

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
BARCELONA**

FACULTAD DE MEDICINA

**“Transmisión vertical en una población de
gestantes infectada por el virus de la
inmunodeficiencia humana”**

**Tesis Doctoral presentada por
D. Antonio Payà Panadés, para optar
al grado de Doctor en Medicina y Cirugía**

Barcelona, 2003

Don Ramón CARRERAS COLLADO, Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología, de la Universidad Autónoma de Barcelona.

CERTIFICA: que Don Antonio PAYÀ PANADÉS, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección la memoria que presenta con el título: “**Transmisión vertical en una población de gestantes infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana**”, que reúne los requisitos para ser defendida ante el tribunal oportuno y puede optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste y a petición del interesado, firmo el presente certificado en Barcelona a veinte de Enero del dos mil tres

Fdo: Ramón Carreras Collado

A la meva dona, Sílvia, per ser la meva vida
a les meves filles, l'Elena i l'Anna, per ser parts d'aquesta vida
i a els meus pares, per donar-mela

Agradecimientos:

Al Dr. Pedro Durán Sánchez, gracias a él descubrí, durante mi época de residente, el significado clínico de la Obstetricia.

Al Profesor Lluís Cabero Roura, quien me introdujo en la metodología de la Perinatología.

A todos los miembros del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital del Mar, médicos, enfermeras, auxiliares, administrativas, por su contribución en la confección de este trabajo, y especialmente a la Dra. María Teresa Rovira Pugés, a la Dra. María Teresa Antorn Santacana, a la Dra. Cristina Mariné Quesada y a la Dra. Carolina Rueda, que colaboraron, muy eficazmente, por interés científico, y sobre todo por amistad, en la recogida de datos de esta tesis.

A “mis comadronas de los miércoles”, Carmen Miras y Nuria Sánchez, por su amistad y sus conocimientos de la Obstetricia diaria y a todo el personal de la Sala de Partos, especialmente a Toñi (Antonia Leal) por todos estos años de amistad y compañerismo.

A los Servicios de Medicina Interna (Enfermedades Infecciosas) y de Pediatría, por su estrecha colaboración en el control de las gestantes y de los recién nacidos, que integran este trabajo, y especialmente al Dr. Antonio Mur Sierra por su buena amistad.

Al Sr. Juan Vila por su apoyo fundamental en la realización del estudio estadístico.

Y, muy especialmente, al Profesor Ramón Carreras Collado, amigo, compañero, y director de la presente tesis. Persona, especialmente, “encargada” de realizar el adecuado Feed-Back

positivo para la realización de este trabajo y que, sin su constante estímulo personal y científico hubiera sido tarea difícil su finalización.

Índice de contenido

1	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	1
1.1.1	Historia de la enfermedad	1
1.1.2	Etiología y mecanismo infectivo del VIH.....	5
1.1.2.1	Morfología del VIH.	5
1.1.2.2	Ciclo vital del VIH.	7
1.1.2.3	Genoma del VIH.....	10
1.1.2.4	Heterogeneidad molecular del VIH-1.	11
1.1.3	Epidemiología	13
1.1.4	Transmisión.....	22
1.1.4.1	Transmisión sexual.....	22
1.1.4.2	Transmisión parenteral.....	25
1.1.4.3	Factores que facilitan la transmisión.....	26
1.1.4.3.1	Infectividad del transmisor	26
1.1.4.3.2	Susceptibilidad del receptor.....	27
1.1.4.3.3	Propiedades virales.....	28
1.1.5	Clínica.....	29
1.1.5.1	Síndrome agudo por el VIH	30
1.1.5.2	Estadio asintomático. Latencia clínica.....	32
1.1.5.3	Enfermedad sintomática precoz.....	33
1.1.5.3.1	Linfadenopatías generalizadas.	34
1.1.5.3.2	Lesiones bucales.	34
1.1.5.3.3	Reactivación del herpes zoster.	34

1.1.5.3.4 Trombocitopenia.....	35
1.1.5.3.5 Enfermedad neurológica.....	36
1.1.5.3.6 Infecciones oportunistas.....	40
1.1.5.3.7 Enfermedades neoplásicas.....	50
1.1.6 Diagnóstico.....	52
1.1.7 Monitorización analítica de los pacientes con infección por el VIH.....	59
1.2 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Perinatología	61
1.2.1 Historia de la infección por VIH en Medicina Perinatal.....	61
1.2.2 Transmisión perinatal del VIH.....	63
1.2.2.1 Transmisión transplacentaria:.....	63
1.2.2.2 Transmisión intraparto:.....	64
1.2.2.3 Transmisión a través de la lactancia materna:.....	65
1.2.2.4 Factores de riesgo de transmisión vertical:.....	67
1.2.2.4.1 Factor geográfico.....	67
1.2.2.4.2 Edad materna y paridad.....	68
1.2.2.4.3 Adicción a drogas por vía parenteral.....	68
1.2.2.4.4 Estadio clínico materno.....	68
1.2.2.4.5 Enfermedades de transmisión sexual.....	69
1.2.2.4.6 Déficit de vitamina A.....	69
1.2.2.4.7 Prematuridad.....	70
1.2.2.4.8 Maniobras intraparto.....	71
1.2.2.4.9 Tiempo de amniorraxis.....	71
1.2.2.4.10 Tipo de parto.....	71
1.2.2.4.11 Lactancia materna.....	74
1.2.2.4.12 Carga Viral.....	75

Factores de transmisión perinatal del VIH:	77
1.2.2.5 Influencia del embarazo sobre la enfermedad.....	78
1.2.2.5.1 Número de CD ₄ y niveles de RNA-VIH durante el embarazo.....	78
1.2.2.5.2 Curso clínico de la infección durante el embarazo.....	79
1.2.2.6 Efectos de la infección sobre el embarazo	79
1.2.2.7 Historia del tratamiento antirretroviral durante la gestación	81
1.2.2.8 Parto en la paciente infectada por el VIH	90
1.2.2.9 Recién nacido de madre seropositiva. SIDA pediátrico	93
2 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DE LA TESIS	95
2.1 Hipótesis de trabajo.....	95
2.2 Objetivos de la tesis	98
2.2.1 Objetivo principal.....	98
2.2.2 Objetivos secundarios.....	98
3 PACIENTES Y MÉTODO	99
3.1 Pacientes	99
3.2 Protocolo de control de la gestante VIH positiva	101
3.3 Protocolo de atención al recién nacido de madre seropositiva.....	108
3.4 Métodos	111
3.4.1 Diagnóstico de la infección VIH en las gestantes.....	111
3.4.1.1 Técnicas	111
3.4.1.1.1 Detección de anticuerpos.....	111
3.4.1.1.2 Detección de antígeno	111
3.4.1.1.3 Estudio inmunológico	112

3.4.1.2	Estadíaje clínico VIH en las gestantes.....	112
3.4.1.3	Criterios de infección/no infección neonatal.....	112
3.4.1.4	Variables analizadas.....	113
3.4.1.4.1	Método estadístico	113
4	RESULTADOS.....	115
4.1	Prevalencia de la infección por VIH	115
4.2	Edad.....	117
4.3	Mecanismo de contagio del VIH	119
4.4	Tiempo de evolución de la seropositividad desde el momento del diagnóstico hasta el parto	121
4.5	Control gestacional.....	124
4.6	Estadio VIH.....	126
4.7	Serología del Virus de la Hepatitis B (HbsAg)	128
4.8	Serología Virus de la Hepatitis C (VHC)	130
4.9	Citología cérvico-vaginal	132
4.10	Semanas en el momento del parto.....	134
4.11	Patología Obstétrica	135
4.11.1	Prematuridad	136
4.11.1.1	Prematuridad y ADVP.....	136
4.11.1.2	Prematuridad y Nivel de CD4	137
4.11.1.3	Prematuridad y Control gestacional.....	138
4.11.1.4	Prematuridad y transmisión perinatal.....	139

4.11.2	Ruptura prematura de membranas.....	140
4.11.3	Retraso del Crecimiento Intrauterino (RCIU)/ Bajo Peso al nacer.....	141
4.12	Nivel de linfocitos CD4 positivos (tercer trimestre).....	143
4.13	Carga viral plasmática (PCR-RNA-VIH-1).....	147
4.14	Tratamiento antirretroviral.....	149
4.14.1	Tratamiento antirretroviral y transmisión vertical.....	155
4.15	Malformaciones Congénitas.....	157
4.16	Tiempo de amniorraxis.....	158
4.17	Tipo o vía de parto.....	160
4.18	Distribución del peso de los recién nacidos.....	162
4.19	Equilibrio ácido-base de vasos umbilicales.....	165
4.20	Seguimiento pediátrico.....	166
4.21	Infección Neonatal.....	168
4.22	Factores de riesgo de transmisión vertical.....	169
4.23	Mortalidad perinatal.....	171
4.24	Control gestacional y su relación con distintas variables.....	172
4.24.1	Control gestacional y adicción a drogas por vía parenteral.....	172
4.24.2	Control gestacional y tiempo de evolución de la enfermedad.....	175
4.24.3	Control gestacional y contagio por vía sexual.....	176
4.24.4	Control gestacional y coinfección por VHB y/o VHC.....	177
4.24.5	Control gestacional y criterios de SIDA (estadio de la enfermedad).....	178
4.24.6	Control gestacional y tratamiento antirretroviral.....	179

4.24.7	Control gestacional y grupos de edad.....	181
4.24.8	Factores de riesgo de mal control gestacional.....	182
5	DISCUSIÓN.....	185
5.1	Epidemiología	185
5.1.1	Prevalencia de Seropositividad	186
5.2	Variables no relacionadas con la transmisión perinatal.....	190
5.2.1	Edad.....	190
5.2.2	Mecanismo de contagio del VIH	192
5.2.3	Patología cérvico-vaginal.....	193
5.2.4	Peso neonatal	196
5.2.5	Equilibrio ácido-base.....	197
5.2.6	Seguimiento pediátrico.....	198
5.3	Variables relacionadas con la transmisión perinatal.....	200
5.3.1	Tiempo de evolución entre el diagnóstico de la seropositividad y el parto	200
5.3.2	Estadio VIH	202
5.3.3	Coinfección de virus de Hepatitis B y C	203
5.3.4	Patología Obstétrica	205
5.3.5	Nivel de linfocitos CD4 positivos.....	211
5.3.6	Carga viral plasmática (PCR-RNA-VIH-1).....	213
5.3.7	Tratamiento antirretroviral.....	214
5.3.8	Tiempo de amniorraxis.....	219
5.3.9	Tipo o vía de parto	220
5.4	Infección neonatal (transmisión perinatal)	222
5.5	Mortalidad Perinatal	224

5.6	Factores de riesgo de mal control gestacional	225
5.6.1	Adicción a drogas por vía parenteral	226
5.6.2	Tiempo de evolución de la enfermedad	227
5.6.3	Contagio vía sexual.....	228
5.6.4	Tratamiento antirretroviral.....	228
6	CONCLUSIONES	230
7	BIBLIOGRAFIA	233

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura esquemática del VIH.....	6
Figura 2. Ciclo vital del VIH.....	8
Figura 3. Síndrome agudo por el VIH.....	30
Figura 4: Algoritmo de pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por VIH-1.....	57
Figura 5. Distribución de los casos de SIDA, por años, hasta Junio 2001	62
Figura 6. Clasificación de la infección por el VIH en niños menores de 13 años	94
Figura 7. Distribución anual de las gestantes VIH +	100
Figura 8. Distribución de las gestantes por periodos de estudio	100
Figura 8. Prevalencia de seropositividad VIH en la gestación	116
Figura 9. Distribución de las pacientes por grupos de edad.....	117
Figura 10. Distribución por grupos de edad en los diferentes periodos del estudio	118
Figura 11. Distribución de los mecanismos de contagio del VIH.....	120
Figura 12. Distribución según tiempo de evolución de la seropositividad	122
Figura 13. Gráfico de la distribución de las pacientes según su control gestacional	124
Figura 14. Gráfico de la distribución de las pacientes según su estadio clínico	126
Figura 15. Gráfico de la distribución de las pacientes según su positividad HBsAg.....	128
Figura 16: Distribución esquemática de las pacientes según su seropositividad VHC.....	130
Figura 17. Gráfico de la distribución de las citologías C-V realizadas en los tres periodos	133
Figura 18. Gráfico de distribución de las medias de las semanas de gestación en el momento del parto.....	134
Figura 19. Patología Obstétrica	135
Figura 20. Gráfico de la distribución de las medias de linfocitos CD ₄	145
Figura 21. Evolución de la carga viral plasmática	148
Figura 22. Gráfico de la distribución de las gestantes según el tiempo de amniorrexis	158

Figura 23. Evolución del tipo de parto en las pacientes VIH positivas.....	160
Figura 24. Gráfico de distribución de los pesos de los recién nacidos,	162
Figura 25. Gráfico de distribución del seguimiento pediátrico.....	167
Figura 26. Grafico de la transmisión vertical durante los tres periodos	168
Figura 27. Análisis multivariado del control gestacional ajustado para uso de drogas por vía parenteral y periodo del estudio	174

