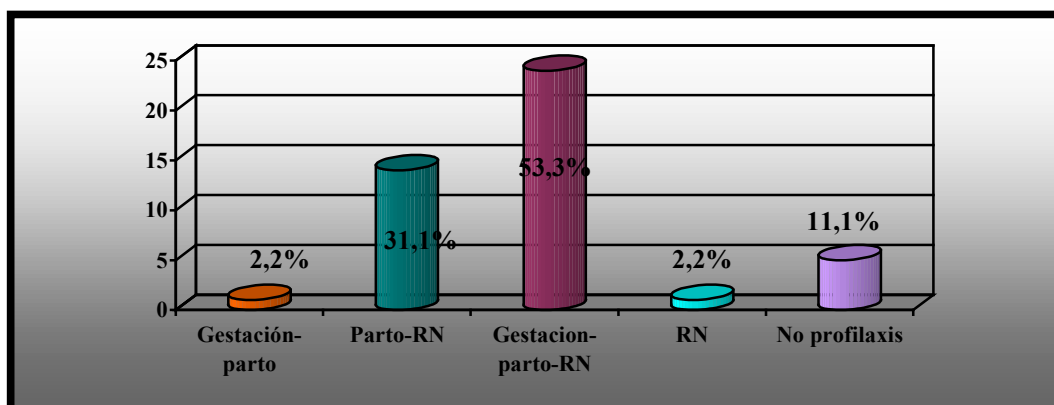


Figura 56. Uso de los antirretrovirales para la profilaxis de la transmisión vertical en el grupo anterior a 1999.

5.8.2 Resultados perinatales

5.8.2.1 Amniorrexis

En 20 casos, la ruptura de bolsa fue igual o superior a 4 horas (44,4%) (Fig. 57).

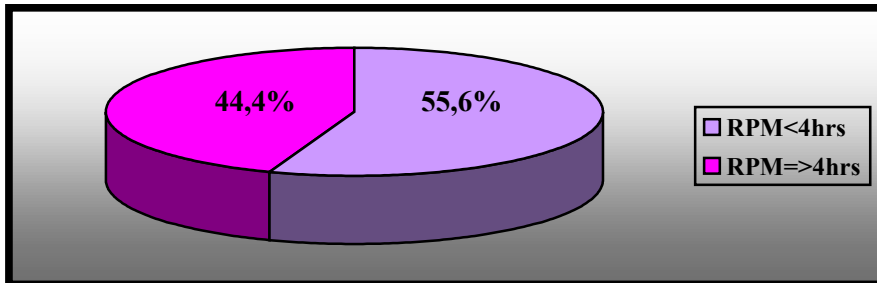


Figura 57. Amniorrexis en el grupo anterior a 1999

5.8.2.2 Vía de finalización de la gestación

La finalización de la gestación fue en 26 un casos, más de la mitad, mediante un parto vaginal eutócico (60,5%), el resto, están reflejados en la figura 58.

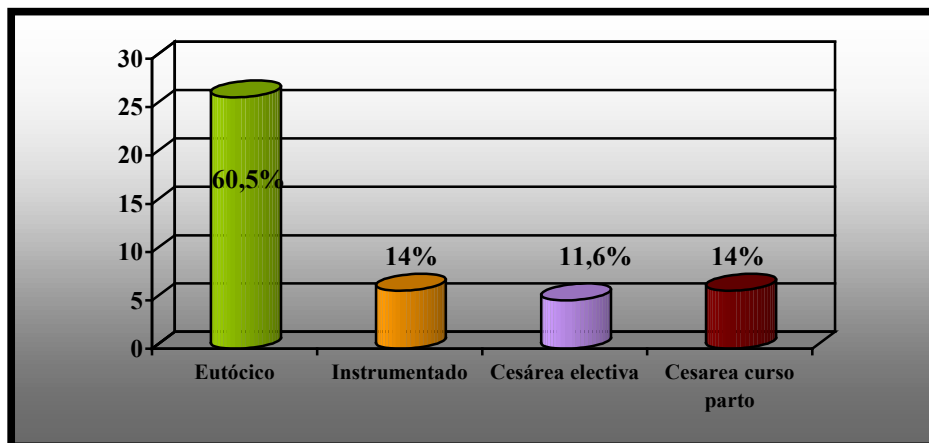


Figura 58. Vía de finalización de la gestación en el grupo anterior a 1999.

5.8.3 Resultados neonatales

5.8.3.1 Edad gestacional y peso

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de $38,3 \pm 2,1$, con 8 prematuros (17,8%).

El peso medio al nacimiento fue de $2849,67 \pm 522,30$ gramos.

5.8.3.2 Tipo de lactancia

Se alimentaron con lactancia materna 3 niños (6,7%).

5.8.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical

En 30 casos se obtuvieron todos los datos suficientes para poder establecer si la profilaxis fue correcta o no, considerándose como no correcta en 22 casos (73,3%) (Fig. 59).

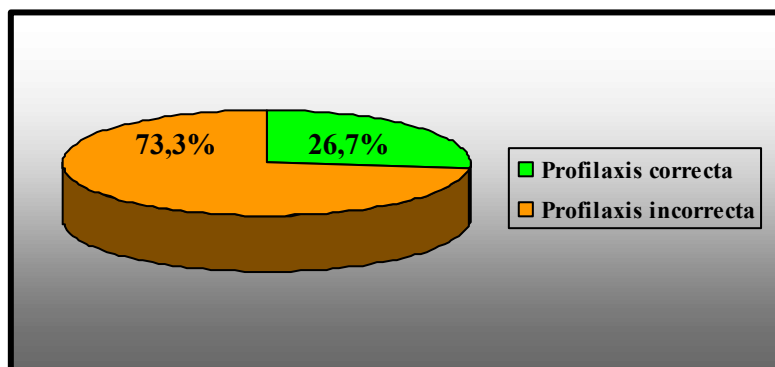


Figura 59. Profilaxis de la transmisión vertical en el grupo anterior a 1999

5.8.3.4 Porcentaje de infectados

En este periodo de tiempo se infectaron 5 niños, lo que corresponde al 11,1%.

5.9 Resultados del grupo posterior a 1999

De enero de 1999 a diciembre de 2005 se han recogido 79 casos de gestantes infectadas por VIH, de las cuales 75 estaban identificadas como tales (94,9%).

5.9.1 Resultados gestacionales

5.9.1.1 Edad materna

La edad media de estas embarazadas fue de 32 ± 6 años.

5.9.1.2 País de origen

El país de origen de 62 de estas gestantes fue España (79,5%), seguido, como más frecuentes, de Uruguay, República Dominicana, y Polonia con 2 gestantes precedentes de cada uno de ellos (2,6%).

5.9.1.3 Vía de contagio

La vía de contagio materno de la infección está expresada en la figura 60.

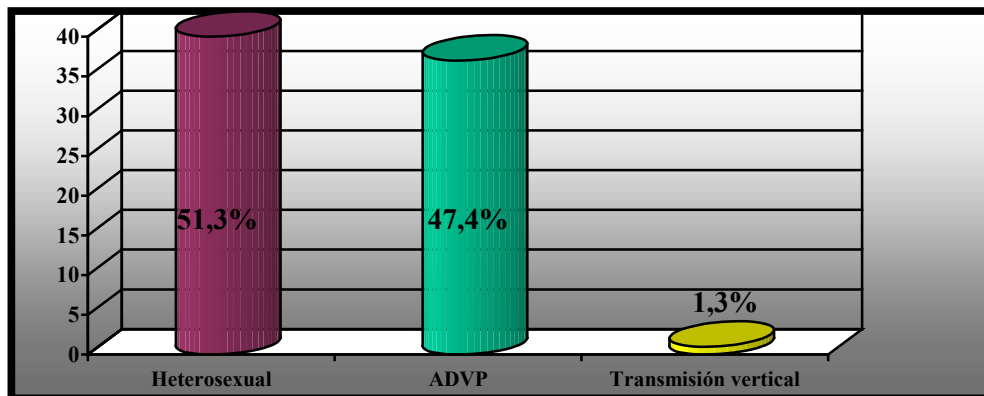


Figura 60. Vía de contagio materno en el grupo posterior a 1999.

5.9.1.4 Estado inmunitario

La cifra media de CD4, obtenidas en 76 gestantes, fue de 526 ± 39 células/mm³, 13 presentaron niveles inferiores a 200 células/mm³ (82,9%) (Fig. 61).

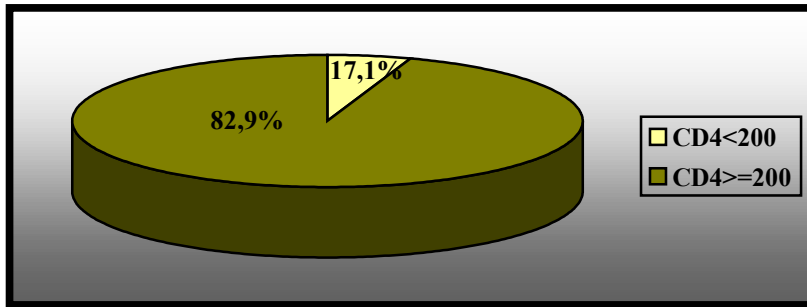


Figura 61. Estado inmunitario de las gestantes del grupo posterior a 1999

5.9.1.5 Carga viral

La carga viral se obtuvo en 76 madres, con una mediana de 0 copias/ml (rango 0-1225), 57 de ellas tenían cifras iguales menores de 1000 copias/ml (75%) (Fig. 62).

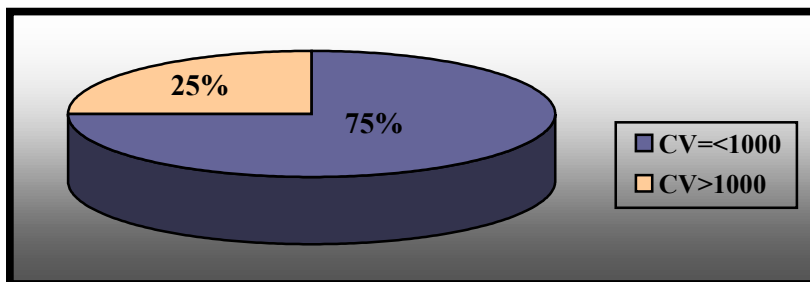


Figura 62. Carga viral en las gestantes del grupo posterior a 1999.

5.9.1.6 Tratamiento antirretroviral

La mayoría de las gestantes, 57, que estuvieron bajo tratamiento antirretroviral durante la gestación, estaban con TARGA (72,2%) (Fig.63).

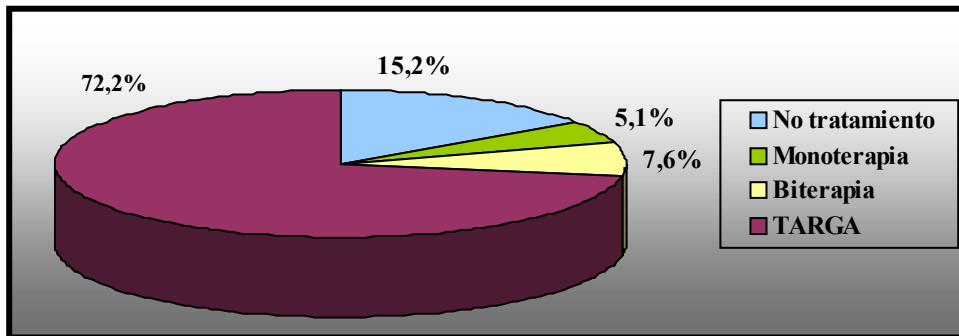


Figura 63. Tratamiento antirretroviral en las gestantes del grupo posterior a 1999

5.9.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

Analizando el uso de los antirretrovirales como profilácticos para la transmisión vertical, se observó que en 66 casos fue completa (83,5%). Figura 64.

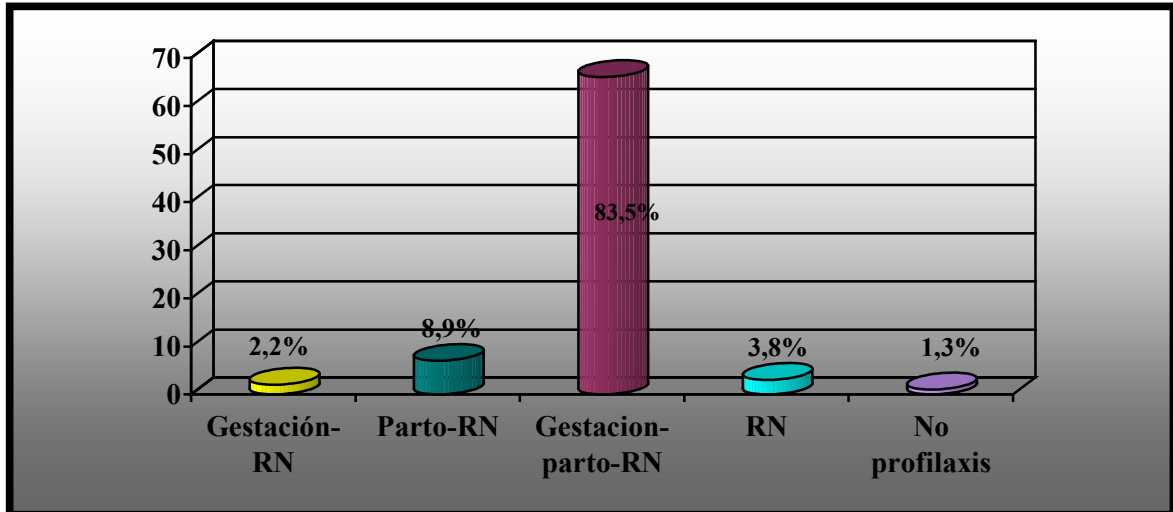


Figura 64. Uso de los antirretrovirales para la profilaxis de la transmisión vertical en el grupo posterior a 1999.

5.9.2 *Resultados perinatales*

5.9.2.1 *Amniorrexis*

El tiempo de amniorrexis previo al parto fue inferior a 4 horas en 61 casos (77,2%) (Fig. 65).

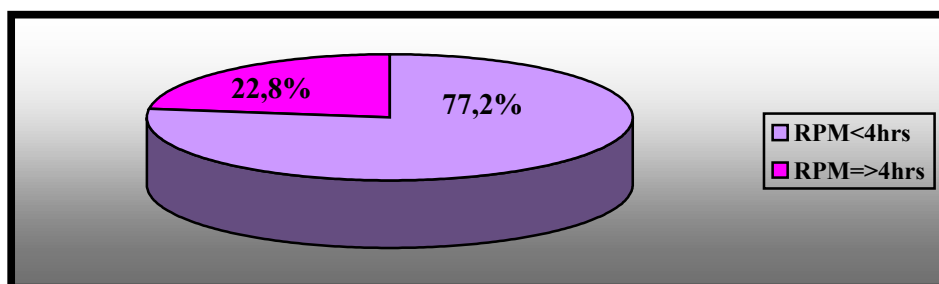


Figura 65. Amniorrexis en el grupo posterior a 1999

5.9.2.2 Vía de finalización de la gestación

Casi la mitad de las gestaciones, 39, se finalizaron con una cesárea electiva (49,4%), y 29 mediante un parto vaginal eutócico (36,7%) (Fig. 66).