Índice de tablas

Tabla I. Resumen mundial de la epidemia VIH/SIDA, Diciembre de 2001.....	4
Tabla II. Sistema de clasificación revisada en 1993 de la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por el VIH y la vigilancia extendida del SIDA.....	53
Tabla III. Categorías clínicas de la infección por VIH	54
Tabla IV. Protocolo de control de la gestante VIH positiva.....	106
Tabla V. Objetivos del seguimiento de los recién nacidos, hijos de madres infectadas por el VIH.	109
Tabla VI. Control y seguimiento del niño con infección VIH	110
Tabla VII. Prevalencia anual serología VIH en la población del estudio.....	115
Tabla VIII. Prevalencia de seropositividad VIH por periodos de estudio.....	116
Tabla X: Distribución de los mecanismos de contagio VIH	120
Tabla XI. Distribución del tiempo de evolución de la seropositividad por periodos	122
Tabla XII. Transmisión vertical según el tiempo de evolución de la enfermedad.....	123
Tabla XIII. Distribución de las pacientes según su control gestacional.....	125
Tabla XIV. Tasa de transmisión vertical y control gestacional.....	125
Tabla XV. Distribución de las pacientes según su estadio clínico.....	127
Tabla XVI. Distribución de la tasa de transmisión según categoría clínica	127
Tabla XVII. Distribución de las pacientes según su positividad HbsAg	128
Tabla XVIII. Prevalencia HBsAg según factor de riesgo de contagio VIH.....	129
Tabla XIX. Distribución de la transmisión vertical según la coinfección con VHB.....	129
Tabla XX. Distribución de las pacientes según su positividad VHC.....	130
Tabla XXI Prevalencia VHC según factor de riesgo de contagio VIH.....	131
Tabla XXII. Distribución de la tasa de transmisión vertical según la coinfección con VHC.	131
Tabla XXIII. Distribución de las citologías C-V realizadas en los tres periodos.....	133

Tabla XXIV. Hallazgos en la citología cérvico-vaginal.....	133
Tabla XXV. Distribución de la media de las semanas de gestación en el parto.....	134
Tabla XXVI. Distribución de la patología obstétrica.....	136
Tabla XXVII. Prematuridad y adicción a drogas vía parenteral.....	136
Tabla XXVIII. Análisis bivariado de la tasa de prematuridad según la advp	137
Tabla XXIX. Categorías de CD4 y prematuridad.....	137
Tabla XXX. Porcentaje de CD4 y prematuridad.....	138
Tabla XXXI. Tasa de prematuridad según el control gestacional.....	138
Tabla XXXII. Distribución de la tasa de transmisión perinatal y prematuridad.....	139
Tabla XXXIII. Análisis bivariado de la transmisión vertical y prematuridad.....	139
Tabla XXXIV. Prevalencia de ruptura de membranas (RPM) según la época del estudio	140
Tabla XXXV. Distribución de la transmisión perinatal según la presencia de RPM	140
Tabla XXXVI. Análisis bivariado de la transmisión vertical y la RPM	141
Tabla XXXVII. Distribución del retraso del crecimiento intrauterino según advp	141
Tabla XXXVIII. Distribución del retraso del crecimiento intrauterino según control gestacional	142
Tabla XXXIX. Análisis multivariado de los factores de riesgo de RCIU, ajustado para advp y control prenatal.....	142
Tabla XL. Distribución de la tasa de transmisión perinatal y bajo peso al nacer.....	143
Tabla XLI. Distribución de los niveles de CD ₄ en el total de la población del estudio	143
Tabla XLII. Distribución de los niveles de CD ₄ (valor absoluto), según periodos.....	144
Tabla XLIII Distribución del porcentaje de CD4, según periodo	145
Tabla XLVI. Distribución de las medias del porcentaje de linfocitos CD ₄	145
Tabla XLV. Valores absolutos de CD4 y transmisión perinatal.....	146
Tabla XLVI. Porcentaje de CD4 y transmisión perinatal.....	146

Tabla XLVII. Cargas virales. Distribución detectables/indetectables.....	147
Tabla XLVIII. Distribución del tratamiento antirretroviral.....	149
Tabla XLIX. Porcentaje de utilización de antirretrovirales.....	150
Tabla L. Distribución del uso del protocolo 076 desde 1995 al 2001	151
Tabla. LI. Distribución según tipo de tratamiento	152
Tabla LII. Tratamiento antirretroviral y advp (adherencia al tratamiento)	152
Tabla LIII. Distribución del momento de finalización de la gestación según tratamiento	153
Tabla LIV. Duración de la gestación y uso de inhibidores de las proteasas.....	153
Tabla LV. Distribución de la aparición de RCIU según tratamiento.....	154
Tabla LVI. Distribución del logaritmo de la CV plasmática según tratamiento	154
Tabla LVII. Transmisión perinatal y tratamiento antirretroviral.....	155
Tabla LVIII. Tasa de transmisión vertical según el tipo de tratamiento	156
Tabla LIX. Resumen de las características maternas de los casos de malformaciones congénitas.....	157
Tabla LX. Distribución de las gestantes según el tiempo de amniorraxis.....	158
Tabla LXI. Transmisión perinatal y tiempo de amniorraxis	159
Tabla. LXII. Distribución según la vía de parto	160
Tabla LXIII. Tasa de transmisión vertical y vía de parto	161
Tabla LXIV. Distribución de los pesos de los recién nacidos,	162
Tabla LXV. Distribución del peso de los recién nacidos, por categorías y según periodos....	163
Tabla LXVI. Distribución del peso al nacer, según niveles de CD ₄ maternos.....	163
Tabla LXVII. Análisis bivariado del peso fetal ajustado según categoría de nivel de CD ₄	164
Tabla LXVIII. Transmisión perinatal y peso fetal al nacer.....	164
Tabla LXIX. Distribución del resultado de los pH de arteria umbilical.....	165
Tabla LXX. Distribución del resultado de los pH de vena umbilical.....	165

Tabla LXXI. Distribución del seguimiento pediátrico.....	167
Tabla LXXII. Distribución de la transmisión vertical.....	168
Tabla LXXIII: análisis bivariado de las variables implicadas en la transmisión vertical	169
Tabla LXXIV. Relación entre el control gestacional y la advp.....	173
Tabla LXXV. Regresión logística del control gestacional ajustado para uso de drogas por vía parenteral y periodo del estudio, usando como variable de referencia las pacientes no adictas a drogas por vía parenteral pertenecientes a la primera época del estudio	174
Tabla LXXVI. Distribución del control gestacional según tiempo de evolución.....	175
Tabla LXXVII. Relación entre el control gestacional y el tipo de contagio	176
Tabla LXXVIII. Distribución según positividad HbsAg y control gestacional.....	177
Tabla LXXIX. Distribución según positividad VHC y control gestacional	177
Tabla LXXX. Distribución según estadio clínico y control gestacional.....	178
Tabla LXXXI Distribución según tratamiento y control gestacional.....	179
TABLA LXXXII. Distribución según tipo de tratamiento y control prenatal.....	179
Tabla LXXXIII. Análisis bivariado del control gestacional y tipo de tratamiento	180
Tabla LXXXIV. Distribución del control gestacional según grupos de edad.....	181
TABLA LXXXV. Factores de riesgo crudo de mal control gestacional. Análisis bivariado...	183
Tabla LXXXVI. Análisis multivariado del control gestacional, ajustado para advp/época del estudio, tiempo de evolución de seropositividad y contagio sexual.	184
Tabla LXXXVII. Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla-León, Galicia, Murcia y Melilla.....	187
Tabla LXXXVIII. Seroprevalencia infección VIH durante la gestación.....	188
Tabla LXXXIX. Variables y transmisión perinatal.....	189
Tabla XC. Edad media de diferentes series	191
Tabla XCI. Neoplasia cervical intraepitelial (CIN).....	196

Tabla XCII. Tasas de seguimiento pediátrico por año y autor	198
Tabla XCIII. Prevalencias de Retraso de Crecimiento Intrauterino en gestantes VIH+	209
Tabla XCIV. Aplicación del protocolo ACTG 076	215
Tabla XCV. Repaso histórico de las Tasas de transmisión perinatal	223

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

1.1.1 Historia de la enfermedad

Las tres primeras publicaciones respecto a la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana datan del año 1981 (Gottlieb, 1981; Masur, 1981; Siegal, 1981) cuando se describieron una serie de procesos caracterizados por el desarrollo de un estado de inmunodeficiencia severo y de curso evolutivo rápido en sujetos previamente sanos, en los que se observaba la aparición de distintas enfermedades infecciosas de tipo oportunista como la neumonía por *Pneumocystis Carinii* (Gottlieb, 1981; Masur, 1981), la candidiasis esofágica (Gottlieb, 1981), o lesiones herpéticas ulcerativas (Siegal, 1981) y de neoplasias poco frecuentes como el sarcoma de Kaposi (Friedman-Kien AE, 1982) la cual presentaba una distribución epidemiológica distinta la conocida hasta entonces.

Dos hechos fueron los que pusieron en alerta frente a este proceso, por una parte el aumento del uso de la Pentamidina, advertido por el Centro para el control de las enfermedades en Los Ángeles (USA), utilizada para el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis Carinii* en cinco varones homosexuales y el aumento de la incidencia del Sarcoma de Kaposi en Nueva York en hombres con las mismas tendencias sexuales.

La circunstancia epidemiológica de que la enfermedad afectara a varones homosexuales hizo que empezara a denominarse GRID (Gay-Related Immune Deficiency), pero al observar que no sólo afectaba a dicho grupo poblacional, sino también a otros grupos como a adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), a pacientes que recibían transfusiones con determinada periodicidad por su patología de base (hemofílicos) y a pacientes haitianos, provocó que se desechara este apelativo, y se propusiera el de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Rápidamente empezaron a surgir hipótesis en cuanto a la etiología del SIDA, algunas más acertadas que otras, como que la enfermedad se producía por contacto con el espermatozoides o por la ingestión de nitrato de amilo, estimulante de uso común entre la población homosexual. Otra de las hipótesis apuntaba sobre la posibilidad de que la caída inmunológica no fuera ocasionada por un agente en particular sino por proteínas exógenas transportadas a través de los leucocitos de otros individuos transfundidos por diferentes patologías o por punción endovenosa con material previamente utilizado.

Las teorías que prevalecieron fueron las que abogaban por la existencia de un agente común y único que producía los trastornos hasta ese momento descritos, por lo que se barajaron todo tipo de agentes de tipo infeccioso como bacterias, hongos o virus. Las bacterias y los hongos se descartaron rápidamente después de observar los primeros casos en hemofílicos, pues era prácticamente imposible que dichos gérmenes atravesaran los filtros que se utilizan para preparar el factor VIII, necesario para su tratamiento, a partir del plasma de donantes. Así pues, sólo cabía pensar en algún tipo de virus que pudiera provocar un cuadro de similares características, como el *Citomegalovirus* o el *virus de Epstein-Barr*. Estos virus fueron descartados posteriormente ya que ambos tenían escasa afinidad por los linfocitos con receptores CD₄ y

por ser conocidos desde hacía mucho tiempo sin que hubieran protagonizado cuadros tan espectaculares.

En el mismo año de la descripción de los primeros cuadros clínicos fue cuando desde el centro para el control de las enfermedades (E.E.UU.) se postuló la existencia de un nuevo agente infeccioso, con toda probabilidad vírico, causante del SIDA. En 1982 ya se habían comunicado casos de SIDA desde 14 países en el mundo.

Las investigaciones se centraron en el retrovirus del tipo HTLV-I aislado en 1980 por el grupo de Gallo (Poiesz, 1980) al observar ciertas similitudes clínicas y epidemiológicas entre ese virus y el propuesto agente productor del SIDA, como la propagación por vía hemática, por vía sexual y por infección congénita, así como una gran afinidad por los linfocitos con receptores CD₄ y la leve depresión inmunológica que suele acompañar a la infección por este retrovirus productor de leucemias. Ese mismo año las investigaciones sobre este grupo de virus llevaron al descubrimiento del HTLV-II.

Al mismo tiempo, el grupo de Montaigner, en el Instituto Pasteur de París, aíslan en Mayo de 1983, un nuevo retrovirus a partir de una adenopatía de un paciente afecto de poliadenopatía generalizada, proceso habitual en algunos casos iniciales de SIDA, al que denominaron Virus asociado a la Linfadenopatía (LAV) (Barré-Sinoussi F, 1983).

En Mayo del año siguiente el grupo de Gallo aisló otro retrovirus con gran afinidad por lo linfocitos T4 al que denominaron HTLV-III (Gallo, 1984). Poco tiempo después se demostró que tanto el LAV como el HTLV-III no eran más que estirpes distintas del mismo retrovirus.

El Comité Internacional de Taxonomía Vírica en Mayo de 1986 adoptó una propuesta de denominación común, bautizando al virus como Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (viruses, 1986).