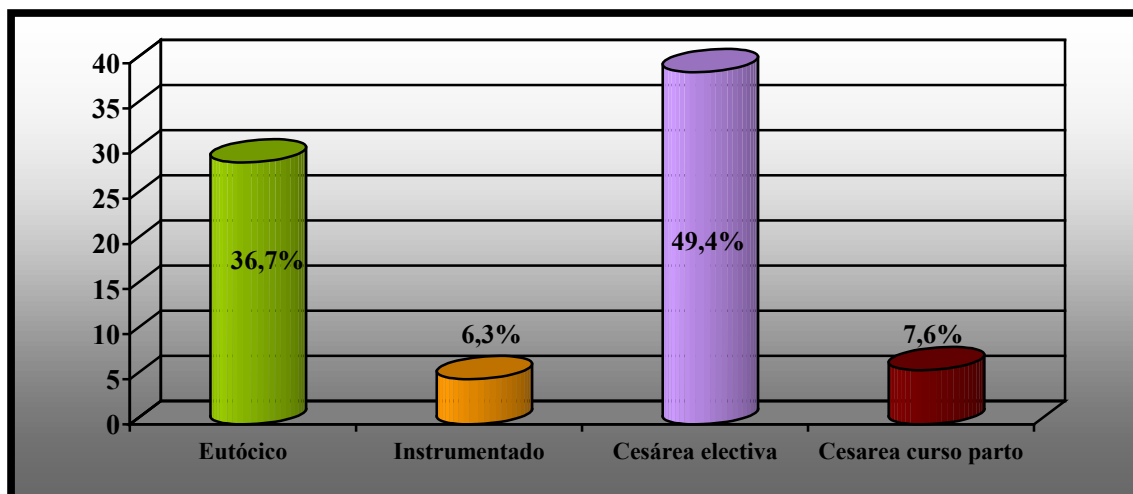


Figura 66. Vía de finalización de la gestación en el grupo posterior a 1999

5.9.3 Resultados neonatales

5.9.3.1 Edad gestacional y peso

La edad media gestacional de los recién nacidos fue de $37,7 \pm 1,7$ semanas, con 16 prematuros (20,5%). El peso medio al nacimiento fue de $2812,12 \pm 563,20$ gramos.

5.9.3.2 Tipo de lactancia

Hubo un solo caso en el que se alimentó al recién nacido con lactancia materna (1,3%).

5.9.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical

En 76 casos se obtuvieron todos los datos suficientes para poder establecer si la profilaxis fue correcta o no, considerándose como correcta en 47 casos (61,8%) (Fig. 67).

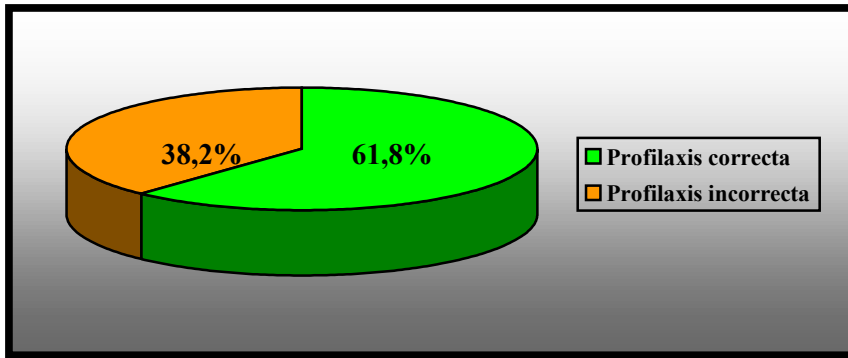


Figura 67. Profilaxis de la transmisión vertical en el grupo posterior a 1999

5.9.3.4 Porcentaje de infectados

Se han infectado 3 niños, representando un porcentaje del 3,8%.

5.10 Comparativo entre el grupo de infectados y no infectados

5.10.1 Comparativo resultados gestacionales

5.10.1.1 Gestantes identificadas

Dentro del grupo de los infectados, el porcentaje de gestantes no identificadas es mayor que en el grupo de recién nacidos serorrevertidos, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 1).

Tabla 1. Comparativo entre los identificados y no identificados en el grupo de infectados y no infectados

	No Infectados n=116	Infectados n=8	p
Gestante identificada	109 (93,9%)	5 (62,5%)	0,017
Gestante no identificada	7 (6%)	3 (37,5%)	

5.10.1.2 Edad materna

Se observa que la edad media materna es superior en el grupo no infectado que en el infectado, diferencia que es estadísticamente significativa (Tabla 2).

Tabla 2. Edad materna entre el grupo infectado y no infectado

	No infectados n= 112	Infectados n=8	p
Edad madre (media±SD)	30,5±6	25±5	<0,05

5.10.1.3 Vía de contagio

La vía de contagio materna es similar en ambos grupos. Aproximadamente la mitad de casos se han infectado por relaciones heterosexuales y la otra mitad por ADVP, sólo destacar una gestante, en el grupo de no infectados, que adquirió la infección transmisión vertical (Fig. 68).

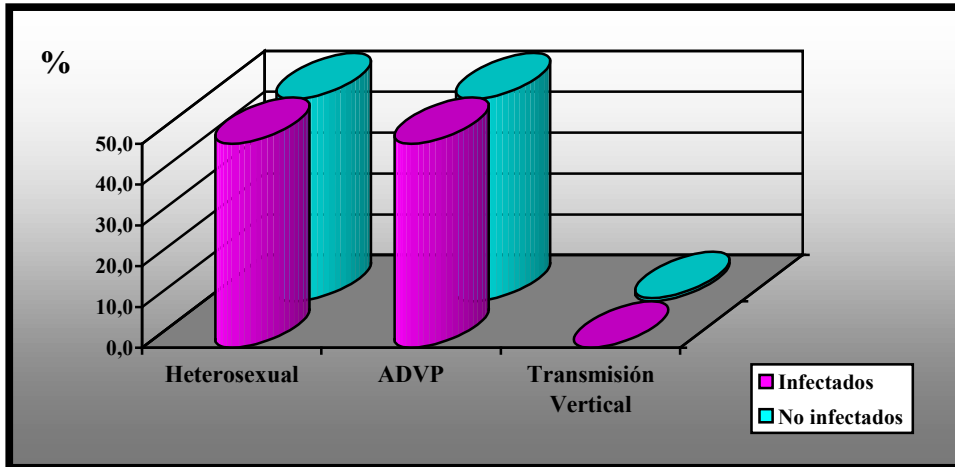


Figura 68. Vía de contagio materno en el grupo de infectados y no infectados

5.10.1.4 Estado inmunitario

Se puede observar que en el grupo de infectados sus madres tenían peor situación inmunológica, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 3).

Tabla 3. CD4 de las gestantes en el grupo de infectados y no infectados

	No infectados n= 106	Infectados n=7	p
CD4 (media±SD)	571,3±377,3	316±196	NS
CD4 <200	13 (12,2%)	2 (28,5%)	NS
CD4 ≥200	93 (87,7%)	5 (71,4%)	

5.10.1.5 Carga viral

En el grupo infectado se observa una tendencia a tener cargas virales más altas aunque dichas diferencias no alcanzan la significación estadística.

Tabla 4. Carga viral de las gestantes en el grupo de infectados y no infectados

	No infectados n= 101	Infectados n=6	p
CV (mediana/rango)	0 (0-1550)	4611 (0-100750)	NS
CV ≤1000	74 (73,26%)	3 (50%)	NS
CV >1000	27 (24,54%)	3 (50%)	

5.10.1.6 Tratamiento antirretroviral

No se han encontrado diferencias significativas entre el tipo de terapia antirretroviral seguida por las gestantes, aunque hay que resaltar que hay el doble de madres en TARGA dentro del grupo de los no infectados (51,3% versus 25%) (Fig. 69).

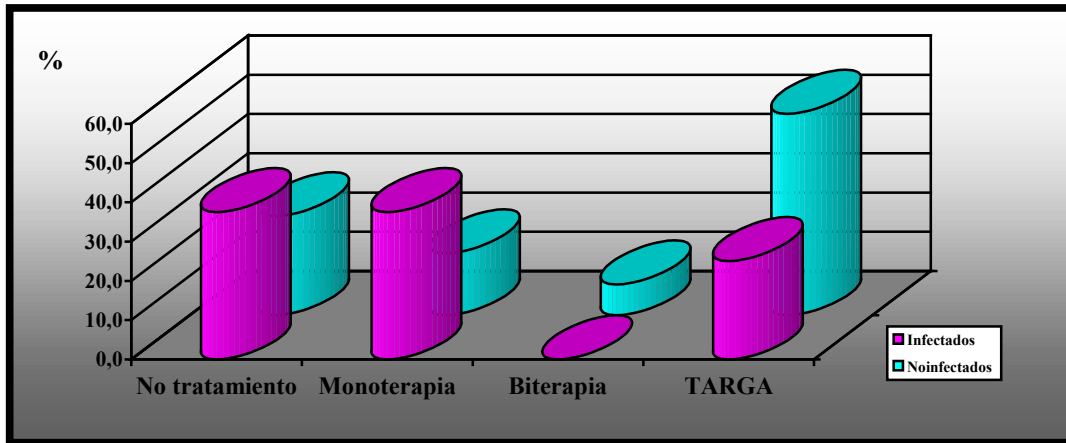


Figura 69. Comparación entre la terapia antirretroviral en el grupo de infectados y no infectados

5.10.1.7 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

Se observa un mayor porcentaje de casos, en el grupo de los infectados, en los que no se ha administrado ningún tipo de profilaxis, aunque no son diferencias estadísticamente significativas (25% versus 3,4%) (Fig. 70).

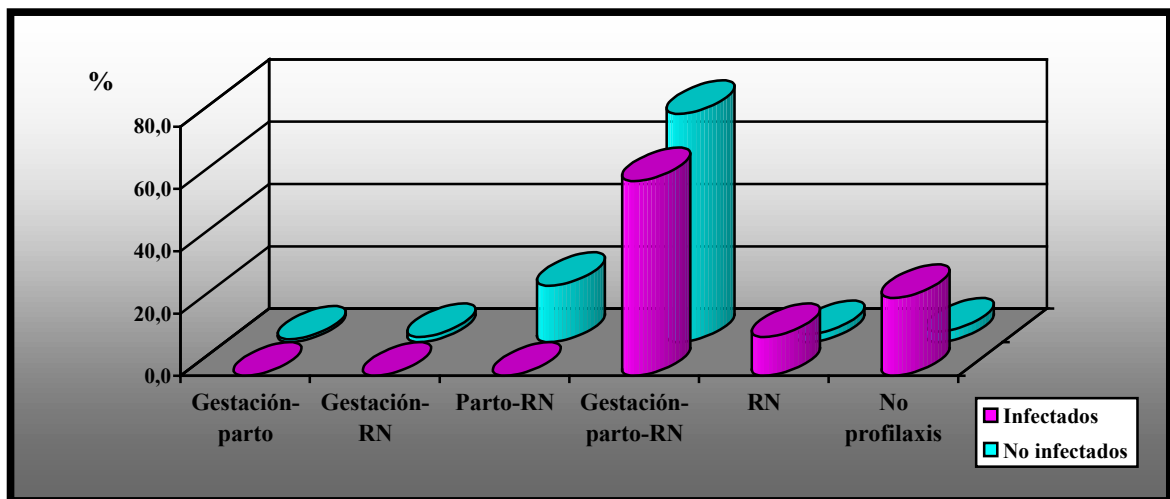


Figura 70. Comparativo del uso de antirretrovirales en la profilaxis de la transmisión vertical entre el grupo de los infectados y los no infectados.

5.10.2 Comparativo resultados perinatales

5.10.2.1 Amniorrexis

No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre la amniorrexis de los infectados y los no infectados, aunque se puede observar que hay un porcentaje algo mayor de amniorrexis superior a las 4 horas en el grupo de infectados.

Tabla 5. Comparativo de amniorrexis en grupo de infectados y no infectados.

	No Infectados n=108	Infectados n=8	p
RPM \geq4 horas	34 (31,5%)	4 (50%)	NS
RPM <4 horas	74 (68,5%)	4 (50%)	

5.10.2.2 Vía de finalización de la gestación

Las diferencias en cuanto a la vía de finalización de la gestación, no han resultado estadísticamente significativas, aunque puede verse una mayor proporción de cesáreas electivas en el grupo de los no infectados (37,7% versus 12,5%) (Fig. 71).

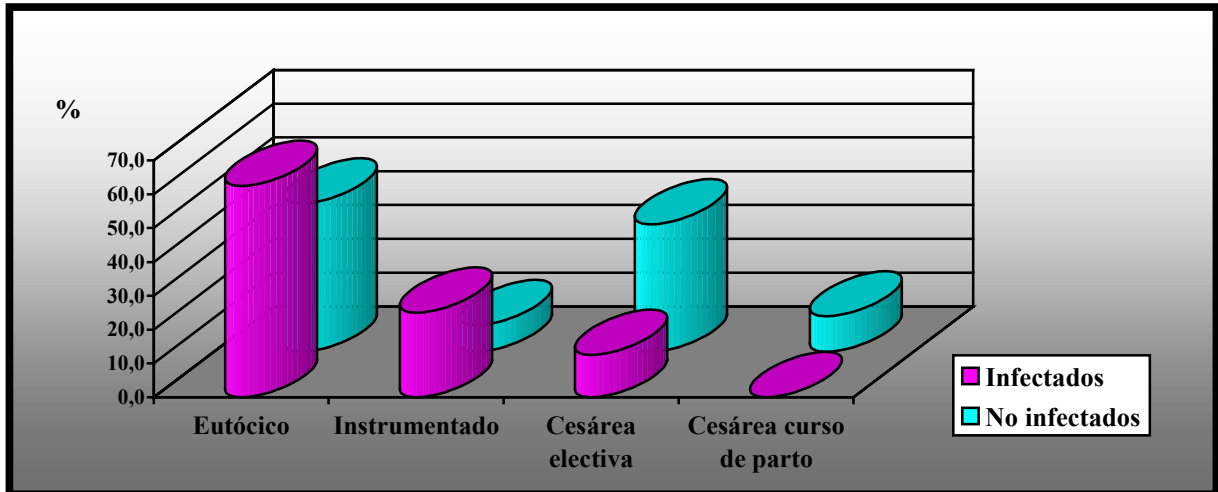


Figura 71. Comparación vía finalización de la gestación entre infectados y no infectados.

5.10.3 Comparativo resultados neonatales

5.10.3.1 Edad gestacional y peso

En cuanto a la edad gestacional, la tasa de prematuridad, y el peso de los recién nacidos, no se observan diferencias estadísticamente significativas.

5.10.3.2 Tipo de lactancia

Hay un porcentaje mayor de niños que han tomado lactancia materna en el grupo de los infectados, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa, como puede observarse en la tabla 6.

Tabla 6. Comparativo entre el tipo de lactancia y los infectados y no infectados.

	No Infectados n=116	Infectados n=8	p
Lactancia materna	2 (1,7%)	2 (25%)	<0,05
Lactancia artificial	114 (98,2%)	6 (75%)	

5.10.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical

No hay diferencias significativas en cuanto al porcentaje de casos con profilaxis correcta en un grupo u otro, aunque se encuentran más situaciones con profilaxis incorrecta en el grupo infectado (66,7%) que en el no infectado (47%) (Fig. 72).

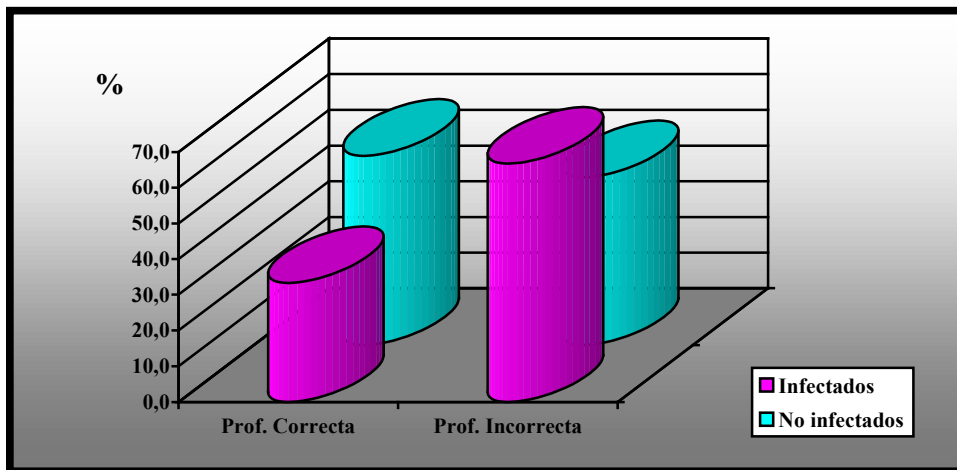


Figura 72. Comparación entre profilaxis de la transmisión vertical en el grupo infectado y no infectado.

5.11 Comparativo entre el grupo de identificados y no identificados

5.11.1 Comparativo resultados gestacionales

5.11.1.1 Edad materna

No hay diferencias en cuanto a la edad media de las madres.

5.11.1.2 Vía de contagio

Se observa un ligero predominio de la vía de contagio heterosexual en las gestantes no identificadas, y de la vía ADVP en las identificadas, sin que lleguen a ser estadísticamente significativa dichas diferencias (Fig.73).

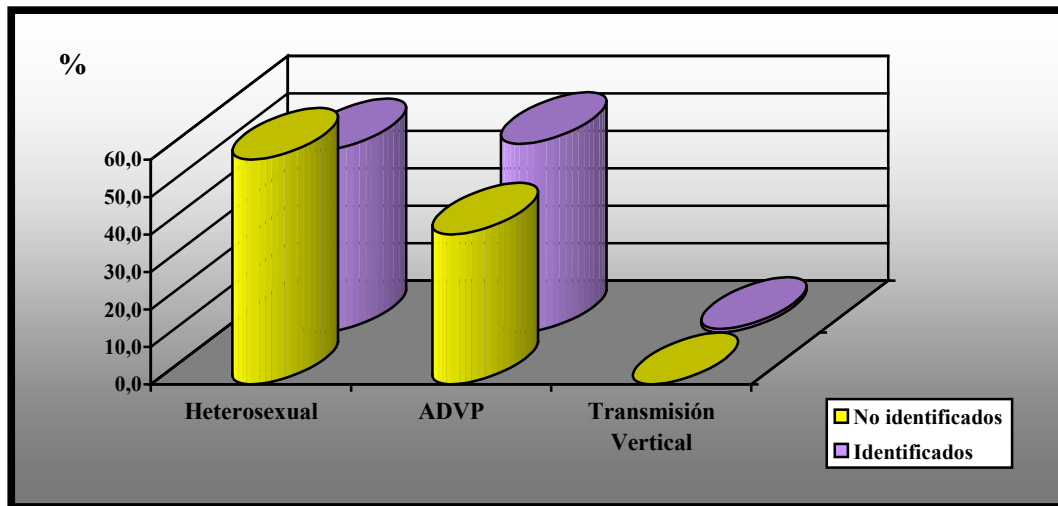


Figura 73. Comparativo vía contagio materno entre el grupo de identificados y no identificados.

5.11.1.3 Estado inmunitario

No se observan diferencias estadísticamente significativas, ni destacables, en el estado inmunitario de las madres en el momento cercano al parto entre ambos grupos.

5.11.1.4 Carga viral

No hay diferencias significativas en la carga viral entre las gestantes de ambos grupos, aunque se observa, en el grupo de gestantes identificadas, un mayor porcentaje de gestantes con cargas virales inferiores a 1000 copias/ml, como puede observarse en la tabla 7.

Tabla 7. Comparativo de la carga viral entre los grupos de identificados y no identificados

	No identificados	Identificados	p
	n= 6	n=101	
CV (mediana/rango)	5500 (0-32500)	0 (0-1550)	NS
CV ≤1000	3 (50%)	74 (73,3%)	NS
CV >1000	3 (50%)	27 (26,7%)	

5.11.1.5 Tratamiento antirretroviral

No podemos comparar esta variable dado que las gestantes no identificadas, por definición, no han recibido ningún tipo de tratamiento ya que no se conocía su infección durante la gestación.

5.11.1.6 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas pero destaca, que en el grupo de no identificados, la única intervención se ha hecho en el recién nacido (Fig. 74).

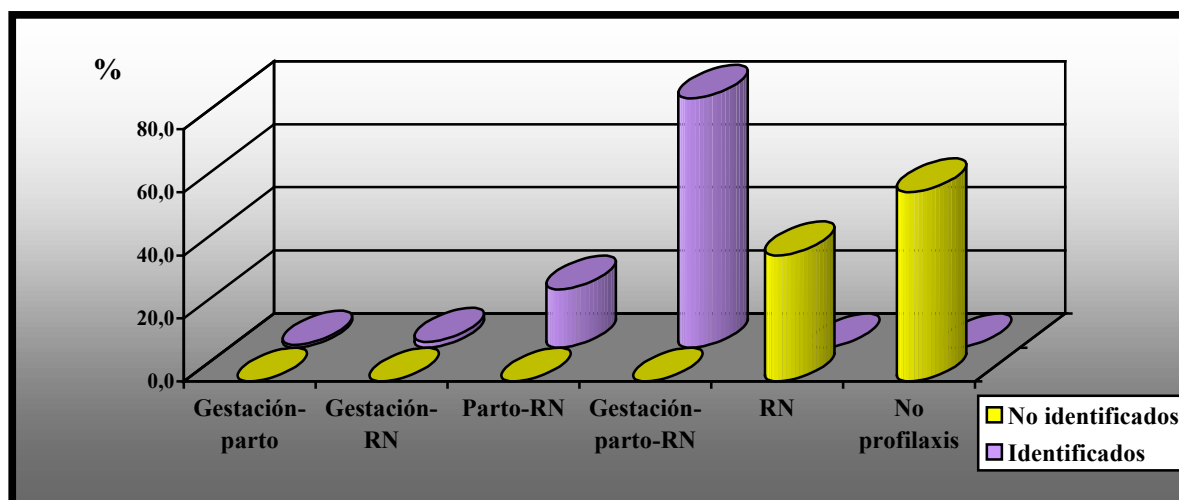


Figura 74. Comparativo del uso de antirretrovirales en la profilaxis de la transmisión vertical entre el grupo de los identificados y no identificados.

5.11.2 *Comparativo resultados perinatales*

5.11.2.1 *Amniorrexis*

No hay diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de amniorrexis en ambos grupos, como puede apreciarse en la tabla 8.

Tabla 8. Comparativo de amniorrexis entre identificados y no identificados

	No Identificados n=10	Identificados n=114	p
RPM \geq4 horas	3 (30%)	35 (30,7%)	NS
RPM <4 horas	7 (70%)	79 (69,3%)	

5.11.2.2 Vía de finalización de la gestación

Destaca la mayor frecuencia de cesáreas electivas en el grupo de identificados (38,4% versus 10%), y de vaginales eutócicos e instrumentados en el grupo no identificados (60% y 20% versus 43,8% y 8%), aunque no son significativas dichas diferencias (Fig. 75).

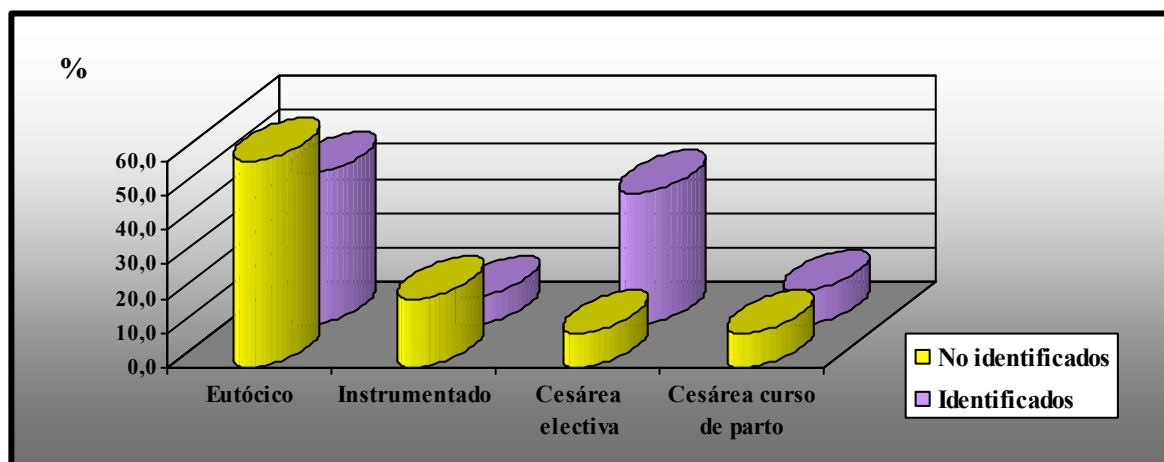


Figura 75. Comparación vía de finalización de la gestación entre identificados y no identificados.

5.11.3 Comparativo resultados neonatales

5.11.3.1 Edad gestacional y peso

No hay diferencias en cuanto edad gestacional, tasa de prematuridad, ni peso al nacimiento de los recién nacidos entre ambos grupos.

5.11.3.2 Tipo de lactancia

En el grupo de no identificados hay un mayor porcentaje de recién nacidos alimentados con lactancia materna que en el de identificados, diferencias que son estadísticamente significativas (30% versus 0,9%).

Tabla 9. Comparativo tipo de lactancia entre identificados y no identificados

	No identificados n=10	identificados n=114	p
Lactancia materna	3 (30%)	1 (0,9%)	<0,01
Lactancia artificial	7 (70%)	113 (99,1%)	

5.11.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical

En el grupo de los identificados, la profilaxis fue correcta en 55 casos, pero en los no identificados no lo fue en ninguno de ellos, diferencias que son estadísticamente significativas (Fig. 76).

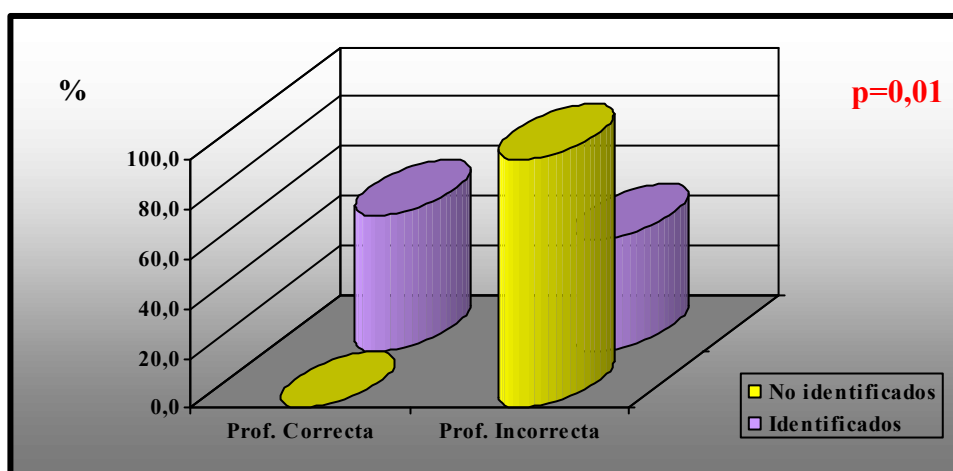


Figura 76. Comparación entre profilaxis de la transmisión vertical en los identificados y no identificados

5.11.3.4 Porcentaje de infectados

El porcentaje de recién nacidos infectados es superior en los no identificados respecto a los identificados, tal y como se expresa en la tabla 10, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 10. Comparativo del porcentaje de infección entre los identificados y no identificados.

	No identificados n=10	Identificados n=114	p
Infected	3 (30%)	5 (4,4%)	<0,05
No infected	7 (70%)	109 (95,6%)	

5.12 Comparativo entre el grupo de identificados con profilaxis correcta e incorrecta

5.12.1 Comparativo resultados gestacionales

5.12.1.1 Edad materna

Las madres del grupo de identificados con profilaxis incorrecta, tuvieron una edad media menor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (tabla 11).

Tabla 11. Comparativo edad materna entre identificados con profilaxis correcta e incorrecta

	Prof. incorrecta n=45	Prof. correcta n=54	p
Edad materna (media±SD)	29±5	32±7	<0,01

5.12.1.2 Vía de contagio

No hay diferencias significativas en cuanto al mecanismo de contagio materno de la infección VIH, casi la mitad de los casos se distribuyen entre el contagio heterosexual y por ADVP, con un único caso de transmisión vertical en el grupo de profilaxis incorrecta.

5.12.1.3 Estado inmunitario

No hay diferencias en cuanto a los CD4 globales, pero cuando se analizan por el corte de las 200 células/mm³, se observa un mejor estado inmunitario en las madres identificadas pero con profilaxis incorrecta, diferencia que es estadísticamente significativa (tabla 12).

Tabla 12. Comparativo de CD4 entre identificados con profilaxis correcta e incorrecta

	Prof. incorrecta n=45	Prof. correcta n=54	p
CD4 <200	2 (4,4%)	12 (22,2%)	0,011
CD4 ≥200	43 (95,6%)	42 (77,8%)	

5.12.1.4 Carga viral

Las madres del grupo identificados con profilaxis correcta llegan al momento del parto con menor carga viral que las madres del otro grupo, diferencias que son estadísticamente significativas (tabla 13).

Tabla 13. Comparativo de la carga viral entre el grupo de identificados con profilaxis correcta e incorrecta

	Prof. incorrecta n= 6	Prof. correcta n=101	p
CV (mediana/rango)	340 (0-7200)	0 (0-153)	<0,01
CV ≤1000	26 (57,8%)	47 (87%)	<0,01
CV >1000	19 (42,2%)	7 (13%)	

5.12.1.5 Tratamiento antirretroviral

En cuanto al tratamiento antirretroviral seguido por la madre durante el embarazo hay diferencias estadísticamente significativas, destacando que en el grupo de profilaxis correcta hay más mujeres sometidas a TARGA y en el de profilaxis incorrecta hay un 29,5% que no han seguido ningún tratamiento (figura 77).