Desde entonces y hasta la actualidad la epidemia provocada por este virus ha desbordado las predicciones de la mayoría de los organismos oficiales dedicados a tabular y analizar los datos epidemiológicos de la enfermedad. En este momento, los datos obtenidos por la UNAIDS (ONUSIDA - Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA) en Diciembre del año 2001 arrojan las siguientes cifras:

Personas que viven con el VIH/SIDA	Total	40 millones
	Adultos	37,2 millones
	Mujeres	17,6 millones
	< de 15 años	2,7 millones
Nuevas infecciones por el VIH en 2001	Total	5 millones
	Adultos	4,3 millones
	Mujeres	1,8 millones
	< de 15 años	800 000
Defunciones causadas por el SIDA en 2001	Total	3 millones
	Adultos	2,4 millones
	Mujeres	1,1 millones
	< de 15 años	580 000

Tabla I. Resumen mundial de la epidemia VIH/SIDA, Diciembre de 2001
 ONUSIDA/OMS/01.76S WHO/CDS/CSR/NCS/2001.2
 (Versión española, Diciembre de 2001)
 ISBN 92-9173-134-X

1.1.2 Etiología y mecanismo infectivo del VIH

El agente etiológico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) es el VIH, que pertenece a la familia de los retrovirus humanos, dentro de la subfamilia lentivirus. Los cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecen a dos grupos distintos: los virus linfotrópicos T humanos, HTLV-I y HTLV-II (retrovirus transformadores), y los virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2 (virus citopáticos). El VIH-1 es el principal productor del SIDA en todo el mundo y comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica. El VIH fue aislado por primera vez en el Instituto Pasteur de París (Barré-Sinoussi F, 1983). El VIH-2 se identificó primero en 1986 en pacientes de África Occidental y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región. Sin embargo, después se describieron casos en Europa, América del Sur, Canadá y Estados Unidos. Éste tiene una relación filogenética más estrecha con el virus de la inmunodeficiencia del simio (VIS) encontrado en los mangabeys (*Cercocebus*), mientras que el VIH-1 está más emparentado con un VIS que fue encontrado en chimpancés en 1990.

1.1.2.1 Morfología del VIH.

El estudio por microscopía electrónica revela que el virión del VIH es una estructura icosaédrica estando provista de numerosas proyecciones externas formadas por las dos proteínas principales de cubierta, la gp120 de localización externa y la gp41 transmembrana. El virión se incorpora a distintas proteínas del huésped, entre las que se encuentran los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clases I y II existentes en la bicapa lipídica. En la figura siguiente se representa esquemáticamente la estructura del VIH-1.

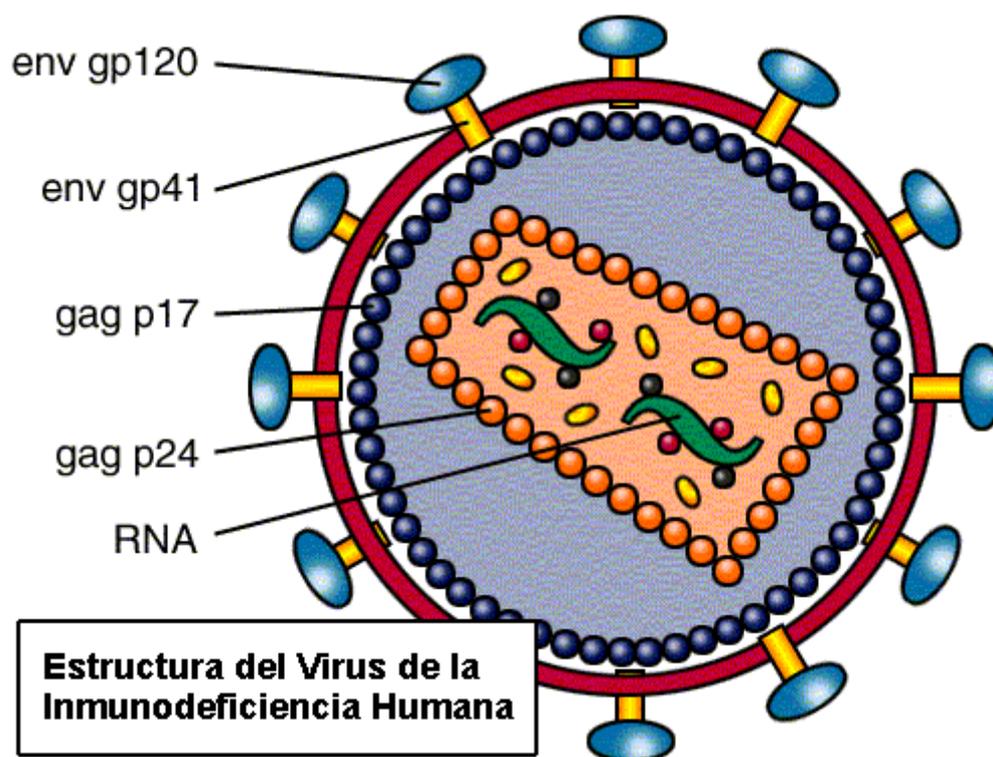


Figura 1. Estructura esquemática del VIH

1.1.2.2 Ciclo vital del VIH.

El VIH es un virus ARN cuya característica esencial es la transcripción inversa de su ARN genómico a ADN gracias a la actividad de la enzima *transcriptasa inversa*. El ciclo vital del VIH se inicia con la unión de alta afinidad de la proteína gp120 a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal a su receptor en la superficie de la célula huésped. Este receptor es una molécula proteica (Figura 2) de 55kDa que se encuentra de manera predominante en una subpoblación de linfocitos T responsable de la función colaboradora o inductor del sistema inmunitario (receptor CD₄), dicha molécula fue caracterizada un año más tarde del aislamiento del VIH por diferentes grupos (Dalglish, 1984; Klatzmann, 1984). Esta molécula también se expresa sobre la superficie de otras células como los macrófagos, los monocitos, las células dendríticas y las células de Langerhans. Pronto se hizo evidente que la presencia de CD₄ era condición necesaria pero no suficiente para permitir el proceso de entrada del virus en la célula diana: en células de ratón en las que se expresó CD₄ humano se producía la unión del virión a la molécula de CD₄ pero no se producía el proceso de fusión de membranas, indispensable para que el *core* viral penetre en la célula (Maddon, 1986). Estos experimentos llevaron a postular la existencia de otro correceptor o correceptores que fueron denominados "factores de fusión". En Junio de 1996 se describe el primer correceptor del VIH que denominan "Fusina" y que permitiría la entrada de cepas virales de laboratorio pero no de aislados de pacientes (Feng, 1996). Esta molécula conocida previamente como LESTR, cuyo ligando y función eran desconocidos, forma parte de la familia de receptores de tipo "siete dominios transmembrana" (7M) a la que pertenecen también los receptores de quimiocinas. Estos trabajos fueron la base que permitió caracterizar los principales correceptores del VIH. En poco tiempo se describen los receptores de quimiocinas CCR5, CCR3 y CCR2 que pueden actuar como correceptores (Alkhatib, 1996; Choe, 1996; Deng, 1996; Dragic, 1996).

En Agosto de 1996, dos grupos describen simultáneamente que el ligando natural de Fusina es una quimiocina ya conocida y denominada SDF-1 (factor derivado de células estromales) (Bleul, 1996; Oberlin, 1996). Este descubrimiento permitió definir que existían dos tipos de correceptores del VIH, pertenecientes a dos familias de correceptores de quimiocinas (CC y CXC) pero sobre todo que las previamente denominadas cepas "sincitiales" (SI) y "No sincitiales" (NSI) del VIH se caracterizaban por utilizar de forma selectiva uno de los dos tipos de correceptor: las cepas SI utilizaban el correceptor CXCR4/Fusina, mientras que las cepas NSI utilizaban los receptores de tipo CC (CCR5 principalmente).

Para que se produzca la entrada del virus en la célula deben producirse una serie de procesos: la unión a los receptores CD₄, el desplegamiento de la molécula de gp120, la unión al correceptor, la probable inducción de cambios conformacionales en la molécula gp41, la inserción del péptido de fusión en la membrana celular, fusión de membranas y la internalización del core viral

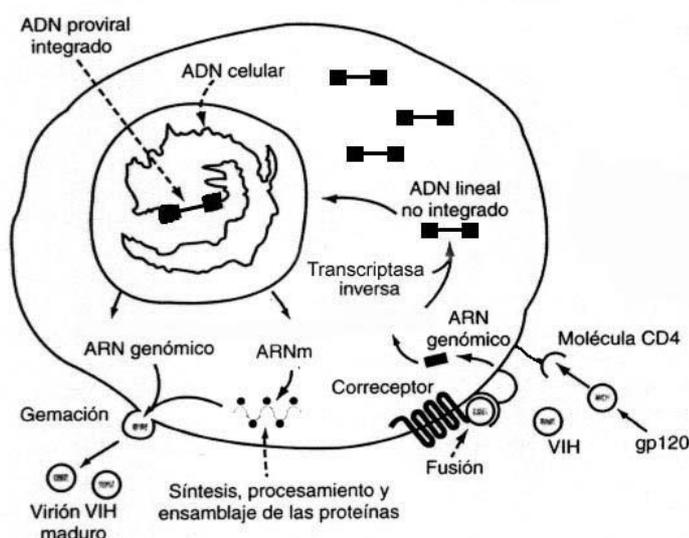


Figura 2. Ciclo vital del VIH

Parece ser que otras moléculas de la célula huésped pueden colaborar en la interacción entre la envuelta viral y la célula, como las del HLA de clase I y II, β_2 -microglobulina, etc. (Stott, 1991), dicha interacción depende en gran medida de la unión a la molécula de CD₄ de los linfocitos, monocitos, células dendríticas, microglía y otras células de estirpe macrofágica (Collman, 1990; Dalgleish, 1984; Klatzmann, 1984). Además de su función de unión a la gp120, la molécula de CD₄ induce cambios de conformación en la envuelta viral que exponen el dominio de interacción con los receptores de quimiocinas (Wyatt, 1998; Wyatt, 1998). El dominio V3 de la gp120 y un epítipo adyacente son los determinantes mayores del tropismo por CXCR4 o CCR5. Esta segunda interacción entre el asa V3 de la gp120 y el correceptor probablemente induce nuevos cambios en la estructura espacial de la gp120 que expone el dominio N-terminal de la gp41. Esta región contiene el llamado "péptido de fusión", una región altamente hidrofóbica que una vez anclada en la membrana induce la fusión entre las membranas plasmática y la envuelta viral (Wyatt, 1998; WyattSodroski, 1998).

Tras la unión, se produce su fusión con la membrana de la célula huésped a través de la molécula gp41 y el ARN genómico del VIH pierde su cubierta y se introduce en la célula diana. La enzima transcriptasa inversa contenida en el virión infeccioso cataliza la transcripción inversa del ARN genómico a ADN bicatenario. El ADN pasa al núcleo, donde se integra de manera aleatoria en los cromosomas de la célula huésped mediante la acción de otra enzima codificada por el virus, la *integrasa*. Este provirus puede permanecer inactivo (latente) desde el punto de vista de la transcripción o manifestar diversos niveles de expresión genética, hasta la producción activa de virus. La activación celular desempeña un papel importante en el ciclo vital del VIH y resulta esencial para la patogenia de la enfermedad por el VIH. Tras la unión inicial y su introducción en la célula diana, los intermediarios de ADN procedente de una transcripción inversa incompleta son lábiles en las células en reposo y no se integran con

eficacia en el genoma de la célula huésped, a menos que se produzca una activación celular poco después de la infección. Además, para la iniciación de la transcripción del ADN proviral integrado en el ARN genómico o en el ARNm, es preciso que la célula huésped esté activada. A este respecto, la activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y virales. Tras la transcripción, el ARNm del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión. El core viral se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el ARN genómico del VIH en la membrana plasmática de la célula. Se produce la salida de la progenie de viriones a través de la membrana de la célula, donde el núcleo adquiere su cubierta externa. Hasta el momento, las enzimas transcriptasa inversa y proteasa han demostrado ser susceptibles a la alteración farmacológica, por lo que podemos intervenir terapéuticamente en cada uno de los puntos del ciclo vital del VIH de forma real o potencial.

1.1.2.3 Genoma del VIH.

El VIH-1 dispone de una serie de genes que codifican sus proteínas estructurales: *gag* codifica a las proteínas que forman el core del virión (entre ellas el antígeno p24), *pol* codifica a las enzimas responsables de la transcripción inversa y de la integración, y *env* codifica a las glucoproteínas de la cubierta. Sin embargo, el VIH-1 es más complejo que otros retrovirus, y contiene también al menos otros seis genes (*tal*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu*), codificadores de las distintas proteínas que intervienen en la regulación de la expresión de los genes. Flanqueando a estos genes se encuentran las repeticiones terminales largas (LTR, del inglés *long terminal repeats*), provistas de elementos reguladores que intervienen en la expresión de los genes, como la secuencia de señal de poliadenilación, la secuencia promotora TATA, los lugares de unión potenciadores NF-k13 y SPI, las secuencias de respuesta transactivadora (TAR), a las que se

une la proteína *tal*, y el elemento regulador negativo (NRE), cuya delección aumenta el nivel de expresión de los genes. La diferencia más importante entre los genomas del VIH-1 y del VIH-2 es el hecho de que este último no posee el gen *vpr*, en tanto que tiene un gen *vpx* del que carece el VIH-1.

1.1.2.4 Heterogeneidad molecular del VIH-1.

El análisis molecular del VIH revela diferentes variaciones en la secuencia de muchas partes del genoma viral. Por ejemplo, el grado de diferencia en las secuencias de codificación de la proteína de la cubierta viral oscila entre un porcentaje bajo, a otro muy cercano al 50%, en diferentes aislados. Estos cambios tienden a agruparse en regiones hipervariables. Una de estas regiones, llamada V3, es una diana para los anticuerpos neutralizantes y contiene lugares de reconocimiento para las respuestas de las células T. Es probable que la variabilidad de esta región se deba a una presión selectiva por parte del sistema inmunitario del huésped. La extraordinaria variabilidad del VIH-1 manifiesta un notable contraste con la relativa estabilidad genética de los HTLV-I y II.