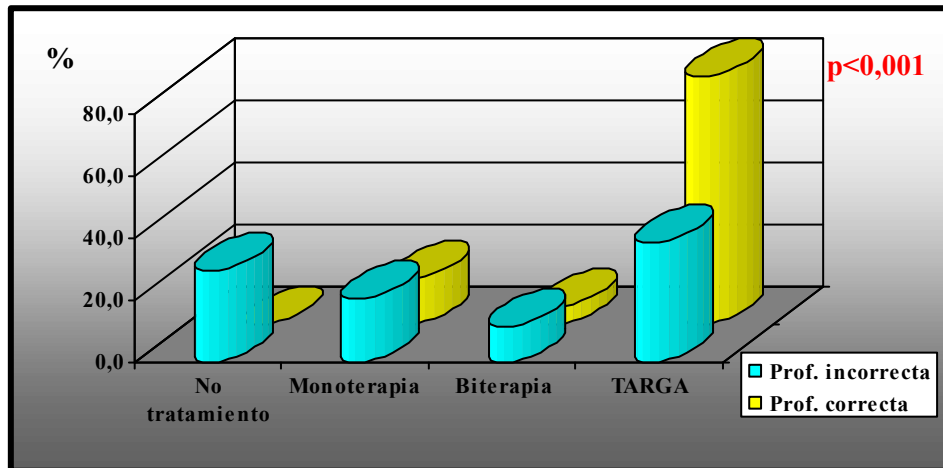


Figura 77. Comparación entre el tratamiento antirretroviral en la gestante identificada con profilaxis correcta e incorrecta.

5.12.1.6 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

En el grupo de identificados con profilaxis correcta, se han cubierto los tres brazos de la profilaxis de la transmisión vertical (gestación, parto y recién nacido), en todos los casos, en el otro grupo un 66,7% de los casos, aunque estas diferencias no han sido estadísticamente significativas (Fig. 78).

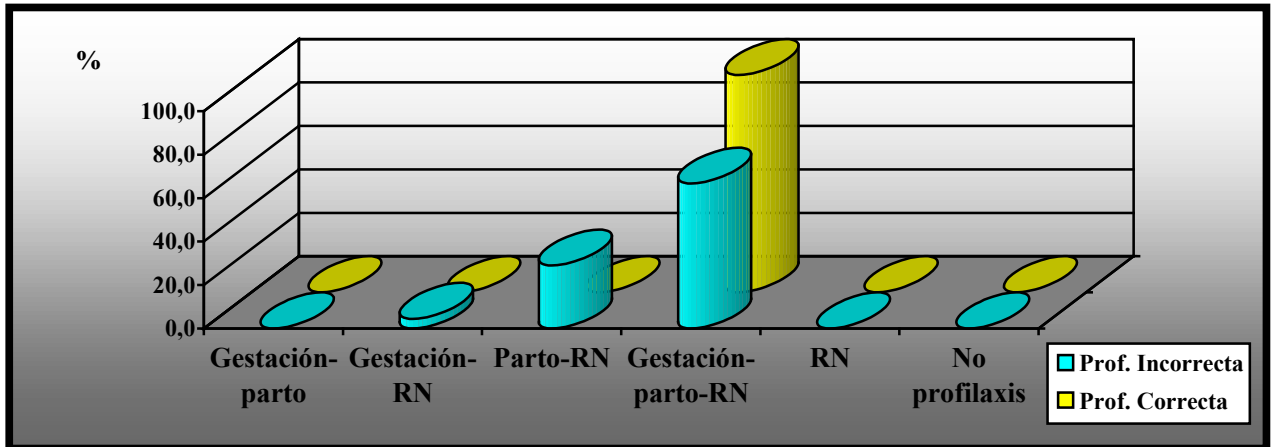


Figura 78. Comparativo del uso de antirretrovirales en la profilaxis de la transmisión vertical entre el grupo identificado con profilaxis correcta e incorrecta

5.12.2 *Comparativo resultados perinatales*

5.12.2.1 *Amniorrexis*

En el grupo identificado con profilaxis no correcta, en algo más de la mitad de los casos la amniorrexis fue superior o igual a 4 horas, en cambio, en el grupo en el que la profilaxis fue correcta, en todos los casos fue inferior a 4 horas, dichas diferencias son estadísticamente significativas (tabla 14).

Tabla 14. Comparativo entre la amniorrexis de los identificados con profilaxis incorrecta y correcta.

	Prof. incorrecta n=45	Prof. correcta n=55	p
RPM \geq4 horas	26 (57,8%)	0	<0,001
RPM <4 horas	19 (42,2%)	55 (100%)	

5.12.2.2 Vía de finalización de la gestación

Las diferencias en cuanto a la vía de finalización de la gestación pueden verse en la figura 79. Se observa un claro predominio de la cesárea electiva en el grupo con profilaxis correcta, y de la vía vaginal (eutócico o instrumentado) en el otro grupo. Estas diferencias no son significativas por un problema de tamaño de la muestra.

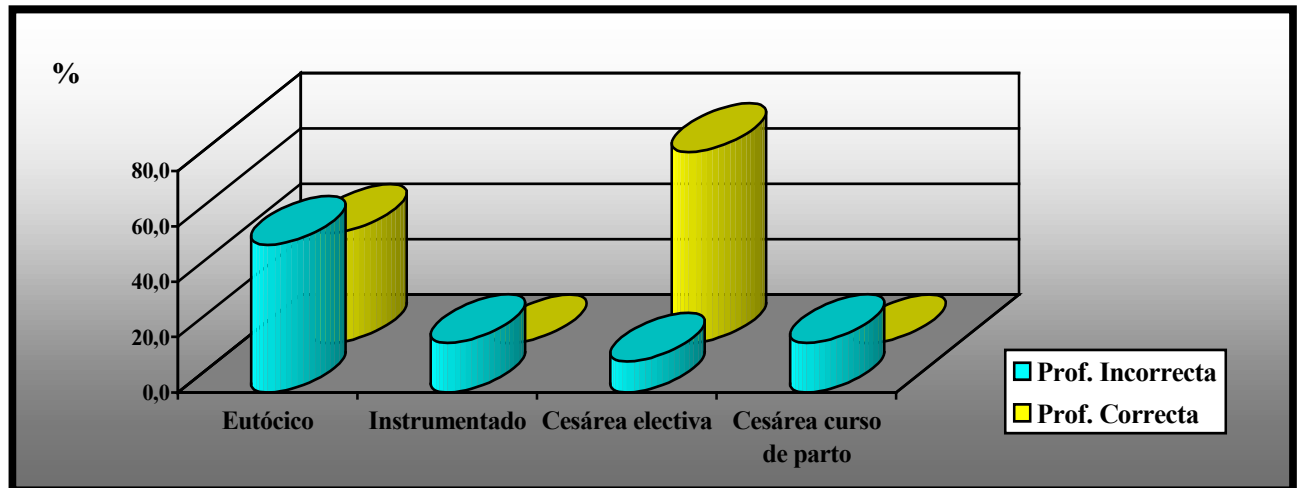


Figura 79. Comparación de la vía finalización de la gestación entre identificados con profilaxis correcta e incorrecta.

5.12.3 Comparativo resultados neonatales

5.12.3.1 Edad gestacional y peso

No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la edad gestacional, tasa de prematuridad, ni peso de los recién nacidos.

5.12.3.2 Tipo de lactancia

En ambos grupos se inhibió la lactancia materna en todos los casos.

5.12.3.3 Tasa de transmisión vertical

Aunque el porcentaje de infectados en el grupo con profilaxis incorrecta es casi el doble que en el grupo con profilaxis correcta, las diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 15).

Tabla 15. Tasa de transmisión vertical entre identificados con profilaxis correcta e incorrecta

	Prof. incorrecta n=45	Prof. correcta n=55	p
Infectados	3 (6,7%)	2 (3,6%)	NS
No infectados	42 (93,3%)	53 (94,5%)	

5.13 Comparativo entre el grupo anterior y posterior a 1999

5.13.1 Comparativo resultados gestacionales

5.13.1.1 Edad materna

Las madres pertenecientes a la etapa posterior a 1999 son mayores que las de la etapa previa, diferencias que son estadísticamente significativas.

Tabla 16. Comparativo entre la edad materna entre los años anterior y posterior a 1999.

	Antes de 1999 n=45	Posterior a 1999 n=79	p
Edad materna (media±SD)	28±5	32±6	<0,01

5.13.1.2 Vía de contagio

En cuanto al tipo de contagio materno no hay diferencias significativas. En ambas etapas, prácticamente la mitad de los casos se han contagiado vía heterosexual y la otra mitad por ADVP. Destacar, en la etapa posterior a 1999, un caso de contagio por transmisión vertical.

5.13.1.3 Estado inmunitario

No hay diferencias significativas en cuanto al nivel de CD4, aunque puede apreciarse una mejor situación inmunológica en aquellas gestantes de la etapa anterior a 1999 (tabla17).

Tabla 17. Comparativo CD4 maternos entre el grupo anterior y posterior a 1999.

	Anterior 1999 n= 37	Posterior 1999 n=76	p
CD4 (media±SD)	631±416	526±349	NS
CD4 <200	2 (5,4%)	13 (17,1%)	NS
CD4 ≥200	35 (94,6%)	63 (82,9%)	

5.13.4 Carga viral

Se puede observar que las gestantes de la etapa posterior a 1999 presentan unas cargas virales más bajas que las del grupo anterior, aunque no alcanza significación estadística (tabla 18).

Tabla 18. Comparativo carga viral materna entre el grupo anterior y posterior a 1999

	Anterior a 1999 n= 31	Posterior a 1999 n=76	p
CV (mediana/rango)	121 (0-3800)	0 (0-1225)	NS
CV ≤1000	20 (64,5%)	57 (75%)	NS
CV >1000	11 (35,5%)	19 (25%)	

5.13.1.5 Tratamiento antirretroviral

Se observan diferencias estadísticamente significativas respecto al tratamiento antirretroviral en las gestantes de la etapa posterior, con un aumento de la terapia TARGA, en detrimento de la monoterapia y biterapia, en comparación con las gestantes anteriores a 1999 (Fig. 80).

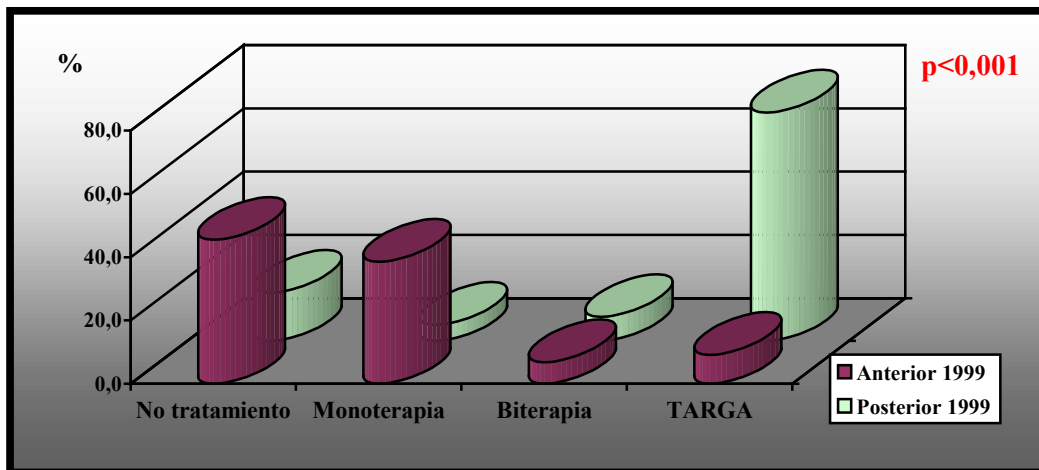


Figura 80. Comparativo del tipo de tratamiento antirretroviral entre el grupo anterior y posterior a 1999.

5.13.1.6 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

No hay diferencias significativas en el uso de antirretrovirales para la profilaxis de la transmisión vertical, aunque se puede observar un aumento del porcentaje de casos en los que ha sido completa (gestación, parto y recién nacido) en la etapa posterior (83,5% versus 53,3%), así como, una disminución evidente de los casos en los que no se cubre ningún punto de la profilaxis (1,3% versus 11,1%) (Fig.81).

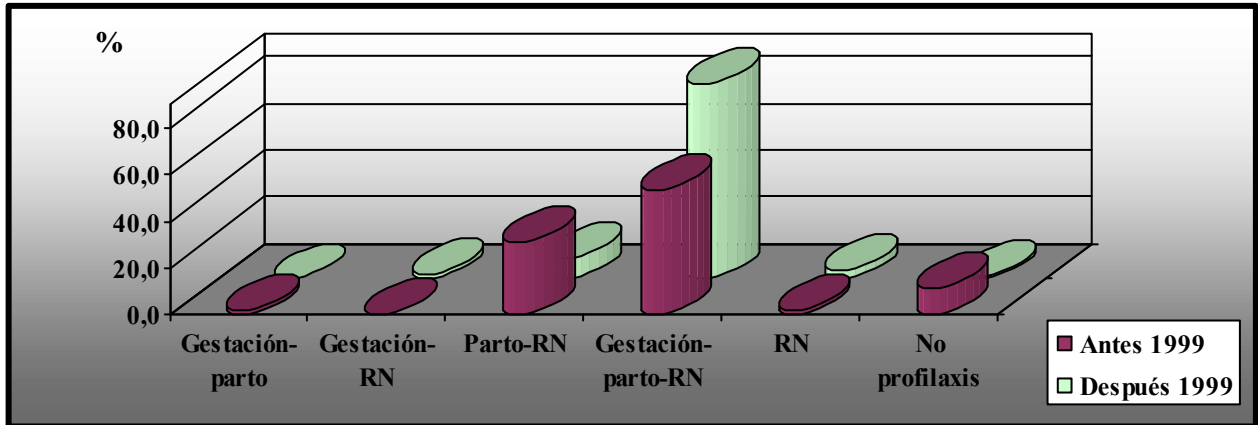


Figura 81. Comparativo del uso de antirretrovirales en la profilaxis de la transmisión vertical entre el grupo anterior y posterior a 1999.

5.13.2 *Comparativo resultados perinatales*

5.13.2.1 *Amniorrexis*

En la etapa posterior a 1999 se observa un mayor porcentaje de amniorrexis inferior a 4 horas respecto al grupo anterior, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (tabla 19).

Tabla 19. Comparativo de la amniorrexis entre el grupo anterior y posterior a 1999

	Anterior 1999 n=45	Posterior 1999 n=79	p
RPM \geq 4 horas	20 (44,4%)	18 (22,8%)	0,012
RPM <4 horas	25 (55,6%)	61 (77,2%)	

5.13.2.2 Vía de finalización de la gestación

En el grupo posterior a 1999 se practican muchas más cesáreas electivas, de hecho es la vía más frecuente de finalización del parto, en comparación con la etapa previa en la que lo que predomina es el vaginal eutócico, dichas diferencias son estadísticamente significativas (Fig. 82).