Existen dos grupos de VIH-1, el grupo M (mayor), responsable de la mayoría de las infecciones en todo el mundo, y el grupo O (del inglés *outlier*), una forma viral relativamente rara que por el momento se ha encontrado en Camerún, Gabón y Francia. El grupo M está formado por al menos 8 subtipos de secuencia, o clades, designados de la A a la H, que se distinguen por el hecho de que difieren entre ellos en el 30% de las secuencias codificadoras *env* y en el 14% en las secuencias codificadoras *gag*. Curiosamente, las secuencias del grupo viral O muestran distancias de subtipo de la misma magnitud entre ellas. Como consecuencia del proceso evolutivo que subyace a estas diferencias de secuencia, los análisis del árbol

filogenético producen configuraciones estrelladas que indican una radiación a partir de un único virus ancestral, uno para el grupo M y otro para el grupo O.

Los patrones globales de la variabilidad del VIH-1 probablemente dependen de alteraciones en el tráfico viral. En la actualidad, se encuentran habitualmente en Estados Unidos virus del subtipo B, que difieren hasta en el 17% en sus secuencias codificadoras *env*. Se cree que, únicamente por azar, este subtipo viral fue llevado a Estados Unidos a finales de la década de 1970, estableciendo un efecto de virus fundador. Los virus de subtipo A (del grupo M) parecen los más comunes en todo el mundo; en muchos países existen subtipos virales cocirculantes que están dando lugar a formas recombinantes. El subtipo predominante en Europa y las Américas es el B. En África, más del 75 % de las cepas estudiadas hasta la actualidad pertenecen a los subtipos A, C y D. En Asia, se encuentran cepas de los subtipos E, C y B. El subtipo E es el causante de la mayor parte de las infecciones en el Sudeste Asiático, en tanto que el subtipo C es prevalente en la India. El análisis de las secuencias de los VIH-1 aislados procedentes de personas infectadas, indican que la recombinación entre virus de distintas subclases es probable que se produzca a consecuencia de la infección de una persona por virus procedentes de más de una clade, sobre todo en áreas geográficas en las que las clades se superponen.

1.1.3 Epidemiología

Según las estimaciones más recientes del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales del año 2001 el número de personas que viven con el VIH sobrepasa los 40 millones, un 10% más que el año anterior. La epidemia no ha sido controlada en ningún lugar. En prácticamente todos los países del mundo se han producido nuevas infecciones en el 2001 y son muchos los lugares en los que la epidemia está manifiestamente incontrolada.

En la actualidad, más del 95% de las personas infectadas por el VIH viven en el mundo en desarrollo, y es en estos países, en los que se ha producido el 95% de todas las defunciones causadas por el SIDA hasta la fecha, sobre todo en adultos jóvenes que, en condiciones normales, se encontrarían en los años de máxima actividad productiva y reproductiva. Las múltiples repercusiones de estos fallecimientos están alcanzando proporciones de crisis en algunas partes del mundo. Sea cual sea el patrón de medida utilizado (deterioro de la supervivencia infantil, descenso de la esperanza de vida, sobrecarga de los sistemas de asistencia sanitaria, aumento de la orfandad o reducción de los beneficios empresariales), nunca hasta ahora había planteado el SIDA una amenaza tan grande para el desarrollo.

Según las últimas estimaciones de ONUSIDA/OMS, durante el año 2001 se produjeron, en todo el mundo, 5 millones de nuevas infecciones, entre ellas 800.000 niños. Durante el próximo decenio, si no reciben tratamiento y asistencia eficaces, pasarán a engrosar las filas de los más de 20 millones de personas que ya han fallecido a causa de la enfermedad desde 1981. Una décima parte de las personas recién infectadas tenían menos de 15 años de edad, lo cual

hace que el número de niños vivos con el VIH alcance ahora los 1,2 millones. Se cree que la mayor parte de ellos han contraído la infección a través de sus madres, antes del nacimiento o durante el parto, o bien a través de la lactancia materna.

La transmisión de la madre al niño puede reducirse mediante la administración de fármacos antirretrovirales y sustitutos de la leche materna, aunque el objetivo final debe ser una prevención eficaz en las mujeres jóvenes, con objeto de que puedan evitar contraer la infección inicialmente. Por desgracia, en lo que respecta a la infección por el VIH, las mujeres parecen estar alcanzando una equiparación poco satisfactoria con los hombres. Mientras que en 1997 constituían un 41% de los adultos infectados en todo el mundo, en la actualidad las mujeres representan un 43% de todas las personas de más de 15 años de edad que viven con el VIH y el SIDA. No hay indicio alguno de que esta tendencia a la igualación vaya a invertirse.

En total, desde el inicio de la epidemia hace unas dos décadas, el VIH ha infectado a más de 47 millones de personas. Aunque se trata de un virus de acción lenta que puede tardar una década o más en causar una enfermedad grave y la muerte, el VIH ha costado ya la vida a casi 14 millones de adultos y niños. Se estima que 3 millones de estos fallecimientos se produjeron durante el año 2001, siendo esta cifra superior a la de cualquier año anterior.

En el África subsahariana vive el 70% de las personas que han contraído la infección por el VIH durante este año. En el año 2001, el VIH provocó la muerte de 2,3 millones de africanos y produjo un total de 3,4 millones de nuevas infecciones, con lo que la cifra global de personas infectadas por el VIH que viven en estos momentos en esta región, es de 28,1 millones. África, como epicentro mundial, continúa empujando al resto del mundo a la hora de hacer el balance del SIDA. Desde el inicio de la epidemia, un 83% de las muertes debidas al

SIDA se han producido hasta ahora en esta región. En cuanto a los niños de menos de 15 años de edad, la cuota de África en las infecciones recién contraídas en 1998 fue de 9 de cada 10. Al menos un 95% de todos los huérfanos causados por el SIDA eran africanos. Sin embargo, tan sólo una décima parte de la población mundial vive en el África subsahariana. La cifra absoluta de africanos afectados por la epidemia es abrumadora. Desde que se inició la propagación del VIH, se estima que son 34 millones las personas del África subsahariana que han contraído la infección por el virus. Unos 11,5 millones de ellas han fallecido ya, y en una cuarta parte de estos casos se trataba de niños. Y a pesar de la magnitud de la mortalidad, actualmente hay más africanos que antes, viviendo con el VIH.

Aunque no hay ningún país de África que haya escapado al virus, algunos se han visto afectados de manera mucho más grave que otros. El mayor número de infecciones recientes continúa concentrándose en la parte oriental y especialmente en la meridional. En la zona meridional del continente africano es donde se encuentran la mayoría de los países más gravemente afectados del mundo. En Botswana, Namibia, Swazilandia y Zimbabwe, las estimaciones actuales indican que entre el 20% y el 26% de las personas de 15 a 49 años de edad viven con el VIH o el SIDA.

Lamentablemente, Sudáfrica, que se había mantenido por detrás de algunos de sus países vecinos en cuanto a las cifras de infección por el VIH a comienzos de los años noventa, se ha colocado rápidamente a su misma altura: se cree que durante este año, una de cada siete nuevas infecciones ocurridas en el continente corresponde a este país. Según las autoridades de este país, la prevalencia de la infección por VIH en las gestantes que acuden a control prenatal es del 24,5%.

Zimbabwe es un país que se ha visto especialmente afectado. Existen, allí, 25 centros de vigilancia en los que se practican extracciones de sangre a mujeres embarazadas para realizar análisis de manera anónima, como forma de seguir la evolución de la infección por el VIH. Los datos más recientes, correspondientes a 1997, indican que tan sólo en dos de esos centros se observó que la prevalencia del VIH se mantenía por debajo del 10%. En los 23 centros restantes se observó que un 20-50% de las mujeres embarazadas estaban infectadas. Como mínimo una tercera parte de esas mujeres es probable que transmitan la infección a sus hijos.

Otras zonas del continente no son, en modo alguno, inmunes a esta epidemia. En la República Centroafricana, Côte d'Ivoire, Djibouti y Kenya, uno o más de cada diez adultos está infectado por el VIH. Sin embargo, en general el África oriental está menos afectada por el VIH que la parte del sur o la parte oriental del continente, y algunos países del centro de África se han mantenido también relativamente estables en cuanto al VIH. Estas tasas más bajas pueden atribuirse en algunos casos a las medidas de prevención temprana y sostenida que se han aplicado; el Senegal es un buen ejemplo de ello. Sin embargo, en otros lugares, en los que se ha hecho mucho menos por fomentar unas relaciones sexuales seguras, las causas de la relativa estabilidad no están claras. Se están realizando investigaciones para explicar las diferencias existentes entre las epidemias de diversos países. En esos estudios se examinan factores que pueden desempeñar algún papel, como los modelos de establecimiento de contactos sexuales, el grado de uso de preservativos con diferentes compañeros y el tratamiento de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), que si no se tratan facilitan la transmisión del VIH a través de las relaciones sexuales.

Cada vez se centra más la atención en la propagación del VIH a través del **continente asiático**, y en especial de Asia meridional y sudoriental. Aunque las tasas continúan siendo

bajas, en comparación con las de algunas otras regiones, son más de 7 millones los habitantes de Asia que ya están infectados y el VIH está empezando a propagarse claramente de manera importante en las amplias poblaciones de India y China.

En **Europa oriental, América Latina y en el Caribe**, las infecciones afectan especialmente a grupos marginales, aunque es evidente que no se limitan a ellos. En América Latina, el patrón de propagación del VIH es muy similar al de los países desarrollados. Los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres sin utilizar protección y los consumidores de drogas intravenosas que comparten el uso de agujas constituyen el centro de la infección. En México, los estudios realizados sugieren que pueden estar infectados hasta un 30% de los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres; en los consumidores de drogas endovenosas de Argentina y Brasil, la proporción puede aproximarse al 50%. Aunque la transmisión a través de las relaciones sexuales entre hombres y mujeres está aumentando, en especial en Brasil, la propagación heterosexual del VIH es especialmente prominente en el Caribe. Se han descrito tasas de prevalencia de un 8% en las mujeres embarazadas de Haití, así como en un centro de vigilancia de la República Dominicana.

El VIH continúa su escalada en los adictos a drogas intravenosas de **Europa oriental y Asia central**. Esta región, que hasta mediados de los años noventa parecía haber evitado lo peor de la epidemia, tiene ahora una cifra estimada de 270.000 personas que viven con el VIH. Por el momento, Ucrania continúa siendo el país más afectado, aunque la Federación Rusa, Belarús y Moldava han registrado aumentos muy notables en los últimos años. El VIH está penetrando a través de los nuevos grupos de población consumidora de drogas, con lo que la posibilidad de una mayor propagación a través de las drogas y del sexo resulta innegable, teniendo en cuenta el conocido vínculo existente entre las poblaciones de adictos a drogas endovenosas y

las de profesionales del sexo con los notables aumentos que se están produciendo en otras ETS. Así, por ejemplo, en la Federación Rusa las tasas de sífilis han pasado de los aproximadamente 10 casos por 100.000 habitantes que había a finales de los años ochenta a más de 260 casos por 100.000 habitantes un decenio después.

En **América del norte** y **Europa occidental**, las nuevas combinaciones de medicamentos contra el VIH continúan reduciendo de manera significativa las defunciones por causa del SIDA. Por ejemplo, las cifras publicadas a partir de 1997, indican una disminución de la tasa de mortalidad por SIDA en los Estados Unidos de América (casi dos tercios por debajo de las tasas registradas tan sólo dos años antes, cuando no se había iniciado el uso generalizado del tratamiento combinado). Sin embargo, como continúan produciéndose nuevas infecciones al tiempo que las combinaciones de fármacos antirretrovirales mantienen con vida las personas infectadas, la proporción de la población que vive con el VIH ha aumentado. Ello hace aumentar, obviamente, las demandas de asistencia. Además, de diversas formas menos obvias, incrementa los obstáculos para la prevención a los que han de hacer frente los países. Durante 1998, América del Norte y Europa occidental no han registrado progreso alguno en cuanto a la reducción del número de nuevas infecciones. Los aumentos iniciales espectaculares del VIH, se invirtieron con éxito hacia mediados y finales de los años ochenta, gracias a las campañas de prevención que contribuyeron aumentar el uso del preservativo entre los hombres homosexuales de, prácticamente, el 0%, a bastante por encima del 50%. Pero durante el último decenio, la tasa de nuevas infecciones se ha mantenido estable en lugar de seguir bajando. Tan sólo durante 1998, contrajeron la infección por el VIH casi 75 000 personas, con lo que el total de personas que viven con el VIH en esas dos regiones pasó a ser de casi 1,4 millones.