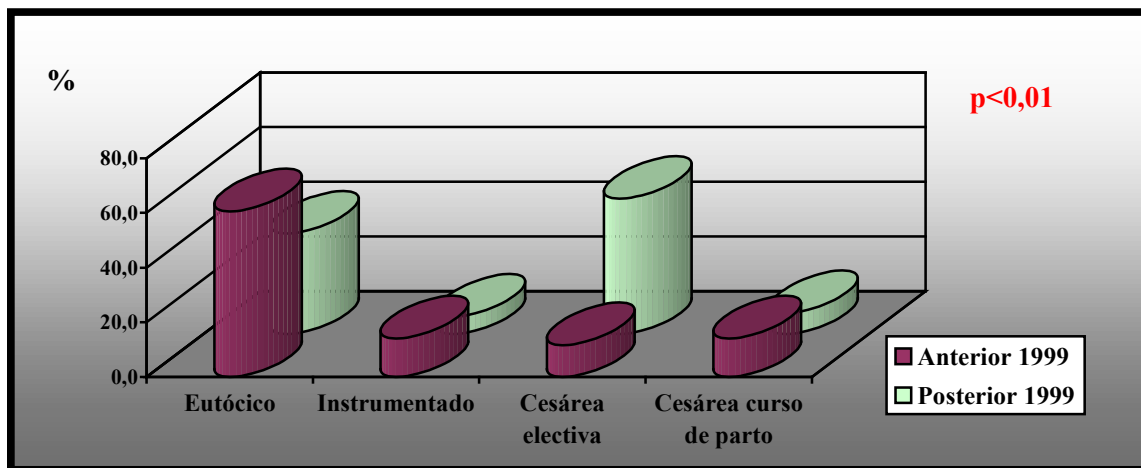


Figura 82. Comparativo vía finalización de la gestación entre el grupo anterior y posterior a 1999.

5.13.3 Comparativo resultados neonatales

5.13.3.1 Edad gestacional y peso

No se han encontrado diferencias significativas en la edad gestacional, porcentaje de prematuros, ni entre el peso de los recién nacidos entre una y etapa y la otra.

5.13.3.2 Tipo de lactancia

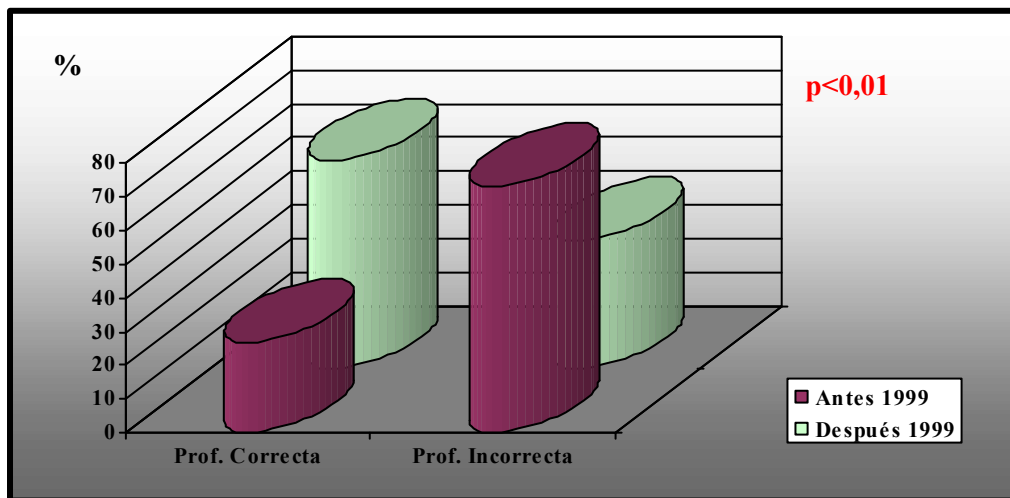
Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de lactancia en los dos grupos, puede observarse que en la época anterior a 1999 se mantiene la lactancia materna 5 veces más que después de 1999 (Tabla 20).

Tabla 20. Comparativo lactancia materna antes y después de 1999

	Anterior 1999 n=45	Posterior 1999 n=79	p
Lactancia materna	3 (6,7%)	1 (1,3%)	NS
Lactancia artificial	42 (93,3%)	78 (98,7%)	

5.13.3.3 Profilaxis de la transmisión vertical

El porcentaje de casos en los que se ha realizado una profilaxis correcta de la transmisión vertical del VIH ha sido significativamente mayor en la etapa posterior a 1999 que en la anterior (61,8% versus 38,2%) (Fig.83).

**Figura 83.** Comparativo de la profilaxis entre los grupos anterior y posterior a 1999.

5.13.3.4 Porcentaje de infectados

Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas, destaca que el porcentaje de niños infectados en la etapa anterior a 1999 ha sido 3 veces mayor que en la posterior

Tabla 21. Comparativo tasa de transmisión vertical antes y después 1999

	Anterior 1999 n=45	Posterior 1999 n=79	p
Infectados	5 (11,1%)	3 (3,8%)	NS
No infectados	40 (88,8%)	76 (96,2%)	

5.14 Grupo diagnosticado por test rápido en sala de partos

Las mujeres que fueron identificadas como VIH+ desde la aplicación, en sala de partos, del test rápido, han sido 3.

5.14.1 Resultados gestacionales

5.14.1.1 País de origen

Todas las gestantes eran españolas.

5.14.1.2 Vía de contagio

La vía de contagio materno más frecuente ha sido la adicción a drogas por vía parenteral, en 2 casos (Fig. 84).

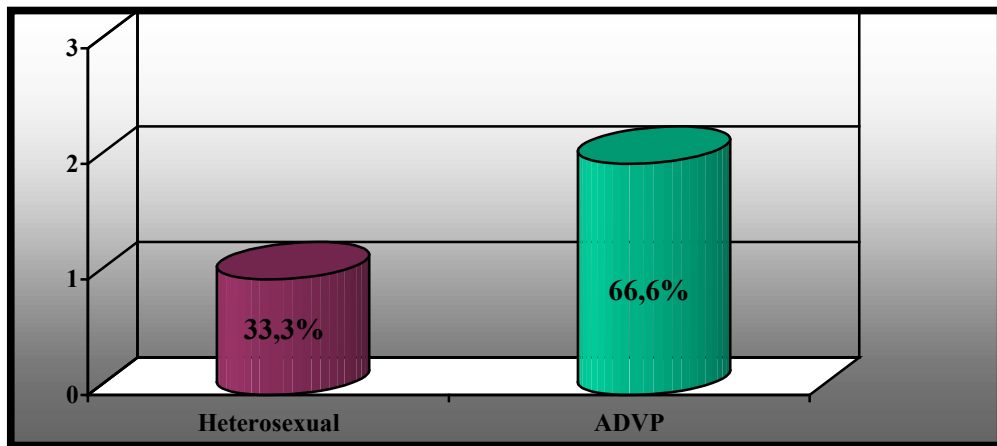


Figura 84. Vía de contagio madres identificadas en sala de partos.

5.14.1.3 Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión vertical

En todos los casos se trató al recién nacido.

5.14.2 Resultados perinatales

5.14.2.1 Amniorrexis

El tiempo de amniorrexis hasta el momento del parto fue, en los 3 casos, inferior a 4 horas .

5.14.2.2 Vía de finalización de la gestación

En cuanto a la vía de finalización de la gestación, se ha practicado en todos los casos un parto vaginal eutócico.

5.14.3 Resultados neonatales

5.14.3.1 Tipo de lactancia

En todos los casos se ha inhibido la lactancia materna.

5.14.3.2 Porcentaje de infectados

Ningún recién nacido ha resultado infectado.

5.15 Análisis multivariante

Se realizó un modelo multivariado de regresión logística en el que se incluyeron todas aquellas variables que, o bien resultaron tener una asociación significativa con la transmisión vertical, o bien, aquellas que se ha establecido, en otros trabajos, que tienen relación con la transmisión vertical.

Finalmente se obtuvo un modelo ajustado con dos variables: estar o no identificada la gestante como infectada por el VIH y el tiempo de amniorrexis. Según este modelo ajustado, el que la gestante no esté identificada en el momento del parto presenta una OR de 8,5 (95% IC: 1,03-66,20), para la transmisión vertical, y que la amniorrexis sea superior o igual a 4 horas presenta una OR de 6,14 (95% IC: 1,17-32,27) (Tabla 22).

Tabla 22. Análisis multivariante.

	B	S.E.	P	Odds Ratio	95,0% C.I	
					Inferior	Superior
No indentificada	2,113	1,061	,046	8,276	1,035	66,208
Amniorrexis >=4 horas	1,815	,846	,032	6,144	1,170	32,273

5.16 Características de los recién nacidos infectados

En esta tabla se muestran las características más destacables de los 8 recién nacidos que han resultado infectados

Tabla 23. Características de los 8 recién nacidos infectados.

	País	Contagio	TTO madre	TTO parto	TTO RN	L.M.	Tipo parto	RPM	CD4	CV	E.G.
RN 1 (1996)	España	ADVP	AZT	AZT	AZT	NO	Vaginal eutócico	7h 15'	48	Ag +	32
RN 2 (1997)	España	ADVP	AZT	AZT	AZT	NO	Vaginal instrumen.	6h 30'	330	Ag -	38
RN 3 (1997)	España	Heterosex.	AZT	AZT	AZT	NO	Vaginal eutócico	3h	486	Ø	38
RN 4 (1997)	España	Heterosex.	---	---	---	SI (5h)	Vaginal eutócico	4h	¿?	¿?	40
RN 5 (1998)	España	ADVP	---	---	---	NO	Vaginal eutócico	1h 55'	546	¿?	37
RN 6 (1999)	España	Heterosex.	TARGA	AZT	AZT	NO	Vaginal eutócico	6h	201	9100	39
RN 7 (1999)	Polonia	Heterosex.	---	---	---	SI (2m)	Vaginal instrumen.	6h	¿?	¿?	39
RN 8 (2006)	España	ADVP	TARGA	AZT	AZT	NO	Cesárea electiva	0h	122	370000	38

Azul: no identificado
Rosa: profilaxis incorrecta
Verde: profilaxis correcta

6. DISCUSIÓN

6.1 Variables gestacionales

6.1.1 Identificación de la gestante

Un aspecto que resulta básico para evitar la transmisión vertical es la identificación de la gestante infectada por VIH. Esto queda demostrado tanto en el comparativo del grupo de recién nacidos infectados con los serorrevertidos, donde encontramos en el primero un porcentaje significativamente mayor de gestantes no identificadas, como en el análisis multivariante en el que se demuestra que si la gestante no está identificada durante la gestación, el recién nacido tiene 8,5 veces más posibilidades de resultar infectado. En el trabajo del NENEXP, publicado en 2003 en la Gaceta Sanitaria, encuentran gestantes que, aún controlándose el embarazo, llegaban al momento del parto sin tener la serología para el VIH realizada, esto ocurrió entre 1997 y 1999, años en los que se fue implantando, paulatinamente el protocolo de control y seguimiento del embarazo (Ramos, 2003). En nuestro estudio, a partir de 1999 sólo hubo 4 casos de gestantes que llegaron al momento del parto sin tener la serología VIH realizada.

6.1.2 Edad materna

En cuanto a la edad de las madres en el momento del parto hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de infectados, en los que las madres eran más jóvenes, respecto a las de los recién nacidos serorrevertidos. Este dato podría estar justificado por un incremento en el deseo y la planificación del embarazo en las gestantes mayores y, en consecuencia, un mayor control de su infección, y que podría influenciar, por tanto, en una menor transmisión de la infección a sus hijos. La misma explicación tendría las

diferencias significativas encontradas entre las gestantes identificadas, pero con profilaxis correcta, que presentan una mayor edad que aquellas en las que la profilaxis se ha llevado a cabo de una forma incorrecta, indicando, una vez más, que las gestantes mayores planificarían mucho más su embarazo y tomarían más conciencia del problema.

Así mismo, también hemos encontrado diferencias significativas entre el grupo anterior y posterior a 1999, siendo las gestantes de este último grupo mayores. Este dato ha sido ya constatado por el ECS (ECS, 2001) y en la publicación del estudio del grupo del Hospital 12 de Octubre (González, 2005), en el que se constata una supervivencia cada vez mayor de la mujer infectada por VIH, y que concuerda, a su vez, con el inicio cada vez más tardío de la maternidad en los países occidentales.

6.1.3 *País de origen*

En todos los grupos analizados se observa que la inmensa mayoría de nuestras gestantes VIH positivas son españolas, siendo el país que le sigue en frecuencia, Marruecos. Estos datos contrastan con los europeos del ECS donde después del origen europeo (ECS, 2001), le sigue el origen subsahariano. En el último informe del CEESCAT, el origen mayoritario de los nuevos casos de infección por VIH, después del español, fue Latinoamérica/Caribe (Romaguera, 2005).

6.1.4 *Vía de contagio de la infección*

En la mayoría de los grupos la proporción de contagio entre el heterosexual y la adicción a drogas vía parenteral, es casi el 50%. Destacaríamos que en el grupo en el que las gestantes no estaban identificadas, en un 60% el mecanismo de contagio fue la vía heterosexual, dato que se explicaría porque aún se sigue relacionando la infección por VIH con la adicción a drogas, por lo que hay más grado de sospecha clínica ante una gestante adicta que una gestante que no lo es. Así mismo, destacar un ligero predominio de la vía heterosexual en el grupo posterior a 1999, que coincide con el aumento experimentado, en los últimos años, y en especial, en las mujeres, del contagio de la infección por esta vía, en detrimento de la adicción a drogas por vía parenteral (ECS, 2001; Ramos, 2003; Registro Nacional de casos de SIDA, 2005; Romaguera, 2005; ECS 2005).

6.1.5 *Estado inmunitario*

De manera global, nuestras gestantes presentan cifras de CD4 superiores a 200 células/mm³, niveles por debajo de los cuales se ha demostrado un aumento de la transmisión vertical, resultado que coincide con el publicado en el último trabajo del European Collaborative Study (ECS, 2005). Aunque en diversos estudios se ha encontrado un aumento en la tasas de transmisión vertical en aquellas gestantes con niveles bajos de CD4 (Mayaux, 1997; Scarlatti, 2004; Magder, 2005), nosotros no lo hemos podido constatar en nuestro estudio. Cabe destacar un dato que nos ha llamado la atención, en el grupo con gestantes identificadas pero en el que la profilaxis fue incorrecta, hay mayor número de madres con cifras superiores a 200 CD4/mm³ comparándolo con en el grupo que ha seguido una profilaxis correcta. Esto se podría justificar por que, al ser las gestantes del segundo grupo mayores, llevarían más tiempo de evolución de su enfermedad y su estado inmunológico estaría en peores condiciones.