Ciertamente, la epidemia ya no está fuera de control en los países de esas regiones. Pero también es cierto que no se ha detenido. Y en esta fase, los obstáculos para la prevención son mayores que nunca. Una razón de ello es que los esfuerzos de prevención ya han llegado a los grupos de fácil alcance, como las comunidades homosexuales blancas con un elevado nivel de educación y organización. Otro motivo es que las infecciones por el VIH se están concentrando de forma creciente en los sectores más pobres de la población. En los Estados Unidos, para dar un ejemplo, el VIH ha pasado a ser una amenaza desproporcionada para los ciudadanos estadounidenses de origen africano. Aunque los afroamericanos solamente representan el 13% de la población total de ese país, soportan una parte desproporcionada de la pobreza, el subempleo y el acceso insuficiente a la asistencia sanitaria en los Estados Unidos. Los afroamericanos tienen, hoy día, una probabilidad de tener el VIH 8 veces superior a la de los individuos de raza blanca. Según los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC), se calcula que la prevalencia nacional del VIH en los hombres de raza negra ha alcanzado un 2% y que el SIDA ha pasado a ser la primera causa de defunción en el grupo de edad de 25-44 años. En las mujeres negras del mismo grupo de edad, el SIDA ocupa el segundo lugar como causa de defunción. La administración estadounidense acaba de anunciar la asignación de una cantidad adicional de 156 millones de dólares del presupuesto federal a las comunidades minoritarias, con objeto de ayudar a controlar la propagación del VIH a través del consumo de drogas intravenosas y las relaciones sexuales, y para facilitar el acceso al tratamiento con medicamentos antirretrovirales a las personas que viven ya con el VIH.

En España, desde 1981, año en el que comenzó la epidemia, se han acumulado un total de 61.028 casos de sida, pero en el 53% de ellos se ha notificado ya su fallecimiento. Hasta la fecha se ha recibido información de 2.326 casos diagnosticados en 2000, entre los cuales

siguen predominando los hombres (77,6%). La edad media al diagnóstico de sida ha ascendido a 37,6 años. La proporción de casos pediátricos (menores de 13 años) ha seguido descendiendo y se sitúa en sólo el 0,6%. La vía de transmisión más frecuente ha sido el compartir material de inyección para la administración parenteral de drogas (55%), lo que se confirma tanto en hombres (58%) como en mujeres (48%). La transmisión por relaciones heterosexuales no protegidas asciende al 22%, pero adquiere especial relevancia en las mujeres, donde representa el 40% de los casos. La tercera vía de transmisión más frecuente ha sido las relaciones homosexuales no protegidas entre hombres, suponiendo el 12% de todos los casos y el 15% de los hombres.

Con las notificaciones de casos de sida recibidos durante el primer semestre del año 2001, la estimación de casos nuevos diagnosticados en España en 2000 se sitúa en 2745, después de corregir el retraso de notificación. Esta cifra supone un descenso del 7% respecto al año anterior, continuando la tendencia iniciada en 1995. El número de casos nuevos de sida ha disminuido un 61% desde entonces, debido al conjunto de los avances de la lucha contra el sida, tanto en la prevención como en la asistencia sanitaria, pero fundamentalmente es atribuible a los nuevos tratamientos antirretrovirales. La mayor caída se registró entre 1996 y 1997, mientras que en los últimos años el descenso se ha ido suavizando. En el primer semestre de 2001 se estima que se produjeron otros 1002 casos nuevos de sida, tras corregir el retraso de notificación, aunque estos datos son todavía preliminares.

La incidencia de casos de sida de transmisión madre-hijo ha descendido un 80% entre 1995 y 2000. No obstante, en los últimos dos años se ha frenado este descenso, lo que resalta la necesidad de mantener las medidas específicas para prevenir la transmisión madre-hijo.

Al hablar de casos de sida nos referimos a una consecuencia tardía de la infección por el VIH, que por tanto no refleja necesariamente la incidencia actual de nuevas infecciones. En cualquier caso, el descenso en la incidencia de sida es un dato positivo que indica una mejoría importante en el pronóstico y calidad de vida de las personas infectadas por el VIH.

En el 2001 la incidencia global de casos de sida ha continuado descendiendo pero a un ritmo menor que en años anteriores. En la categoría de transmisión heterosexual las cifras de nuevos diagnósticos de sida han vuelto a aumentar ligeramente después de varios años de descenso. La incidencia de sida también se ha estabilizado o ha experimentado ligeros ascensos en varias comunidades autónomas.

1.1.4 Transmisión

Tras la aparición de los primeros casos de SIDA en una serie de determinados grupos poblacionales, se pudieron llegar a establecer las posibles vías de transmisión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Así, fueron publicándose casos en homosexuales (CDC, 1981), adictos a drogas por vía parenteral, pacientes que habían recibido transfusiones de sangre o hemoderivados recién nacidos de madres seropositivas o con factores de riesgo de infección (CDC, 1982) y en parejas sexuales de pacientes afectos de SIDA (CDC, 1983).

Las otras posibles vías de transmisión que llegaron a postularse, como los contactos casuales o a través de la picadura de insectos, y que éstos vehiculizaran e inocularan el virus, como ocurriría con la picadura de los mosquitos, se descartaron al no encontrar pruebas suficientes durante todos estos años que avalaran su existencia.

Con todo ello y después del aislamiento del virus, se lograron establecer de forma más definitiva las diferentes vías de transmisión del VIH. Así, el virus puede transmitirse a través del contacto sexual (homo y heterosexual), a través de la sangre y sus derivados y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el periodo perinatal o a través de la lactancia materna.

1.1.4.1 Transmisión sexual.

La infección por el VIH es sin lugar a dudas una enfermedad de transmisión sexual en todo el mundo. Aunque un número importante de nuevos casos de infección por VIH siguen afectando a varones homosexuales, los contagios heterosexuales son, indudablemente, una de

las formas más frecuentes de transmisión de la infección en todo el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo (Quinn, 1986). Además, la incidencia anual de los casos nuevos de SIDA que se adquieren por contacto heterosexual, está experimentando una elevación constante (Chirgwin, 1999).

La infección por el virus de la inmunodeficiencia a través del contacto sexual se basa en la demostración de la presencia del VIH en el líquido seminal (Ho, 1984; Zagury, 1984), tanto en estado libre como dentro de las células mononucleares infectadas. Al parecer, el virus se concentra en el líquido seminal, especialmente cuando existen en el mismo cantidades elevadas de linfocitos y monocitos, lo que sucede en los estados inflamatorios del tracto genital, como en la uretritis y la epididimitis. También se ha encontrado el virus en los frotis de cervix y en el líquido vaginal (Henin, 1993).

Existe una fuerte asociación entre la transmisión del virus y el individuo receptor del coito anal (Goedert, 1984), probablemente porque la barrera mucosa que supone el epitelio rectal no es suficiente para dificultar el paso del VIH, y su llegada a aquellas células potencialmente vulnerables situadas en la mucosa y debajo de ella, así como por el hecho de que el coito anal es fácil que se acompañe de algún traumatismo. Es probable que la infección durante el coito anal se produzca al menos de dos maneras: por inoculación directa del virus en la sangre cuando se han producido desgarros traumáticos de la mucosa, y por infección de las células diana susceptibles, como son las células de Langerhans de la mucosa, aunque no exista traumatismo.

Aunque la mucosa vaginal presenta un grosor varias capas superior al de la mucosa rectal y, no es tan fácil que se traumatice durante el coito, es evidente que el virus puede transmitirse a uno

u otro miembro de la pareja a través del coito vaginal. Es mucho más probable que un varón transmita el VIH a una mujer que una mujer transmita el virus a un varón en el transcurso del coito vaginal. Esta diferencia puede deberse en parte al contacto prolongado del líquido seminal infectado con la mucosa de la vagina o el cervix y también del endometrio (una vez que el semen atraviesa el orificio cervical). En cambio, el pene y su orificio uretral quedan expuestos durante bastante menos tiempo al contagio por parte del líquido vaginal infectado.

El contagio heterosexual bidireccional parece ocurrir mucho más fácilmente en Tailandia que en EE.UU. En Tailandia, la cepa predominante del VIH-1 es la clade E, mientras que la cepa que predomina en EE.UU. pertenece a la clade B. Se ha observado que la clade E infecta a las células de Langerhans, que se encuentran en el interior y debajo de la mucosa de la vagina y de otras áreas genitales, más fácilmente que la clade B del VIH (Pope, 1997; Soto-Ramírez LE, 1997). Se ha propuesto la hipótesis de que estas diferencias explicarían en parte las distintas tasas de transmisión observadas, pero se necesitan más estudios para confirmar esta hipótesis.

Hay una estrecha asociación entre las infecciones genitales y la transmisión (Sha, 1997). Las infecciones causadas por algunos microorganismos, como *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducrey* y el *virus del herpes simple*, son causas importantes de úlceras genitales relacionadas con la transmisión del VIH. Además, se han publicado informes sobre la asociación de las ectopias cervicales y las erosiones cervicales debidas a infecciones por *Chlamydia* y *Neisseria gonorrhoeae* con el contagio de infecciones por el VIH (Chaisilwattana P, 1997). De ahí que en ciertos casos, todos estos fenómenos puedan considerarse como cofactores para la transmisión del VIH.

El sexo oral parece ser una modalidad de transmisión del VIH mucho menos eficaz que el coito anal receptivo. Existe a este respecto la idea errónea defendida por algunas personas de que el sexo oral, especialmente entre varones homosexuales, puede proponerse como una forma de “sexo seguro” y sustituto del sexo anal receptivo. Éste es un enfoque peligroso, ya que existen informes que han demostrado la transmisión del VIH al receptor de una felación y al practicante de un cunnilingus (Edwards, 1998). Probablemente existen muchos más casos que no se publican, dada la frecuencia con que una misma persona practica el sexo oral y el coito anal receptivo. A este respecto, los estudios en el modelo del VIS han demostrado claramente la facilidad con que la infección por el VIS puede transmitirse por depósito del virus en la cavidad oral [Baba , 1996 #1676].

La asociación del consumo de alcohol y de cocaína, con prácticas sexuales de riesgo, tanto homosexuales como heterosexuales, conduce a un aumento del peligro de la transmisión sexual del VIH (Latkin, 1996).

1.1.4.2 Transmisión parenteral.

La transmisión parenteral puede ocurrir en receptores de sangre y hemoderivados. Se calcula que existe un 95% de riesgo de infección al transfundir una unidad de sangre o factores de la coagulación contaminados por el VIH (CDC, 1998). El riesgo de transmisión parenteral en usuarios de drogas por vía endovenosa al utilizar material contaminado es del 0.67% por exposición (Kaplan, 1992). En el personal sanitario, al manipular agujas contaminadas, el riesgo aproximado es del 0.4% por exposición, dependiendo del tamaño y la localización del inóculo (Tokars, 1993) y menos comúnmente por exposición a nivel de mucosas (Hessol, 1989).

Los patrones de transmisión son variables según la región geográfica debido a factores de tipo socioeconómico, así en regiones donde la prevalencia de la infección VIH es mayor, el riesgo de transmisión profesional u hospitalaria es mayor que en regiones donde la prevalencia es menor (Consten, 1995). Además en los países en vías de desarrollo, en los que la prevalencia de la infección por VIH es mayor, existen escasos recursos para implementar de forma adecuada los mecanismos de protección (Gilks, 1998).

1.1.4.3 Factores que facilitan la transmisión

La transmisión de la infección por el VIH puede estar influenciada por diferentes factores, incluyendo las características del individuo infectado que actúa de transmisor, la susceptibilidad del receptor y una serie de propiedades del propio virus.

1.1.4.3.1 Infectividad del transmisor

Existe una asociación demostrada entre la cantidad de virus transmitido y el riesgo de infección VIH (Roques, 1993). En un estudio realizado por Palasanthiran en 1993 se demuestra que la posibilidad de transmisión es mayor cuanto mayor sea la replicación viral, es decir, durante las etapas inicial y final de la infección (Palasanthiran, 1993), así como ocurre en aquellos pacientes con una mayor carga viral, lo cuales serán, potencialmente, mayores transmisores de la infección (Quinn, 2000; Vernazza, 1999).

Todos aquellos factores que consiguen reducir los títulos de carga viral y por lo tanto la replicación viral pueden disminuir pero no eliminar totalmente el riesgo de transmisión (Hammed, 1993). Mussico en 1994 demuestra que aquellos pacientes infectados por el VIH

que están siguiendo un tratamiento con fármacos antirretrovirales muestran unos niveles menores de transmisión a sus parejas sexuales (Mussico, 1994), probablemente debido a la disminución de la concentración de virus en las secreciones vaginales (Cu Uvin, 1998) y en el semen (Guilliam, 1997; Gupta, 1997). Pero, a pesar de ello, no se deben de abandonar los métodos protectores frente a la transmisión, pues se ha demostrado que ésta puede producirse incluso en aquellos pacientes con títulos de carga viral indetectable (ECS, 1999).

1.1.4.3.2 Susceptibilidad del receptor

Determinadas características del paciente no infectado pueden aumentar la posibilidad de infección por el VIH. La inflamación o disrupción de la mucosa genital o rectal y la no circuncisión en varones heterosexuales son unos de los factores que pueden favorecer el contagio (Cameron, 1989; Moses, 1994; Quinn, 2000), así como las relaciones sexuales durante la menstruación (Lazzarin, 1991).

Las mujeres con enfermedades de transmisión sexual de tipo ulcerativo o no, son más susceptibles a la infección (Laga, 1993; Plummer, 1991), o con cambios a nivel de la flora vaginal, sobre todo en casos de vaginosis bacteriana (Sewankambo, 1997).