6.1.6 *Carga viral*

La carga viral es uno de los factores de riesgo maternos que más se ha relacionado con la transmisión madre-hijo del VIH, de hecho actúa como un factor independiente (ECS, 2005). En nuestro estudio hemos observado que el 50% de las gestantes del grupo de recién nacidos infectados tenían una carga viral > 1000 copias/ml, frente a un 24,5% de las gestantes del grupo no infectado, aunque las diferencias no han sido significativas, probablemente debido al tamaño pequeño de la muestra del grupo infectado. Si nos fijamos en el grupo de no identificados, también observamos diferencias notables aunque tampoco significativas, con un 50% de gestantes pertenecientes a este grupo con carga viral > 1000 copias/ml, frente a un 26,7% de las identificadas. Sin embargo, sí que se observan diferencias significativas, cuando estratificamos el grupo de gestantes identificadas con profilaxis correcta, donde el porcentaje de gestantes con carga viral < 1000 copias/ml fue significativamente mayor respecto al grupo en el que la profilaxis fue incorrecta (87% vs 57,8%). Estos resultados refuerzan la insistencia en la identificación de las gestantes y la realización de las medidas profilácticas de una manera correcta para que lleguen, al final de la gestación, con una carga viral indetectable o, en su defecto, inferior a 1000 copias/ml, cifra que, cuando era superior, en el último estudio del ECS, se asoció con un incremento en 12 veces del riesgo de transmisión vertical (ECS, 2005).

6.1.7 *Tratamiento antirretroviral en la gestante*

En todas las publicaciones de los últimos años se hace mención a la disminución de la tasa de transmisión vertical que ha ocurrido desde la implantación de las terapias antirretrovirales de alta eficacia en el tratamiento de la infección por VIH (Newell, 2001; Ramos, 2003; ECS, 2005). En nuestro estudio también hemos obtenido resultados que concuerdan con los descritos en la literatura más reciente. En el grupo de los recién nacidos que resultaron serorrevertidos, se ha visto el doble de madres en tratamiento con TARGA que en el grupo de los infectados, aunque, por un problema de muestra, estas diferencias no han resultado significativas. Sin embargo, las diferencias sí han resultado significativas al comparara el grupo en el que las gestantes estaban identificadas con profilaxis correcta donde el porcentaje de TARGA fue significativamente superior que en los casos en los que la profilaxis no fue correcta, dato que era esperable. Lo mismo ha ocurrido al comparar los grupos anterior y posterior a 1999, donde se aprecia lo descrito en literatura, que en los últimos años el tratamiento de las gestantes con TARGA va en aumento, de forma significativa, como una de las medidas profilácticas con más peso.

6.1.8 *Profilaxis antirretroviral para evitar la transmisión*

Con esta variable hemos querido analizar en qué momento se han utilizado los antirretrovirales como parte de las medidas profilácticas para evitar la transmisión madre-hijo de la infección por el VIH.

Si miramos lo que ha ocurrido en el grupo de niños infectados y los serorrevertidos, podemos observar que en el primer grupo hay un 25% de casos en los que no se administra profilaxis en ningún momento, frente a un 3,4% en el grupo de los serorrevertidos, por un problema de tamaño de la muestra estas diferencias no son significativas. Si comparamos este dato con lo que ha pasado en el trabajo del grupo NENEXP, vemos que el porcentaje de casos en los que no se ha administrado profilaxis ha sido superior (46,4%) (Ramos, 2003). Sin embargo, en la

mayoría de los niños que resultaron infectados, la profilaxis fue completa (gestación, parto y recién nacido), en un 62,5%, por lo que otros factores, que también tienen que cumplirse para que la profilaxis sea correcta, influenciaron para que estos niños se infectaran.

Destaca que cuando analizamos esta variable en el grupo en el que las gestantes no estaban identificadas, vemos que la profilaxis, en los casos en los que se ha realizado, ha sido, únicamente, en el recién nacido, y en los identificados, en la mayoría se ha realizado en los tres brazos, que serían aquellos casos que pertenecen al subgrupo con profilaxis correcta.

Al fijarnos en el grupo posterior a 1999, comparándolo con el anterior, vemos que asciende el número de casos con profilaxis completa y, lo que es más alentador, disminuyen, de manera drástica, los casos en los que no se administra ningún tipo de profilaxis (11,1% vs 1,3%). Estos datos no los hemos podido contrastar con el del resto de hospitales catalanes, reflejados por el trabajo del NENEXP, dado que no se han recogido (Ramos, 2003).

6.2 Variables perinatales

6.2.1 Amniorrexis

El tiempo de evolución desde que se produce la ruptura de bolsa hasta el nacimiento del recién nacido ha sido ampliamente relacionado con la transmisión vertical, tal y como se ha descrito en la introducción. En nuestro estudio también hemos podido constatar dicha afirmación.

Aunque al hacer la comparación de los recién nacidos infectados y no infectados no obtenemos significación estadística, por un problema de tamaño de la muestra, hemos encontrado que en los recién nacidos que han resultado infectados un 50% habían nacido tras un tiempo de amniorrexis superior a 4 horas, en cambio, aquellos que resultaron

serorrevertidos, el porcentaje de amniorrexis superior a 4 horas fue del 31,5%. Pero al realizar el análisis multivariante, si que resulta estadísticamente significativo, que si un recién nacido nace después de una amniorrexis superior a 4 horas, tiene 6,14 veces más probabilidades de resultar infectado. Estos datos coinciden con los encontrados en la publicación del último trabajo del ECS (ECS, 2005).

Si analizamos lo que ha pasado al comparar el tiempo de amniorrexis entre el grupo identificado con profilaxis correcta y incorrecta, observamos que, mientras que en el primero no hubo ningún caso con amniorrexis superior a las 4 horas, en el segundo ocurre en un 57,8% de los casos, diferencias estadísticamente significativas, y esperables, dado que, por definición, en el primer grupo el tiempo de ruptura de bolsa ha de ser inferior a 4 horas. También observamos un dato que va a favor de lo que apunta el grupo NENEXP (Ramos, 2003) que, conforme pasan los años, la profilaxis se hace mejor, y es que al comparar los hijos de madre VIH positiva nacidos antes y después de 1999, de manera significativa, el porcentaje de niños que nacen tras un tiempo de amniorrexis superior a 4 horas es cada vez menor (44,4% vs 22,8%).

6.2.2 *Vía de finalización de la gestación*

Este es un punto ampliamente discutido en las últimas publicaciones que tratan sobre los factores implicados en la transmisión vertical del VIH, en especial en el trabajo del ECS del 2005, donde encuentran una tasa de transmisión entre 0,5-1% cuando se asocia la cesárea electiva y carga viral indetectable en la gestante que ha estado en tratamiento con TARGA. Este aspecto no forma parte de los objetivos de nuestro estudio pero sí que hemos encontrado datos interesantes al analizar la vía de finalización de la gestación en los diferentes grupos.

Así, es importante destacar que en el grupo de niños no infectados, se practicaron más cesáreas electivas que en el grupo de infectados (37,7% vs 12,5%), donde predominó la vía vaginal, aunque por el tamaño de la muestra estas diferencias, aunque evidentes, no han sido

significativas. Estos hallazgos concuerdan con los datos del trabajo del NENEXP (Ramos, 2003), donde sólo hay un caso de cesárea electiva en los niños infectados.

También es interesante destacar que cuando miramos el tipo de parto en el grupo en el que las gestantes fueron identificadas como infectadas por VIH, se practicaron más cesáreas electivas que en el grupo no identificado (38,4% vs 10%), dato esperable por las medidas profilácticas desarrolladas en este grupo. Esta consideración se hace más evidente, si analizamos el subgrupo, dentro de los identificados, con relación a cómo se llevó a cabo la profilaxis de la transmisión vertical, donde encontramos un 69,1% de cesáreas electivas en aquellos con profilaxis correcta, versus un 11,1% en el grupo de profilaxis incorrecta, y ningún vaginal instrumentado en el primero. Estas diferencias, una vez más, por problemas del tamaño de la muestra no han resultado significativas.

De manera significativa hemos encontrado que se practican más cesáreas electivas a partir de 1999 que en la época anterior, de hecho la mitad de gestaciones se finalizaron de esta manera, en comparación con un 11,6% antes de 1999. Este dato coincide con las publicaciones del ECS (ECS, 2001; ECS, 2005), donde se observa un aumento de 1997 a 2001, y otro nuevo pico a partir de 2004. Nosotros no hemos hecho un análisis tan exhaustivo porque no ha sido el objeto de nuestro estudio, con lo que el aumento observado es de manera global entre 1999 y 2005.

6.3 Variables neonatales

6.3.1 Edad gestacional y peso

No hemos encontrado nada destacable ni en el descriptivo ni en el comparativo de estas variables. Nuestra tasa de prematuridad en el grupo global ha sido del 20%, algo inferior a la comunicada en el estudio del ECS que fue del 25% (ECS, 2005).

Si nos limitamos al grupo de niños infectados, sólo hubo un caso de prematuridad, que corresponde a un 12,5%, cifras que no nos permiten llegar a ninguna conclusión respecto a la relación entre prematuridad y transmisión vertical, tal y como se comenta, a su vez, en el trabajo anteriormente citado del ECS.

6.3.2 Tipo de lactancia

Un 25% de los casos de recién nacidos infectados han recibido lactancia materna respecto al 1,7% de los no infectados, diferencias que han resultado significativas. Nuestras cifras son ligeramente superiores a las encontradas por el CEESCAT, que han comunicado un 21,4% de lactancia materna en los niños infectados (Ramos, 2003). No hemos podido comparar nuestros datos con los del ECS dado que incluyen únicamente los hijos de madres identificadas como VIH positivas antes del parto, y, en consecuencia, ya se inhibe la lactancia materna desde un principio.

Cuando hemos analizado lo que ocurre en el grupo de no identificados, un 30% han recibido lactancia materna, que comparándolo con el grupo de recién nacidos cuyas madres fueron identificadas, las diferencias son significativas, dado que en este último sólo hubo un caso que recibió lactancia materna, que supone un 0,9%. Aunque estas diferencias son obvias,

dado que si la gestante no está identificada y no se realiza un diagnóstico temprano de su infección, es difícil que se lleve a cabo la inhibición de la lactancia materna, lo que no tiene que ocurrir es que una gestante identificada llegue a amamantar a su hijo. Estos datos nos tienen que hacer reflexionar y tomar medidas enérgicas y evitar la lactancia materna hasta saber, con certeza, que esta mujer no está infectada por VIH. De hecho, nuestro último caso ocurrió en 1999, año en que se empezó a utilizar el test rápido en sala de partos, después no ha habido más casos en los que, sin saber la serología VIH de la madre, se iniciara la lactancia materna.

6.3.3 *Profilaxis de la transmisión vertical*

Un aspecto que hemos querido analizar ha sido si, con todas las medidas preventivas a nuestro alcance, la profilaxis ha sido correcta o no, tal y como se definió en el apartado de material y métodos. Hemos encontrado que, en el grupo global, únicamente en un 51,9% de los casos la profilaxis ha sido correcta, pero si observamos lo que ocurre al comparar los casos anteriores y posteriores a 1999, este porcentaje sube a un 61,8% en el grupo posterior, versus un 26,7%, diferencias que son significativas, lo que nos permite objetivar que, conforme pasan los años, las medidas profilácticas se han ido implantando de manera más generalizada,

aunque aún son deficientes. Este fallo en la profilaxis también ha sido notificado por el NENEXP donde resalta la importancia de la identificación de la gestante como infectada y de la adherencia de la misma al tratamiento antirretroviral, para favorecer las medidas preventivas (Ramos, 2003).

6.3.4 *Tasa de transmisión vertical/porcentaje de infección*

En cuanto al porcentaje de recién nacidos infectados, hemos recogido los niños que han resultado infectados en el grupo global, y luego los de cada grupo en particular, con la idea de analizar las causas que han podido provocar la infección al recién nacido.

Hemos tenido un porcentaje global de infección del 6,45%, cifra que es muy alta si se compara con lo que ocurre a nuestro alrededor. El ECS informa de cifras globales de transmisión vertical del 2,87%, siendo de 5,06% en 1997-1998 y bajan al 0,99% en 2001-2002. Hay que tener en cuenta que el ECS recibe datos, únicamente, de aquellas gestantes que han estado identificadas, por lo que la profilaxis se ha realizado de una manera más correcta, y nosotros hemos incluido a todos los hijos de madre VIH, identificadas o no, en el momento del parto. Hay que tener en cuenta, que el área de influencia de nuestro centro es de las más deprimidas de Barcelona y el control gestacional, en ocasiones, es bastante deficiente. La Comunidad de Madrid informa en el último Boletín Epidemiológico de tasas de transmisión del 17,6% entre 1995-1997, y de un 2,9% de 1998-2004 (López-Gay, 2005). Si nos fijamos en la tasa de transmisión global comunicada en la publicación del NENEXP en 2003, ha resultado del 4,69%, más baja que la nuestra, aunque aún por encima de la del ECS, dado que también incluyen a los recién nacidos de madres no identificadas (Ramos, 2003).

Al analizar el grupo de las gestantes no identificadas, encontramos un porcentaje de infección muy elevado, del 30%. Cifra esperada dado que son gestantes con las peores condiciones: no han hecho ningún tipo de tratamiento antirretroviral, la mitad de las gestantes tenían carga viral > de 1000 copias/ml, la única actuación farmacológica para prevenir la transmisión ha sido tratar al recién nacido (sólo en un 40% de los casos), y la mayoría de las gestaciones han finalizado por vía vaginal (80%).

Dentro del grupo en el que las gestantes han sido identificadas, con una tasa de transmisión en conjunto del 4,4%, vemos que en el grupo de aquellas que no se ha realizado una profilaxis

correcta, se han infectado 3 recién nacidos, lo que supone una tasa de transmisión del 6,7%. En el trabajo del NENEXP, publicado en el 2003, de las 16 gestantes identificadas, en 7 no se realizó una profilaxis antirretroviral correcta (Ramos, 2003). Esto nos tiene que hacer reflexionar sobre la importancia de incidir, de una manera exhaustiva, en todas las medidas profilácticas que tenemos, hoy por hoy, a nuestro alcance, desde estimular a todos los profesionales que trabajan en este campo, hasta conseguir una adherencia perfecta por parte de la gestante a su tratamiento. Es evidente que el problema es multidisciplinar: infectólogos, obstetras, personal de laboratorio, neonatólogos y trabajadores sociales.

En el grupo en el que se han realizado todos los pasos de forma correcta: gestante identificada con profilaxis correcta, la tasa de transmisión ha sido del 3,6%, lo que indica que hay factores, a priori no controlables, que hacen que aún se sigan infectando recién nacidos. Revisando los datos de este grupo, hay que destacar que un 13% de las gestantes llegan al final de la gestación con una carga viral superior a las 1000 copias, lo que indicaría que, posiblemente, la adherencia de estas mujeres no es óptima, pese a que afirmen lo contrario.

Por último, destacar que el porcentaje de infección en el grupo posterior a 1999 ha sido del 3,8% mientras que la anterior a esta fecha ha sido del 11,1%, cifras francamente diferentes pero sin significación estadística. Esto apoya, una vez más, la evidencia de que conforme pasan los años, las medidas profilácticas están más establecidas y, por tanto, el número de recién nacidos infectados disminuye, lo que da un impulso de esperanza y anima a perfeccionar la implantación de dichas medidas preventivas.

6.4 Utilización del test rápido en sala de partos

Es importante destacar el papel del test rápido en sala de partos. En nuestro centro se puso en marcha a partir de 1999. Desde esa fecha, 3 gestantes fueron diagnosticadas, de esta manera como VIH positivas, pudiéndose así poner en marcha las medidas profilácticas posibles, que fueron las que cogen el último brazo de la profilaxis: tratamiento antirretroviral al recién nacido e inhibición de la lactancia materna. Ninguno de los recién nacidos resultó infectado, cumpliéndose así las expectativas de esta intervención desde sala de partos.

Estas tres gestantes no se habían controlado la gestación, destacando dos cosas: la primera es que, a medida que pasan los años, la identificación de la gestantes está más generalizada, dado que el Protocolo de control y seguimiento del embarazo se publicó en Cataluña en 1998 (Ramos, 2003), lo que llevó un retraso en la generalización de estas medidas y cada vez llegan menos gestantes, con un embarazo controlado, al momento del parto sin la serología VIH realizada; la otra afirmación importante es la necesidad de estar alerta y cuando llega a sala de partos una gestante sin control de su embarazo, lo primero que se debería solicitar, junto con la analítica general, es el test rápido para la detección del VIH, dado que en media hora tendremos el resultado y podremos, en los casos en los que sea necesario, iniciar las medidas preventivas pertinentes.

6.5 Características de los recién nacidos infectados

Por último, destacar algunas características de los 8 niños que han resultado infectados.

Todos ellos, menos en un caso, había causas subsanables, que han hecho posible que ocurriera la transmisión de la infección. En el caso del recién nacido en el que todas las medidas profilácticas se han llevado a cabo de manera correcta, queda la duda de si una posible cesárea electiva, habría evitado la transmisión, tal y como se postula en la publicación del ECS del 2005.

El último caso, infectado en 2004, es un claro ejemplo de un escaso control de su infección por parte de la madre ante la poca adherencia al tratamiento antirretroviral. Esto hizo que llegara al momento del parto con una carga viral superior a 1000 copias/ml y, a pesar de practicársele una cesárea electiva, el recién nacido resultó infectado.

7. CONCLUSIONES

1. El porcentaje global de infección, de nuestra serie, ha sido del 6,45%. Cifra alta, al compararla con otros estudios similares. En el grupo de gestantes no identificadas, el porcentaje de infectados llega al 30%. La tasa de transmisión más baja ha sido en el grupo de gestantes identificadas con profilaxis correcta, del 3,6%, seguida del grupo posterior a 1999, siendo del 3,8%. Este último porcentaje todavía sigue siendo alto aunque destaca una mejoría notable con respecto al período anterior. El tipo de población asistida en nuestro medio podría justificar estos resultados.
2. Las gestantes infectadas más jóvenes tienen un porcentaje de infección más alto. Las gestantes de mayor edad hacen una profilaxis correcta en un mayor número de casos, lo que justifica un menor porcentaje de infección. El grupo de gestantes posterior a 1999 tiene mayor edad que podría explicarse por una menor morbilidad, mayor supervivencia y una maternidad más tardía.
3. El origen de nuestras gestantes infectadas es, en su mayoría, autóctono, pese a tener, en nuestro medio, un porcentaje de más del 50% de gestaciones de inmigrantes.
4. Respecto a la vía de contagio, de manera global, la vía heterosexual y parenteral, son prácticamente similares.
5. Si bien la carga viral no ha sido un factor estadísticamente significativo en la transmisión vertical debido al tamaño de la muestra, cuando observamos los infectados, vemos que a mayor carga viral, mayor transmisión. Es importante remarcar que, cuando la profilaxis es

correcta, hay un 30% más de gestantes que llegan al final del embarazo con una carga viral <1000 copias/ml, respecto a aquellos casos en los que la profilaxis es incorrecta, diferencias estadísticamente significativas.

6. Respecto a la utilización de antirretrovirales para la profilaxis, en un 25% de los infectados, no se realizó en ningún momento, porcentaje que baja al 1,3% en los casos posteriores a 1999, lo que indica una mayor implicación en el abordaje de estas gestaciones.
7. La rotura prematura de membranas ha sido un factor de riesgo de transmisión estadísticamente significativo. El recién nacido ha tenido 6,14 veces más posibilidades de resultar infectado cuando la amniorrexis ha sido superior a las 4 horas.
8. Las cesáreas electivas son tres veces más frecuentes en el grupo serorrevertido que en el de infectados, poniendo de relevancia la importancia de esta vía de finalización de la gestación en la prevención de la transmisión vertical.
9. La identificación de la gestante como infectada ha sido un factor primordial para evitar la transmisión vertical del VIH. Las diferencias en la tasa de transmisión entre las gestantes identificadas y no identificadas han sido estadísticamente significativas.
10. La realización del test diagnóstico rápido del VIH en sala de partos, en gestaciones en las que se desconoce la serología materna para el VIH, es fundamental para establecer medidas preventivas y evitar la transmisión de la infección al recién nacido. En nuestros casos ha resultado de máxima eficacia.

11. Pese a tener medidas para evitar la transmisión vertical, los porcentajes de profilaxis correcta son bajos y susceptibles de una gran mejoría. En todos los niños infectados, excepto en uno, había causas subsanables que podrían haber evitado la infección.

8. BIBLIOGRAFÍA

Abrams EJ, Wiener J, Carter R, Kuhn L, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS* 2003; 17(6):867-77.

Acosta EP, Berdeguez A, Zorrilla CD, et al. Pharmacokinetics of saquinavir plus low-dosis ritonavir in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Antimicrob Agents Chemoter* 2004; 48(2):430-6.

Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, Veter KM, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 1994; 272(6):462-6.

Andiman W, Boucher M, Burns D, Bryson Y, et al. The International perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl Med* 1999; 340:977-87.

Antirretroviral Pregnancy Registry Steering Comité. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 Jan 1989-31 July 2004. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2004. Available at: <http://www.APRegistry.com>.

Barletta JM, Edelman DC, Constantine NT. Lowering the detection limits of HIV-1 viral load using real-time immuno-PCR for HIV-1 p24 antigen. *Am J Clin Pathol* 2004; 122(1):20-7.

Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003; 32:380-7.

Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:238-9.

Bhoopat L, Khunamornpong S, Sirivatanapa P, Rithaporn T, et al. Choriomanionitis is associated with placental transmission of human immunodeficiency virus-1 subtype E in early gestational period. *Mod Pathol* 2005; 18(10):1357-64.

Blanche S, Rouzioux C, Moscato ML, Veber F, et al. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus tipe 1. *HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. N Engl J Med* 1989; 320(25):1643-8.

Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354(9184):1084-9.

Brandt CD, Sison AV, Rakusan TA, et al.: HIV DNA blood levels in vertically infected pediatric patients: variations with age, association with disease progression, and comparison with blood levels in infected mothers. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996, 13:254–261.

Bristol-Myers Squibb Company. Efavirenz drug label, revised December 2004.

Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare provider important drug warning letter. January 5, 2001.

British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. 31st March 2005 at <http://bhiva.org>.

Bryson Y, Steck A, Mirochnick M, et al, for the PATCG 353 Team. Pharmacokinetics, antiviral activity and safety of nelfinavir (NFV) in combination with ZDV/3TC in pregnant HIV-infected women and their infants: PACTG 353 Cohort 2. 9th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infection, Seattle, WA. February 24-28 2002 (Abstract 795-W).

Cao Y, Krogstad P, Korber BT, Koup, RA, et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med* 1997; 3(5):549-52.

CDC. Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission. *MMWR* 1998; 47:151-154.

CDC. Clasificación clínica VIH. *MMWR* 1992;42 (RR-17).

CDC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 1998; 47 (RR-5):39-82.

Centro de estudios epidemiológicos sobre el VIH/sida de Cataluña (CEESCAT). SIVES 2004: Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica de VIH/ITS en Cataluña (SIVES): Informe anual. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, 2005. (Documento Técnico, 17).

Chi BH, Mudenda V, Levy J, Sinkala M, Goldenberg RL. Acute and chronic chorioamnionitis and the risk of perinatal human immunodeficiency virus-1 transmission. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1):174-81.

Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W, Chaisilwattana P, et al. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission: Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *J Infect Dis* 2000;181:99-106.

Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica (C.E.V.I.H.P.) Transmisión del VIH en el niño. Transmisión vertical y profilaxis. En: Manual Práctico de la infección por VIH en el Niño. 2000 2ª Edición. Prous Science, Barcelona-Philadelphia (Copyright 2000, JR Prous, S.A.) 2000; 33-57.

Coll O, Hernández M, Boucher CAB, et al. Vertical transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1997; 14:26-30.

Coll O, Suy A, Hernandez S, Pisa S, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1):192-8.

Colognesi C, Halapi E, Jansson M, Hodara V, et al. The role of virologic and immunologic factors in mother-to-child transmission of HIV-1. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38(3):197-200.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331(18):1173-80.

Countopoulos-loannidis DG, Loannidis JPA. Maternal cell-free viremia as a predictor of perinatal HIV transmission: a meta-analysis. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infection, Chicago 1998; Abstr.238.

Courgnaud V, Laure F, Bossard A y cols. Frequent and early in utero HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1991; 7:337-341.

Culnane M, Fowler M, Lee SS, et al. Lack of long-term effects *in utero* exposure to zidovudina among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. *JAMA* 1999; 281(2):151-7.

Dabis F, Elenga N, Meda N, Leroy V, Viho I, Manigart O, Dequae-Merchadou L, Msellati P, and Sombie I, for the Ditrane Study Group. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001; 15:771-779.

Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote D'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Lancet* 1999; 353:786-792.

Dancis J, Lee JD, Mendoza SL. Transfer and metabolism of dideoxynosine by the perfused human placenta. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1993; 6(1):2-6.

Datta P, Embree JE, Kreiss JK, et al.: Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: report from the Nairobi study. *J Infect Dis* 1994, 170:1134–1140.

De Cock KM, Zadi F, Adjorlolo G, Diallo MO, et al. Retrospective study of maternal HIV-1 and HIV-2 infections and child survival in Abidjan, Cote d'Ivoire. *BMJ* 1994; 12; 308(6926):441-3.

De Santis M, Carducci B, De Santis L, et al. Periconcepcional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162(3):355.

Dickover R, Garratty E, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudina treatment on viral load. *JAMA* 1996; 275(8):599-605.

Ditrame ANRS 049 Study Group. 15-month efficacy of maternal oral zidovudine to decrease vertical transmission of HIV-1 in breastfed African children. *Lancet* 1999;354:2050-2051.

Douglas GC, King BF: Maternal–fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infection. *Clin Infect Dis* 1992; 15:678–691.

Dube MP. Metabolic complications of antirretroviral therapies. *AIDS Clinical Care* 1998; 10(6):41-4.

Dunn D, Brandt CD, Krivine A, et al.: The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9:F7–F11.

Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type I transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340:585-588.

Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1997; 127 (10):948.

Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 2005; 192(1):30-36.

European Collaborative Study (ECS). "HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 2001; 15(6):761-70.

European Collaborative Study (ECS). Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(4):380-7.

European Collaborative Study (ECS). Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:2337-39.

European Collaborative Study (ECS). Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999;13:1377-85.

European Collaborative Study (ECS). Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *CID* 2005; 40:458-65.

European Collaborative Study (ECS). Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339(8800):1007-12.

European Collaborative Study (ECS). Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetrics factors. *AIDS* 1996; 10:1675-81.

European HIV in Obstetrics Group. Higher rates of post-partum complications in HIV infected than uninfected women irrespective of mode of delivery. *AIDS* 2004; 18:933-8.

European Mode of delivery Collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353:1035-39.

Fang G, Burger H, Grimson R, et al. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12100-04.

Fawzi W, Msamanga G, Hunter D, Urassa E, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to vertical transmission of HIV-1 in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23(3):246-54.

Fiore JR, Suligoi B, Saracino A, Stefano M, et al. Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS* 2003; 17(15):2169-76.

Food and Drug Administration (FDA). Advisory. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for treatment of human immunodeficiency virus (HIV). 1997.

Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, et al. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *AIDS* 2002; 16(2):299-300.

Gaillard P, Verhofstede C, Mwanyumba F, et al. Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. *AIDS* 2000; 14:2341-48.

García PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, et al. WITS (The Women and Infants Transmission Study). Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med* 1999; 341:394-402.

García-Tejedor A, Perales A, Maiques V. Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. *Int Gynaecol Obstet* 2003; 82(1):17-23.

Garland M, Szeto HH, Daniel SS, Tropper PJ, et al. Placental transfer and fetal metabolism of zidovudina in the baboon. *Pediatr Res* 1998; 44(1):47-53.

Ghys PD, Fransen K, Diallo MO, et al.: The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 1997, 11:F85–F93.

Giuliano M, Galluzzo R, Amici S, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving short-course antiretroviral regimens with ZDV and 3TC to prevent perinatal transmission (PETRA study). Abstract 802. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle. February 24-28, 2002.

Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, Felton S. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-exposed Twins. *Lancet* 1991; 338(8781):1471-5.

Goedert JJ, Mendez H, Drummond JE, Robert-Guroff M, et al. Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1: association with prematurity or low anti-gp 120. *Lancet* 1989;2(8):1351-4.

Goldenberg RL, Vermund SH, Goepfert AR, Andrews WW. Choriodecidual inflammation: a potentially preventable cause of perinatal HIV-1 transmission?. *Lancet* 1998; 352(9144):1927-30.

González MI, Ramos JT, Guillen M, Muñoz G, y cols. Evolución de la transmisión vertical del VIH y posibles factores involucrados. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62:25-31.

Gottlieb M, Schoroff R, Schanker H, et al. Pneumocystis Carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence for a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305:1425-31.

Gray G, McIntyre J, Jivkov B, et al. Preliminary efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of short course regimens of nucleoside analogues for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. Abstract TuOrB355. XIII International AIDS Conference. Durban. July 9-14, 2000.

Gray G, McIntyre J, Jivkov B, et al. Preliminary efficacy, safety, and tolerability of short course regimens of nucleoside analogues for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. Abstract 61. Third Conference on Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants. Kampala. September 9-13, 2001.

Gray G. The PETRA Study: early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent MTCT of HIV-1. Abstract LbOr5. XIII International AIDS Conference. Durban. July 9-14, 2000.

Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, Farley JJ, et al. Vitamine A deficiency and maternal-infant transmissions of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS* 1997;11(3):325-32.

Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.

Gurbindo ML, Sampelayo TH, Escudero B, Fernández-Cruz E, Muñoz-Fernández MA. Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia (VIH-1) en neonatos y niños. *Ann Ped Esp* 1994; 43-45.

Hayashi S, Beckerman K, Homma M, et al. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women (letter). *AIDS* 2000; 14(8):1061-2.

Henin Y, Mandelbrot L, Henrion R, Pradineaud R, Montagnier L: HIV in the cervicovaginal secretions of pregnant and nonpregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993, 6:72-75.

Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36: 772-6.

Hutto C, Parks WP, Lai SH, Mastrucci MT, et al. A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1991; 118(3):347-53.

Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. *Mol Genet Metab* 2000; 71(1-2): 182-9.

Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001;183 (4): 539-45.

Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19:314-35.

John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha D, et al.: Genital shedding of human immunodeficiency virus type 1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical or vaginal discharge, and severe vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1997; 175:57–62.

John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R, Janoff EN, et al. Breast-feeding and transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(5):539.