En estos momentos existe una creciente evidencia de que factores de tipo genético o inmunológico pueden jugar un papel decisivo frente a la protección contra la infección por el virus. En dos estudios de cohortes realizados en Nairobi (Willerford, 1993) y en los Estados Unidos (Dean, 1996) se ha comprobado como determinados individuos que han mantenido contactos repetidos con pacientes infectados, han permanecido sin infectarse. Aquellos sujetos homocigotos para ningún alelo del receptor CCR5 son relativamente resistentes a la transmisión sexual del VIH, lo cual indica un importante, pero no absoluto, papel de este

receptor en la transmisión e infectividad del virus. Sin embargo, no se encontraron mutaciones homocigotas del CCR5 en catorce pacientes hemofílicos que permanecían sin infectarse después de haber sido inoculados repetidas veces con factor VIII contaminado con VIH desde 1980 a 1985 (Zagury, 1998), en este último estudio los investigadores encontraron una sobreproducción de beta-quimiocinas.

1.1.4.3 Propiedades virales

Varios factores virales pueden jugar un papel en la transmisibilidad del virus. Estos incluyen entre otros, las **características fenotípicas** (proteínas capsulares requeridas para la transmisión), **factores genéticos** que controlan la capacidad de replicación viral y la **resistencia a los fármacos antirretrovirales** (Vernazza, 1999).

Las secuencias de la envoltura pueden definir fenotípicamente a la especie viral, ordenándolas de acuerdo a su capacidad para inducir la formación de sincitios en las células T infectadas (Paxton, 1998). Así, el fenotipo que más comúnmente se transmite es aquel que no induce la formación de sincitios, pues es el que más se encuentra en los pacientes recientemente infectados, pero el fenotipo que mayormente encontramos en pacientes con enfermedad avanzada es el inductor de sincitios. Mientras que algunos investigadores sugieren que los aislados no inductores de sincitios son los que principalmente se transmiten (Roos, 1992) otros no han sido capaces de demostrar la preferente transmisión de estos aislados (Albert, 1995).

Las secuencias de las proteínas de la cápsula del virus también han sido utilizadas para definir los llamados subtipos virales o clades, los cuales pueden influir en la transmisibilidad del virus. La distribución de los diferentes subtipos virales difiere según la región geográfica donde son

más prevalentes, como se citó con anterioridad (Hu, 1996). En un estudio realizado por Soto-Ramírez en 1997 se demostró que el subtipo E (Clade E) tiene un mayor tropismo por las células de Langerhans que el subtipo B (Clade B), por lo que puede tener mayor transmisibilidad a través del contacto con los epitelios (Soto-Ramírez LEApichartpiyakul C, 1997). Lo mismo ocurre con aquellos subtipos virales que han creado resistencias a determinados agentes antirretrovirales, lo cual diferirá de la posible transmisibilidad que puede tener el llamado subtipo salvaje del virus (wild-type virus).

1.1.5 Clínica

Las consecuencias clínicas de la infección por el VIH se extienden desde un síndrome agudo, que se presenta asociado a la primoinfección, pasando por un estado asintomático más o menos prolongado hasta llegara la fase de enfermedad avanzada.

A lo largo de toda la evolución del proceso se producen dos hechos fundamentales en la mayoría de los pacientes, por un lado la replicación activa del virus y por otro, el deterioro inmunitario. La enfermedad producida por el VIH progresa de forma inexorable, incluso durante el estado de latencia clínica, pudiéndola dividir empíricamente según el grado de inmunodeficiencia en: un estadio precoz (recuento de células T CD₄+ > 500/μL), un estadio intermedio (recuento de células T CD₄+ de 200 a 500/μL) y un estadio avanzado (recuento de células T CD₄+ < 200/μL).

La mayoría de las infecciones oportunistas y de las verdaderas neoplasias malignas definitorias de SIDA, aparecen en las fases avanzadas de la enfermedad, mientras que la enfermedad

neurológica y el sarcoma de Kaposi no están tan estrictamente ligados al grado de inmunodeficiencia. En el paciente infectado por el VIH se pueden diferenciar distintas formas o fases clínicas como el síndrome agudo por VIH, el estadio asintomático, la enfermedad sintomática inicial, la enfermedad neurológica, las infecciones secundarias, las neoplasias y los síndromes específicos de órganos.

1.1.5.1 Síndrome agudo por el VIH

Se calcula que, tras la primoinfección por el VIH, al cabo de 3 a 6 semanas, un 50 a 70% de los individuos padecen un síndrome clínico agudo (Pantaleo G, 1995).

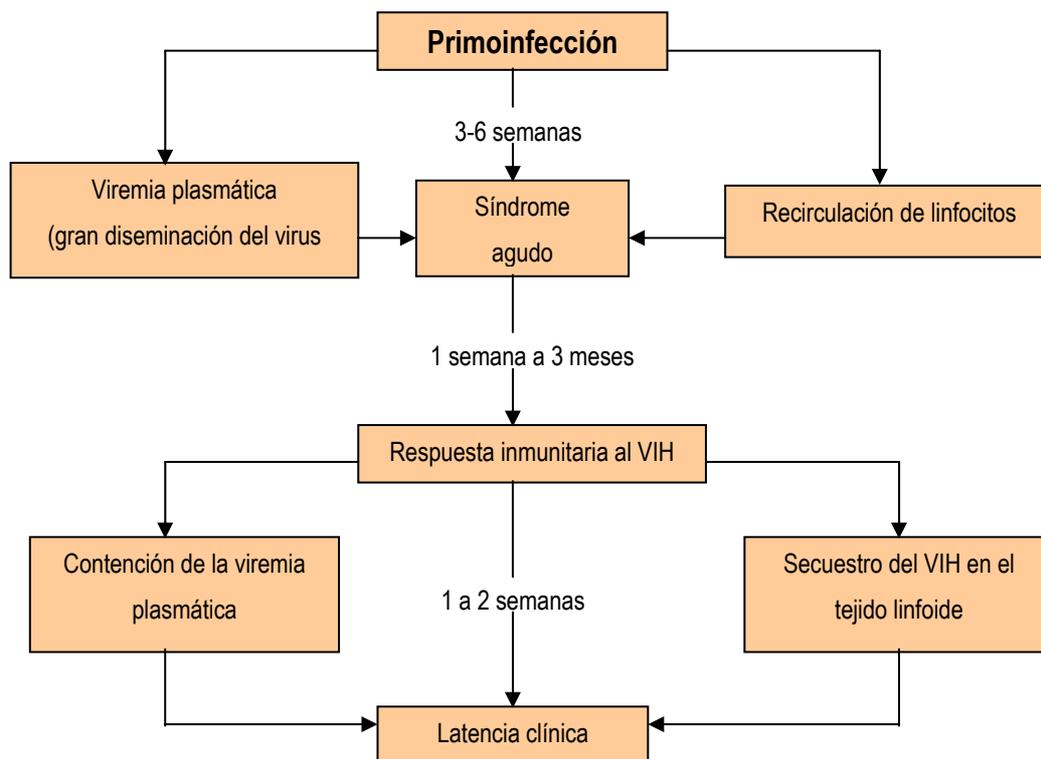


Figura 3. Síndrome agudo por el VIH
(De G. Pantaleo y cols. *N Engl J Med*, 1993 328:327)

Clínicamente la gravedad suele ser variable, sugiriéndose que, cuando la seroconversión se acompaña de síntomas que inducen a solicitar asistencia médica, existe un mayor riesgo de que la enfermedad empeore rápidamente. La aparición de este cuadro coincide con un pico de viremia plasmática, comparándose clínicamente al de una infección viral aguda, parecida a la sintomatología observada en la mononucleosis infecciosa aguda. Los síntomas suelen persistir desde una a varias semanas, y remiten gradualmente conforme se desarrolla una respuesta inmunitaria al VIH y descienden los niveles de viremia plasmática. Durante esta fase de la infección se ha descrito la aparición de infecciones oportunistas que reflejan el estado de inmunodeficiencia consecutivo a la disminución del número de células T CD₄, y probablemente también a la inhibición funcional de las mismas. El síndrome agudo por VIH se acompaña de varios trastornos inmunitarios. Al principio se produce una disminución del número total de linfocitos y de todas las poblaciones de células T (CD₄ y CD₈). Posteriormente aparece una inversión del cociente CD₄/CD₈ debido al aumento de las células T CD₈ positivas, las cuales pueden mantenerse elevadas o volver a la normalidad; sin embargo, los niveles de células T CD₄ positivas suelen permanecer ligeramente disminuidos, aunque puede haber un leve rebote que tiende a la normalidad.

Las adenopatías aparecen aproximadamente en un 70% de los individuos en el momento de la primoinfección por el VIH. La mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente de este síndrome y tienen un ligero descenso del número de células T CD₄ positivas que se mantiene estable durante un período variable antes de que comiencen a disminuir progresivamente o incluso, en algunos individuos, el número de células T CD₄ positivas vuelve a sus límites normales.

En la mayoría de los pacientes, la primoinfección va seguida de un período prolongado de latencia clínica y sólo un 10% de los pacientes aproximadamente presentará un cuadro de deterioro clínico e inmunitario que evolucionará de forma fulminante.

1.1.5.2 Estadio asintomático. Latencia clínica.

La media de duración de este periodo es aproximadamente de unos 10 años, aunque el tiempo que transcurre desde la primoinfección hasta las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad varía mucho.

La rapidez de progresión de la enfermedad guarda relación directa con los niveles de ARN del VIH, es decir, a mayor carga viral se produce una progresión más rápida de la enfermedad, acortándose el periodo asintomático (Mellors, 1996). En aquellos pacientes con niveles muy bajos de ARN-VIH muestran escaso o nulo descenso del número de células T CD₄ positivas durante un período prolongado. En otros casos, los pacientes permanecen totalmente asintomáticos a pesar de que sus células T CD₄+ descienden a cifras extraordinariamente bajas. En estos, la aparición de una infección oportunista puede ser la primera manifestación de la infección por el VIH.

Durante este periodo las cifras de células T CD₄ positivas suelen descender progresivamente a una velocidad aproximada de 50 células/ μ L/año. Cuando el número de éstas disminuye por debajo de 200/ μ L, el estado de inmunodeficiencia resultante es de intensidad suficiente como para que el paciente se encuentre en situación de alto riesgo de desarrollar infecciones y neoplasias oportunistas, y por tanto de presentar una enfermedad clínicamente evidente.

1.1.5.3 Enfermedad sintomática precoz.

En algún momento, sobre todo después de que el número de CD₄ disminuya por debajo de 500 células/ μ L, los pacientes comienzan a presentar síntomas y signos de enfermedad clínica. La mayoría de estos problemas corresponden a infecciones oportunistas poco importantes no lo suficientemente indicativas de un defecto de la inmunidad celular como para ser consideradas como enfermedades definitorias de SIDA, mientras que otros parecen ser consecuencia directa de una infección prolongada por el VIH.

Este periodo sintomático precoz era el que anteriormente se denominaba: *complejo relacionado con el SIDA (CRS) o pre-SIDA*, y que en la actualidad se ha abandonado. Las manifestaciones clínicas de este estadio de la enfermedad indican que existe una disminución de la función inmunitaria, pero en general, tienen menos valor predictivo sobre el estado general del paciente que los datos obtenidos con las determinaciones seriadas del número de células T CD₄ positivas. Dentro de estas manifestaciones clínicas destacan: las linfadenopatías generalizadas, las lesiones bucales, las reactivaciones de herpes zoster, la trombocitopenia y otros procesos clínicos como carcinomas basocelulares de piel, molluscum contagiosum, condilomas acuminados y brotes repetidos de herpes simple. La fiebre inexplicable, la diarrea y la pérdida de peso que, anteriormente, formaban parte del CRS, son consideradas en la actualidad como manifestaciones debidas a enfermedades oportunistas, y si aparecen en un paciente en el que no se descubre ningún otro proceso patológico se considera como una enfermedad definitoria de SIDA.

1.1.5.3.1 Linfadenopatías generalizadas.

Se define como la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño ($> 1\text{cm}$) en dos o más localizaciones extrainguinales durante más de 3 meses y sin causa evidente. Suele ser la manifestación clínica más precoz de la infección por el VIH después de la primoinfección. Las adenopatías son debidas a la intensa hiperplasia folicular que aparece en respuesta a la infección, y suelen consistir en ganglios aislados y fácilmente desplazables. No se asocia a una mayor probabilidad de aparición del SIDA y puede observarse en cualquier momento del trastorno inmunitario. Paradójicamente, la desaparición de las adenopatías o la disminución de su tamaño pueden ser un marcador pronóstico de progresión de la enfermedad.

1.1.5.3.2 Lesiones bucales.

Lesiones como el muguet, la leucoplasia vellosa y las úlceras aftosas son especialmente frecuentes en esta fase de la infección por el VIH. Suelen indicar un deterioro moderadamente avanzado de la inmunidad, que suele aparecer en aquellos pacientes con cifras de CD_4 inferiores a $300/\mu\text{L}$.

1.1.5.3.3 Reactivación del herpes zoster.

Este proceso se observa en un 10 a 20% de los pacientes con infección por el VIH. La reactivación del virus de la varicela-zoster indica un deterioro moderado de la función inmunitaria y suele ser una de las primeras manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia. También indica la existencia de un compromiso inmunitario, pudiendo ser lesiones extensas, abarcando a varios dermatomas y en ocasiones se puede apreciar una franca diseminación cutánea, aunque no se ha descrito que exista participación visceral. A diferencia de los pacientes que no están diagnosticados de un estado de inmunodeficiencia subyacente, los

pacientes con infección por el VIH tienen tendencia a presentar recidivas del zoster con una tasa de recurrencia del 20% aproximadamente.