Jovaisas E, Koch M, Schäfer A, Stauber M, Löwenthal D. LAV/HTLV-III in 20-week fetus (letter). *Lancet* 1985;ii:1129.

Justman J, Benning L, Danoff A, Minkoff H, Levine A, et al. Protease inhibitor use and incidence of diabetes mellitus in a large cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:298-302.

Kalish LA, Pitt J, Lew J, et al.: Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection on the basis of age at first positive culture. *J Infect Dis* 1997, 175:712–715.

Kennedy C, Coutoudis A, Kuhn L, Pillay K, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of vitamin A supplementation on maternal morbidity during pregnancy and postpartum among HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24(1):37-44.

Kuhn L, Abrams EJ, Chinchilla M, Tsai WY, Thea DM, New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. Sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period [letter]. *AIDS* 1996; 10:1181–1182.

Kuhn L, Abrams EJ, Matheson PB, Thomas PA, et al. Timing of maternal-infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS* 1997; 11(4):429-35.

Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, Abrams E, et al. Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *J Infect Dis* 1999;179(1):52-8.

Lallemant M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau AM, Phoolcharoen W, Essex M, McIntosh K, Vithayasai V, for the Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *New Engl J Med* 2000;343:982-91.

Lambert JS, Harris DR, Stiehm ER, Moye Jr, et al. Performance characteristics of HIV-1 DNA and RNA amplification assay for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(5):512-19.

Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996; 334(25):1664-5.

Lapointe N, Michaud J, Pekovic D, Chausseau J, Dupuy J. Transplacental transmission of HTLV-II virus. *N Engl J Med* 1985; 312:1325-6.

Leroy V, Montcho C, Manigart O, Van de Perre P et al. Maternal plasma viral load, zidovudine and mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa: DITRAME ANRS 049a trial AIDS. 2001 Mar 9; 15(4):517-22.

Lewis S, Reynolds-Kholer C, Nelson J. HIV type I infect trophoblasts, villous macrophages, and hematologic precursors in eight week embryos. *Lancet* 1990;1:565-8.

López-Gay D, Izarr C. *Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid* 2005, Vol 11(3): 47-56, en: <http://www.madrid.org/sanidad/salud/vigilancia/boletin/pdf/Marzo2005>.

Luzzati R, Del Bravo P, Di Perri G, et al. Riboflavine and severe lactic acidosis (letter). *Lancet* 1999; 353(9156): 901-2.

Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(1):87-95.

Maiques-Montesinos V, Cervera-Sánchez J, bellver-Pradas J, et al. Post-cesarean section morbidity in HIV-positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:789-92.

Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berribi A, et al. Lamivudine-Zidovudine Combination for Prevention of Maternal-Infant Transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285:2083-2093.

Masur H, Michelis M, Greene J, et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestations of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305:431-8.

Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekacewicz C, et al. Maternal viral load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. *J Infect Dis* 1997.

MMWR. *Pneumocystis pneumonia*-Los Angeles. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1981, 30: 250-2.

MMWR. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants –New York, New Jersey, California. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 1982, 31: 665-7.

Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, Bethel J, Meyer III WA, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999; 341:385-93.

Mofenson LM, McIntyre JA. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet* 2000; 355:2237-44.

Mofenson LM, Munderi P. Safety of antiretroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immun Defic Syndr* 2002; 30:200-215.

Mofenson LM. Successes and challenges in the perinatal HIV-1 epidemic in the United States as illustrated by the HIV-1 Serosurvey of childbearing women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:422-425

Mok J, De Rossi A, Ades A, Giaquinto C, Groschwarne I, Peckham C. Infants born to mothers seropositive for human immunodeficiency virus. *Lancet* 1987; 1:1164-8.

Moodley D. The SAINT trial: Nevirapine (NVP) versus zidovudine (ZDV) + lamivudine (3TC) in prevention of peripartum HIV transmission. Abstract LbOr1. XIII International AIDS Conference. Durban. July 9-14, 2000.

Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S, Zorrilla C, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:30-3.

Mostad SB, Overbaugh J, DeVange DM, *et al.*: Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet* 1997, 350:922–927.

Mur A, Prats F, Martí-Gaudes C, Yazbeck, H. Utilidad del Western blot en el diagnóstico de la infección congénita por virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin* 1988;91(21): 757.

Mwanyumba F, Gaillard P, Inion I, Verhofstede C, *et al.* Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(3):262-9.

Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, Richardson B, *et al.* Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283:1167-1174.

Nduati RW, John GC, Richardson BA, Overbaugh J, *et al.* Human immunodeficiency virus type 1-infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1995; 172(6):1461-8.

Nesheim S, Sawyer M, Meadows L, Grimes V, *et al.* Perinatal HIV transmission among women with primary infection during pregnancy. *Int Conf AIDS* 1996.

Newell M, Peckham C, Lepage P. HIV-I infection in pregnancy: implications for women and children. *AIDS* 1990.

Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS* 1998; 12:831-837.

Newell, M. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79(12):1138-1144.

Nielsen K, Boyer P, Dillon M, et al.: Presence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 and HIV-1-specific antibodies in cervicovaginal secretions of infected mothers and in the gastric aspirates of their infants. *J Infect Dis* 1996,173:1001–1004.

Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. *JAMA* 1998; 280(17): 1472.

Noguera T, Fortuny C, Sanchez E, Artuch R, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:778-82.

O'Donovan D, Ariyoshi K, Milligan P, Ota M, et al. Maternal plasma viral RNA levels determine marked differences in mother-to-child transmission rates of HIV-1 and HIV-2 in The Gambia. MRC/Gambia Government/University College London Medical School working group on mother-child transmission of HIV. *AIDS* 2000; 14(4):441-8.

Ogundele MO, Coulter JB. HIV transmission through breastfeeding: problems and prevention. *Ann Trop Paediatr* 2003; 23(2):91-106.

Owor M, Deseyve M, Duefield, et al. The one year safety and efficacy data of the HIVNET 012 trial. Abstract LbOr1. XIII International AIDS Conference. Durban. July 9-14, 2000.

Oxtoby, M. Human immunodeficiency virus and other viruses in human milk: placing the issues in broader perspective. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7: 825-35.

Pasquier C, Cairou C, Blancher A, Tourne-Petheil C, et al. Molecular evidence for mother-to-child transmission of multiple variants by analysis of RNA and DNA sequences of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998; 72(11):8493-501.

Patterson TA, Binienda ZK, Lipe GW; Gillam MP, et al. Transplacental pharmacokinetics and fetal distribution of azidothymidine, its glucuronide, and phosphorylated metabolites in late-term rhesus macaques after maternal infusion. *Drug Metab Dispos* 1997.

Pérez K, Blanch C, Casabona J, Almeda J, et al. Coverage of HIV testing among pregnant women in Catalonia, Spain. A comparison of self-reporting with medical records. *Eur J Public Health* 2004; 14(3):261-6.

Philpott S, Burger H, Charbonneau T, Grimson R, et al. CCR5 genotype and resistance to vertical transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:189-93.

Pla de Salut de Catalunya 1996-1998. Catalunya: Departament de Sanitat i Seguretat Social. 1997.
Protocol de seguiment de l'embarç a Catalunya. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. 1998; 1^a edició. 109.

Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and Interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. February 24, 2005-accessed November 17, 2005 at <http://AIDSinfo.nih.gov>.

Ramos F, García-Fructuoso MT, Almeda J, Casabona J, Coll O, Fortuna C, grupo NENEXP y grupo ad hoc de infección pediátrica por VIH en Cataluña. Determinantes de la transmisión vertical en Cataluña (1997-2001): ¿es posible su eliminación?. *Gac Sanit* 2003;17(4):275-82.

Rawlison K, Zubrow A, Harris M, Jackson V, Chao S. Disseminated Kaposi's sarcome in pregnancy: a manifestation of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Obstet Gynaecol* 1984; 25:63-65.

Read J, Newell M, Read JM. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19; (4):CD005479.

Read JS, Tuomala R, Kpamegan E, Zorrilla C, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26(3):236-45.

Renjifo B, Fawzi W, Mwakagile D, Hunter D, et al. Differences in perinatal transmission among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *J Hum Virol* 2001; 4(1):16-25.

Richardson B, John-Stewart GC, Hughes JP, Nduati R. Breast-milk infectivity in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis* 2003; 187:736-40.

Romaguera A, Binefa G, Casabona J, García de Olalla, P, y cols. Declaración de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en Cataluña. Implementación y resultados. *Gac Sanit* 2005; 19(5): 356-62.

Rowland BL, Vermillion ST, Soper DE. Schedule cesarean delivery and the prevention of human immunodeficiency virus transmission: a survey of practising obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(2):327-31

Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, Behets F., et al. Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. *N Engl J Med* 1989; 320(25):1637-42.

Saba J. Interim analysis of early efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-child transmission of HIV-1: the PETRA Trial. Abstract S7. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. January 31 - February 4, 1999.

Sandberg JA, Binienda ZK, Lipe G, Slikker Jr. Placental transfer and fetal disposition of dideoxycytidine (ddC), dideoxynosine (ddI) (abstract). *Tocologist* 1994; 14:434.

Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm INF* 2002; 78(1):58-9.

Scarlatti G. Mother-to-child transmission of HIV-1: advances and controversies of the twentieth centuries. *AIDS Rev* 2004;6(2):67-78.

Schim var der Loeff MF, Hansmann A, Awasana AA, Ota MO, et al. Survival of HIV-1 and HIV-2 perinatally infected children in The Gambia. *AIDS* 2003; 17(16):2389-94.

Semba RD. Mastitis and transmission of human immunodeficiency virus through breast milk. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918: 156-62.

Semba, RD. Vitamin A, immunity and infection. *Clin Infect Dis* 1994;19:488-99.

Semprini A. An international randomised trial of mode of delivery in HIV infected women. In: Conference Supplement: 12th World AIDS Conference. Abstract, Geneva, June 28-July 3, 1998:20. Abstract.

Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, Fiore S ,et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995;9: 913-7.

Shafer A. The effects of pregnancy on the natural evolution of HIV infection. The experience of Berlin. *Infection a HIV chez la mère et l'enfant*. PJ Berrebi A, Tricoire J. Pontonnier G eds. Toulouse 1988. 105-125

Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:773-80.

Sherman GG, Stevens G, Jones SA, Horsfield P, Stevens WS. Dried blood spots improve access to HIV diagnosis and care for infants in low-resource settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(5): 615-17.

Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, Alberico S, et al. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Aug;193(2):437-42.

Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(22):1678-80.

Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998; 12(14): 1805-13.

Sprecher S, Soumenkoff G, Puissant F, Degueudre M. Vertical transmission of HIV in 15- week fetus (letter). *Lancet* 1986; 2(8501):288-9.

St Louis ME, Kamenga M, Brown C, Nelson AM, et al. Projet SIDA, Kinshasa, Zaire. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. *JAMA* 1993; 269(22):2853-9.

Stern JO, Robinson PA, Love J, et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34:S21-33.

Sunstrum J, Meriwether C, Sobel J. HIV does not replicate in human vaginal epithelial cells. V Conferencia Internacional sobre SIDA, Montreal 1989.

Temmerman M, Nyong'o AO, Bwayo J, Fransen K, et al. Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1): 700-5.

The French Pediatric HIV Infection Study Group, European Collaborative Study: Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997, 14:442–450.

The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001;15(3):357-68.

The Petra study team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1178-86.

Thea DM, Steketee RW, Pliner V, Bornschlegel K, et al. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS* 1997.

Thiry L, Sprecher S, Jonkhaer T. Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985; 2:891-2.

Timmermans S, Tempelman C, Goldfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *AIDS* 2005; 19:795-9.

Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW, Jennings C, et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis* 2003; 187(3):375-84.

Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of adverse outcomes. *N Engl J Med* 2002; 346: 1863-70.

UNAIDS/WHO 05. Report on the global AIDS epidemic: 5th global report. UNAIDS, December 2005 at: <http://www.unaids.org>.

Van Rompay KK, Otsyula MG, Marthas ML, et al. Immediate zidovudina treatment protects simian immunodeficiency virus-infected newborn macaques against rapid onset of AIDS. *Antimicrob Agents Chemoter*, 1995;39(1): 125-31.

Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España.. Registro nacional de casos de SIDA. Actualización a 30 de junio de 2005. Informe Semestral número 1, año 2005.

Visnegarwala F, Krause K, Musher D. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127:947.

Visnegarwala F, Krause KL, Musher DM. Severe diabetes associated with protease inhibitor therapy (letter). *Ann Intern Med* 1997; 127(10): 947.

Vogt MW, Witt DJ, Craven DE: Isolation of HTLV-III/LAV from cervical secretions of women at risk for AIDS. *Lancet* 1986, i:525–527.

Wabwire-Mangen F, Gray RH, Mmiro FA, Ndugwa C, et al. Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-child transmission of HIV-1 in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22:379-85.

Wade NA, Birkhead GS, Warren B, et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *New Engl J Med* 1998;339:1409-1414.

Wang Y, Livingston E, Patil S, et al. Pharmacokinetics of didanosina in antepartum and postpartum human immunodeficiency virus-infected women and their neonates: an AIDS clinical trials group study. *J Infect Dis* 1999; 180(5): 1536-41.

Wara D, Tuomala R, Bryson Y. PACTG 358-safety, pharmacokinetics and antirretroviral activity of indinavir, zidovudine (ZDV), and lamivudine (3TC) in HIV-1 seropositive pregnant women and infants. 2nd Conference of Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants. Montreal, Canada 1999 (Abstract 447).

Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, et al and the French Perinatal Cohort. Is intrapartum intravenous zidovudine still beneficial to prevent mother-to-child transmission? 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-25 February 2005, Boston, Ma, USA #781.2-23-2005. Abstract.

Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:781-785.

Wiktor SZ, Leroy V, Ekpini ER. 24-month efficacy of short-course zidovudine for the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission in a breast feeding population: A pooled analysis of two randomized trials in West Africa. Abstract TuOrB354. XIII International AIDS Conference. Durban. July 9-14, 2000.

Willumsen JF, Filteau SM, Coutsooudis A, Newell ML, et al. Breastmilk RNA viral load in HIV-infected South African women: effects of subclinical mastitis and infants feeding. *AIDS* 2003; 17(3):407-14.

Wiysonge C, Shey M, Sterne J, Brocklehurst P, et al. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4): CD003648.

World Health Organization (WHO) Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention Of Infant Mortality. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. *Lancet* 2000; 355:451-55.

Yang Ch, Li M, Newman R, Shi Y, et al. Genetic diversity of HIV-1 in western Kenia: subtype-specific differences in mother-to-child transmission. *AIDS* 2003; 17(11):1667-74.

Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, Gold J. Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet* 1985; 1(8434):896-8.

Zorrilla C, Van Dyke R, Bardequez A, et al. Clinical reponse, safety, and tolerability to saquinavir-SGC with low-dose ritonavir boosting in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-1 infected pregnant women: Preliminary results of PACTG 386. 10th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA. February 10-14, 2003 (Abstract 887).

Zurrer M, Biedermann K, Rudin C, Lauper U. Premature labor in HIV infected women. Swiss "HIV and Pregnancy" Study Group. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1995;199(2):58-64.