1.1.5.3.4 Trombocitopenia.

Puede aparecer de forma temprana en la infección por el VIH. Un 3%, aproximadamente, de los pacientes infectados y con cifras de linfocitos CD₄ por encima de 400/ μ L tienen recuentos de plaquetas inferiores a 150.000/ μ L. Cuando el número de linfocitos CD₄ es menor de 400/ μ L, la incidencia aumenta al 10%. Habitualmente la trombopenia no suele ser un problema clínico serio en estos pacientes. Las hemorragias son raras, salvo que el recuento de plaquetas descienda por debajo de 10.000/ μ L; la hemorragia gingival, la facilidad para desarrollar hematomas y las petequias en los miembros son signos habituales de presentación. El examen de la médula ósea, suele revelar un número normal o elevado de megacariocitos, por lo que a este respecto, se parece mucho a la púrpura trombopénica idiopática. En la circulación y en la superficie de las plaquetas de los pacientes con infección por el VIH se han encontrado anticuerpos antiplaquetas dirigidos contra un componente de 25-kDa situado en la superficie de las plaquetas e inmunocomplejos que contienen anticuerpos anti-gp120 y anti-anti-gp120. Por ello, y vista la base inmunológica de la trombopenia los tratamientos ideados para combatirla son de carácter inmunitario. Dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y de glucocorticoides pueden inducir una elevación transitoria de las cifras de plaquetas, aunque en general no constituyen una solución a largo plazo. También se cree que la trombopenia de estos pacientes puede deberse a algún efecto directo del VIH sobre los megacariocitos, como lo demuestra la menor producción de plaquetas y esto coincide con el hecho de que el tratamiento médico más eficaz para combatir este problema han sido los fármacos antirretrovirales. En la actualidad, el tratamiento de elección es una combinación de

fármacos con zidovudina. En los pacientes con menos de 20.000 plaquetas/ μ L, se debe empezar a administrar IGIV o glucocorticoides para obtener una mejoría inmediata, asociado a un tratamiento antirretroviral para prolongar esa mejoría. Otra posibilidad es la esplenectomía en los casos resistentes al tratamiento médico.

1.1.5.3.5 Enfermedad neurológica.

Las manifestaciones clínicas de carácter neurológico provocan un considerable grado de morbilidad en un gran porcentaje de pacientes con infección por el VIH. Los problemas neurológicos derivados de la infección por este virus pueden estar relacionados primariamente con la patogenia de la infección por el VIH o ser secundarios a las infecciones oportunistas y a las neoplasias. En este segundo caso, la afectación del sistema nervioso central (SNC) consiste en los siguientes procesos: toxoplasmosis, criptococosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva (Fong, 1995), infección por citomegalovirus, infección por el HTLV-1, por *Mycobacterium tuberculosis*, sífilis, y linfomas primarios del SNC.

Afectan por término medio a una tercera parte de todos los pacientes con SIDA. Los procesos primarios relacionados con la infección del SNC por el VIH se parecen en cierta medida a los que producen otros virus lentos, como el virus de Visna-Maedi de las ovejas. Se observan problemas neurológicos durante toda la evolución de la enfermedad, pudiendo ser de carácter inflamatorio, desmielinizante o degenerativo. Sólo uno de ellos, el complejo de demencia del SIDA o encefalopatía por VIH se considera como una enfermedad definitoria de SIDA, pero la mayoría de los pacientes con infección por el VIH tienen algún problema neurológico durante la evolución de su enfermedad. Las lesiones del SNC pueden ser el resultado directo de la infección viral de los macrófagos o de las células gliales del SNC, o pueden ser secundarias a la liberación de neurotoxinas y de citoquinas potencialmente neurotóxicas como

la IL-10, el TNF- α la IL-6 y el TGF- β . Prácticamente todos los pacientes con infección por el VIH tienen algún grado de afectación del SNC. Esto se demuestra por el hecho de que el líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal, aproximadamente, en un 90% de los casos, incluso durante el estadio asintomático de la infección. Sin embargo, debe señalarse que los indicios de infección del SNC por el VIH no suponen un deterioro de las funciones cognitivas y que, aunque los problemas neurológicos relacionados con la infección pueden verse en todos los estadios de la enfermedad, la simple existencia de infección del SNC por el VIH no significa que el paciente tenga problemas neurológicos clínicamente relevantes. Las funciones neurológicas de una persona con infección por el VIH deben considerarse normales, salvo que haya signos y síntomas clínicos que sugieran lo contrario (Price, 1996).

A continuación se expondrán de forma breve los principales cuadros clínicos neurológicos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Meningitis aséptica. Se puede observar meningitis aséptica en cualquier estadio, salvo en las fases muy avanzadas de la infección. Durante la primoinfección los pacientes pueden sufrir un cuadro de cefaleas, fotofobia y, en algunos casos, de franca encefalitis. Puede haber afectación de los nervios craneales, preferentemente del VII y, en ocasiones del V, del VIII o de ambos. Este síndrome suele desaparecer espontáneamente en 2 a 4 semanas, pero en algunos pacientes los signos y síntomas persisten de forma crónica. Se ha sugerido que la meningitis aséptica de la infección por el VIH es un proceso mediado inmunitariamente, dado que no se observa en las fases avanzadas de la enfermedad.

Encefalopatía por VIH. También se denomina *demencia asociada al VIH o complejo de demencia del SIDA*, consiste en una constelación de signos y síntomas de afectación del SNC que suele

aparecer en etapas tardías de la infección por el VIH. Una manifestación importante de esta entidad es el desarrollo de demencia, definida como una disminución de la capacidad cognitiva con respecto a su nivel anterior. Además de la demencia, los pacientes con encefalopatía por VIH pueden tener también alteraciones motoras o conductuales: marcha insegura, dificultad para mantener el equilibrio, temblor y asincronía de movimientos alternativos rápidos. Cuando hay afectación de la médula espinal pueden encontrarse hipertonía y exaltación de los reflejos tendinosos profundos y en estadios avanzados, puede complicarse con incontinencia fecal y urinaria. Los problemas conductuales consisten en apatía y falta de iniciativa que progresan hasta llegar a un estado vegetativo en algunos casos.

La encefalopatía por VIH es la primera enfermedad definitoria de SIDA en un 3% aproximadamente de los pacientes con infección por el VIH y, por lo tanto, es raro que preceda a las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia. Con el tiempo, la encefalopatía del VIH clínicamente significativa se desarrolla hasta en un 25% de los pacientes infectados. La causa exacta de esta encefalopatía sigue sin conocerse con exactitud, aunque se supone que se debe a los efectos directos del VIH sobre el SNC.

No hay tratamiento específico, pero numerosos informes indican que los agentes antirretrovirales pueden ser beneficiosos.

Convulsiones. Las convulsiones no son una manifestación infrecuente de la infección por el VIH y pueden ser consecuencia de infecciones oportunistas, neoplasias o de la encefalopatía por VIH (Holtzman, 1989). Se han observado convulsiones en un 15 a 40% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral, en un 15 al 35 % de los pacientes con linfomas primarios del SNC, en el 8% de los pacientes con meningitis criptocócica y en un 7 al 50% de los casos de

encefalopatía por VIH. También se han observado convulsiones en los pacientes con tuberculosis del SNC, meningitis aséptica y leucoencefalopatía multifocal progresiva (Holtzman, 1989).

Afectación de la médula espinal. La mielopatía se presenta en un 20% aproximadamente de los pacientes con SIDA, muchas veces como parte de la encefalopatía por VIH. En realidad, el 90% de los pacientes con mielopatía asociada al VIH tienen algún signo de demencia.

Neuropatías periféricas. Pueden aparecer en todos los estadios de la enfermedad y adoptan formas variadas. En los estadios iniciales de la infección puede observarse una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, parecida al síndrome de Guillain-Barré. Otra neuropatía periférica autoinmunitaria que se observa en los pacientes con SIDA es la mononeuritis múltiple y suele aparecer en los pacientes con inmunodeficiencia moderada. La neuropatía periférica más frecuente en los pacientes con infección por el VIH es una polineuropatía sensorial distal que suele aparecer en las fases avanzadas de la misma. Se manifiesta clínicamente en un 30 a 40% de los pacientes, pero, con estudios electrofisiológicos, se puede demostrar que dos tercios de los pacientes con SIDA tienen signos de afectación de los nervios periféricos.

Miopatía. Entre las causas de miopatía en el contexto de una infección por el VIH están el propio virus, la zidovudina y el llamado síndrome de emaciación generalizada. La gravedad de la miopatía asociada al VIH es variable, desde una elevación asintomática de la creatinina hasta un síndrome subagudo caracterizado por debilidad muscular y mialgias.

1.1.5.3.6 Infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas son la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con infección por el VIH. Aproximadamente un 80% de los pacientes con SIDA fallecen como consecuencia directa de una infección distinta a la causada por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Las infecciones oportunistas suelen aparecer en aquellos pacientes con recuentos inferiores a 200 células T CD₄ positivas/ μ L y se producen en fases tardías de la infección. Los agentes causales son característicamente oportunistas, como *Pneumocystis carinii*, distintas especies de *Mycobacterium*, el *Citomegalovirus (CMV)* y otros microorganismos que, habitualmente, no producen enfermedades de no existir un sistema inmunitario debilitado. La diversidad clínica de las enfermedades causadas por las infecciones oportunistas está cambiando constantemente a medida que se prolonga la vida de los pacientes y se desarrollan nuevos y mejores métodos de tratamiento y de profilaxis.

Infecciones Protozoarias

Infección por *Pneumocystis carinii*. La neumonía por *P. carinii* (NPC) es la enfermedad definitoria de SIDA en cerca del 20% de los pacientes, y un 50% aproximadamente de los pacientes con infección por el VIH sufren al menos un brote de NPC durante la evolución de su enfermedad. En la actualidad las probabilidades de morir a consecuencia de un episodio aislado de NPC han disminuido desde el 50 al 2%, gracias al mejor conocimiento, diagnóstico y tratamiento de esta complicación.

El riesgo de infección por *P. carinii* aumenta a medida que desciende el recuento de CD₄. En pacientes con más de 200 células T CD₄ positivas/ μ L, la tasa de ataque de la NPC es aproximadamente del 0.5% durante un período de 6 meses. En cambio, para los pacientes con

menos de 200 CD₄/μL, la tasa de ataque es de un 8% al cabo de 6 meses, y un 12% al cabo de 12 meses. Por este motivo se aconseja que todos los pacientes con infección por el VIH que hayan sufrido un episodio anterior de NPC o con recuento de CD₄ inferior a 200/μL (o un porcentaje de CD₄ menor de 15% se sometan a profilaxis de la NPC (Mannheimer, 1994).

Toxoplasmosis. La infección por *Toxoplasma gondii*, es la causa más frecuente de infección secundaria del SNC en los pacientes con SIDA, representando el 38% de esas infecciones. Es responsable del 50 al 60% de todas las lesiones ocupantes de espacio del SNC en los pacientes con infección por el VIH, y del 28% de las primeras crisis convulsivas. En general, se observa toxoplasmosis, aproximadamente en un 15% de los pacientes con SIDA. La toxoplasmosis suele aparecer en pacientes con menos de 100 CD₄/μL. En EE.UU. es la enfermedad inicial definitoria de SIDA en un 2% de los pacientes con infección por el VIH. Se supone que representa una enfermedad de reactivación del síndrome y es 10 veces más frecuente en los pacientes que tienen anticuerpos contra estos microorganismos, un indicador de infección previa, que en los pacientes que son seronegativos (MannheimerR, 1994).

Además de las manifestaciones clásicas de una lesión del SNC ocupante de espacio, se ha informado que *T. gondii* produce problemas clínicos variados en los pacientes con infección por el VIH, como una afectación del SNC más característica del herpes simple con tomografía computarizada negativa, coriorretinitis, neumonía, peritonitis con ascitis, afectación del tracto gastrointestinal, cistitis y orquitis.

Diarrea por protozoos. Los *criptosporidios*, *microsporidios* e *Isospora belli* son los protozoos oportunistas que con más frecuencia infectan el tracto digestivo y producen diarrea en los pacientes con infección por VIH. La infección por criptosporidios se puede manifestar de diferente forma, desde un proceso diarreico autolimitado o intermitente en las fases

relativamente precoces de la infección, hasta una diarrea grave, que compromete la vida del enfermo en sujetos con inmunodeficiencia más intensa (MannheimerR, 1994). *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, aunque no son patógenos estrictamente oportunistas, ya que también producen enfermedad en los sujetos inmunocompetentes, producen infección con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad por VIH. Se deben buscar estos protozoos, que responden al tratamiento, en todo paciente con infección por VIH y diarrea persistente. Algunas cepas de *Entamoeba* y *Blastocystis hominis* también afectan con mayor frecuencia a los varones homosexuales con infección por VIH, pero se considera que la importancia clínica de estos microorganismos es escasa o nula.

Infecciones diversas por protozoos. A medida que la epidemia del SIDA se extiende por el mundo se están notificando con mayor frecuencia diversas infecciones por protozoos. En este sentido, la leishmaniasis visceral se detecta cada vez más a menudo en pacientes que viven o viajan a regiones endémicas. Entre otras infecciones protozoarias comunicadas, se encuentran la babesiosis grave y recidivante, la enfermedad de Chagas, y la meningoencefalitis por *Acanthamoeba* o *Naegleria*. No se han descrito cambios significativos de las manifestaciones clínicas del paludismo en los pacientes que padecen la infección por VIH. Se ha descrito infección por especies de *Cyclospora* en personas infectadas por VIH.

Infecciones Bacterianas.

Las infecciones bacterianas representan la primera causa de muerte en los pacientes con infección por VIH, aunque son a menudo el acontecimiento terminal en los pacientes con SIDA que ya presentan otros muchos problemas, también son responsables de una parte importante de las infecciones oportunistas de fases más tempranas de la infección por VIH. En Estados Unidos, la infección diseminada por micobacterias atípicas, concretamente el

Complejo Mycobacterium Avium (MAC), se diagnostica aproximadamente en el 40% de los sujetos con infección por VIH en vida, y en el 80% en el momento de la autopsia. El MAC explica el 95% de las infecciones por micobacterias atípicas de los pacientes con SIDA en Estados Unidos. Sin embargo, se han descrito infecciones por al menos 12 micobacterias diferentes, incluidas *M. bovis* y las representantes de los cuatro grupos Runyon.

Tuberculosis. *Mycobacterium tuberculosis*, que prácticamente se consideraba en vías de extinción hace algunos años, ha experimentado un importante resurgir asociado a la epidemia por VIH. La tendencia al descenso en la incidencia de tuberculosis, acabó en 1986; desde entonces, el número de nuevos casos anuales aumentó hasta alcanzar una nueva meseta. Aproximadamente el 5% de los enfermos con SIDA sufre tuberculosis activa. Aunque la prevalencia e incidencia de la infección por *M. tuberculosis*, a juzgar por la prueba cutánea con PPD (derivado proteico purificado) es similar entre los miembros del mismo grupo de riesgo, con independencia del estado respecto al VIH, la infección por VIH aumenta el riesgo de tuberculosis activa en un factor de 15 a 30. En los enfermos con infección por VIH y una prueba PPD positiva, la tasa de reactivación anual se sitúa entre el 7 y el 10 %. La infección por el virus progresa más rápidamente en los pacientes con tuberculosis (Whalen, 1995), la viremia plasmática aumenta durante la tuberculosis activa, y el éxito del tratamiento de la tuberculosis hace que la viremia retorne a los niveles iniciales. Aunque se considera que la mayoría de los casos de tuberculosis en la población infectada por VIH representa una reactivación del proceso, la infección aguda y la reinfección están ocurriendo con una frecuencia creciente, sobre todo con los nuevos brotes de tuberculosis multirresistente.

Considerando que, a diferencia de la infección por VIH, la infección por *M. tuberculosis* se puede diseminar a través de las gotitas respiratorias y del contacto estrecho no sexual, esta

epidemia de tuberculosis representa probablemente la mayor amenaza para la salud de la población general, y para el personal sanitario en relación con la epidemia de VIH. La tuberculosis activa a menudo se desarrolla en una fase relativamente precoz de la infección por VIH, y puede representar uno de los primeros signos clínicos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Infecciones por bacterias diferentes a las micobacterias.

Las bacterias no micobacterianas producen un alto número de infecciones en los pacientes con SIDA y constituyen la primera causa de muerte en esta población. Las infecciones bacterianas suelen manifestarse como infecciones respiratorias, sepsis o gastroenteritis, o un conjunto de ellas. Los enfermos con infección por VIH parecen ser especialmente propensos a las infecciones por los microorganismos encapsulados, posiblemente por las anomalías en la activación de las células B, por los defectos de la función de los neutrófilos secundarios a la enfermedad o al tratamiento farmacológico, o por ambos a la vez. *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* representan dos de las infecciones bacterianas más comunes en los pacientes con infección por VIH. Estos dos microorganismos son responsables de la mayoría de los casos de neumonía bacteriana en los pacientes con SIDA, y también contribuyen a la mayor incidencia de sinusitis descrita en esta población. Los enfermos con infección por VIH muestran un incremento de seis veces en la incidencia de neumonía neumocócica, y de 100 veces en la de bacteriemia neumocócica. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* también ocurren con una mayor frecuencia en la infección por VIH, suponen aproximadamente un tercio de todas las bacteriemias en personas infectadas por VIH, suelen ser responsables de sepsis relacionada con catéteres; este riesgo aumenta a medida que disminuye el recuento de células T CD₄ positivas.

Las infecciones por patógenos entéricos como *Salmonella*, *Sigbella* y *Campylobacter* son más frecuentes entre varones homosexuales infectados por el VIH y suelen seguir una evolución más grave y con mayor tendencia a la recidiva. Los pacientes con infección por VIH muestran una mayor incidencia de infección por *Salmonella typhi* en aquellas regiones del mundo con mayor problema de fiebre tifoidea.

Infecciones Micóticas.

Candidiasis. Las infecciones por *Cándida* representan la micosis más frecuente en los pacientes con infección por VIH; prácticamente todos los enfermos sufren alguna infección por *Cándida* durante la enfermedad. Estas infecciones ocurren a menudo en las primeras fases del proceso y pueden anunciar el inicio de la inmunodeficiencia clínica. La enfermedad invasora es muy rara y ocurre fundamentalmente como consecuencia de medidas iatrogénicas, como la colocación de catéteres, la administración de antibióticos de amplio espectro y la inducción de neutropenia por tratamiento.

Generalmente, cuando el recuento de CD₄ es inferior a 100/μL, puede haber candidiasis a nivel del esófago, tráquea, bronquios o pulmones. Este tipo de infecciones indican una deficiencia grave de la inmunidad celular y forman parte de las infecciones definitorias de SIDA. La más frecuente es la esofagitis. Aunque en general se trata de una manifestación tardía de la infección por VIH, la esofagitis por *Cándida* también se ha descrito durante la primoinfección por VIH.

Criptococosis. *Cryptococcus neoformans* es el principal productor de meningitis en los pacientes con SIDA. Produce una infección de riesgo vital en un 6 a 12% de los pacientes y representa la enfermedad definitoria de SIDA inicial en el 2% de los enfermos. En general, ocurre en las fases más avanzadas, con recuentos de CD₄ inferiores a 100/μL. La mediana de supervivencia

en los pacientes con infección por VIH a partir del diagnóstico de criptococosis es de nueve meses.

Histoplasmosis. Como consecuencia de su limitada distribución geográfica (valles del Mississipi y de Ohio, Puerto Rico, República Dominicana y Sudamérica) el porcentaje de casos de SIDA con histoplasmosis es muy bajo. Sin embargo, en las regiones endémicas, la incidencia es muy elevada. La histoplasmosis, al igual que las otras infecciones micóticas en el paciente infectado por el VIH, suele ser una manifestación tardía. La enfermedad por *H. capsulatum* se puede manifestar como primoinfección pulmonar, pero la infección diseminada, posiblemente por reactivación, es la presentación más frecuente en los enfermos con infección por VIH.

Coccidioidomicosis. Como sucede con la histoplasmosis, la infección por *Coccidioides immitis* se limita a determinadas áreas geográficas; esta infección es endémica en el sudeste de Estados Unidos. En estas regiones endémicas, la incidencia anual de infección es de aproximadamente un 3%; se cree que la mayoría de los casos que ocurren en pacientes con infección por VIH son consecuencia de una reactivación. La infección por coccidios puede aparecer en una fase relativamente precoz de la enfermedad por VIH; sin embargo, la mayoría de los sujetos presenta recuentos de CD₄ inferiores a 250/μL.

Aspergilosis. La aspergilosis invasora no es una enfermedad definitoria de SIDA, y generalmente, no se observa en pacientes con SIDA si no existe neutropenia o tratamiento con glucocorticoides. Cuando aparece en pacientes con SIDA, tiene una presentación inhabitual en el tracto respiratorio, con aspecto de traqueobronquitis pseudomembranosa. Como en otras situaciones, se trata con anfotericina B.

Infecciones Virales.

Infección por virus herpéticos. Las infecciones por los virus del grupo herpes humanos crean grandes problemas durante la evolución clínica de la infección por VIH. Además de causar enfermedad clínica por sí mismos, sobre todo en forma de síndromes de reactivación, estos virus ADN pueden actuar como cofactores, potenciando la replicación del VIH. Entre los miembros de este grupo, que son especialmente incapacitantes para los pacientes con infección por VIH, se encuentran: el Citomegalovirus, los virus del herpes simple, el virus varicela-zóster, el virus de Epstein-Barr y el virus herpético humano 8.

Infecciones por *citomegalovirus*. Más del 95% de los enfermos con infección por VIH muestran seropositividad para CMV y, en las autopsias, el 90 % presentan algún signo de reactivación de dicho virus. Las manifestaciones clínicas de la infección por CMV suelen aparecer en las fases tardías de la infección por VIH, generalmente en enfermos con menos de 50 células T CD₄ positivas/ μ L, sin embargo, a veces se detectan pruebas de replicación activa de CMV, como la eliminación de CMV en el exudado de faringe u orina en una fase relativamente precoz de la enfermedad por VIH. La retinitis, la esofagitis y la colitis representan las manifestaciones más comunes de infección por CMV en los pacientes con SIDA. Entre las manifestaciones más devastadoras del CMV se encuentra la retinitis, que ocurre en un 25 a 30% de los enfermos. Las demás manifestaciones de la enfermedad por CMV son mucho menos frecuentes en los enfermos con VIH. La infección pulmonar por CMV es bastante frecuente, pero la incidencia real de enfermedad pulmonar por este virus es bastante reducida. El CMV también provoca una mielitis ascendente y una polineuropatía subaguda que pueden responder al tratamiento. Otras manifestaciones de la infección por CMV son adrenalitis, epididimitis, cervicitis y pancreatitis.

Infecciones por virus del herpes simple. La infección por el *virus del herpes simple* (VHS) en los sujetos con infección por VIH se asocia a lesiones orolabiales, genitales y perianales recidivantes. A medida que avanza la infección por VIH y disminuye el recuento de CD₄, la frecuencia y la gravedad de estas infecciones aumentan. Como ocurre con el CMV, el VHS puede también causar esofagitis. La esofagitis por VHS a menudo se acompaña de lesiones orolabiales activas. El panadizo herpético recidivante es otro de los problemas en los pacientes con infección por VIH.

Infecciones por el virus de la varicela-zoster. La aparición de zoster en todo paciente menor de 50 años obliga a descartar una inmunodeficiencia de base, especialmente por VIH. El zoster constituye una manifestación precoz de la inmunodeficiencia inducida por VIH.

Infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB). El VEB, uno de los agentes causales de la mononucleosis infecciosa, representa una infección muy frecuente en los pacientes con infección por VIH. Muchos pacientes con VIH eliminan activamente el VEB durante toda la evolución de su enfermedad. Aparte de asociarse al linfoma, el VEB posiblemente interviene en la etiología de la *leucoplasia vellosa oral* (LVO).

Otras infecciones por virus herpéticos humanos. Se ha identificado el virus herpético humano 8 (VHH-8) asociado a las lesiones del sarcoma de Kaposi (Chang, 1994). También se ha relacionado con el linfoma de cavidades corporales en personas con infección por el VIH (Cesarman E, 1995). El virus herpético humano 6 es el primer virus herpético linfotropo T conocido en seres humanos, causa del exantema súbito del lactante, y algunos autores tienen la impresión de que acelera la evolución de la infección por VIH (Lusso, 1995).

Infección por el virus JC. El virus JC, un papovavirus humano, es el agente causal de la *leucoencefalopatía multifocal progresiva –LMP-* (Fongal, 1995). Aproximadamente el 70% de los adultos de la población general presenta anticuerpos contra el virus JC, lo que indica infección previa; sin embargo, menos del 10% muestra signos de replicación viral sostenida. Por su parte, prácticamente el 33% de los sujetos con infección por VIH muestra signos de replicación activa del virus JC. La LMP, única manifestación clínica conocida de la infección por el virus JC, ocurre en el 4% de los sujetos con infección por VIH y representa una manifestación tardía del SIDA. La LMP es una enfermedad desmielinizante que comienza en forma de pequeños focos en la sustancia blanca subcortical, que acaban uniéndose entre sí. La lesión puede afectar a los hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco encefálico.

Infección por el virus del papiloma humano. La infección por el virus del papiloma humano ocurre aproximadamente dos veces más a menudo en los sujetos con infección por VIH que en la población general. La asociación de este virus a la neoplasia intraepitelial sugiere que la frecuencia de carcinoma de ano y de cervix aumentará en la población infectada por el VIH a medida que se incrementa su supervivencia.

Infecciones por los virus de la hepatitis. Más del 95% de los pacientes con infección por VIH muestran datos de infección por el virus de la hepatitis B; así mismo, es bastante frecuente observar la coinfección por los virus de la hepatitis C y/o D. La infección por VIH triplica prácticamente la persistencia del antígeno de superficie de la hepatitis B. Sin embargo, estos enfermos suelen mostrar menores signos de inflamación hepática, probablemente debido a los efectos del VIH sobre el sistema inmunitario. La hepatitis D es más frecuente en los pacientes con infección por VIH. Se asocia a niveles mayores de replicación del virus de la hepatitis B y, al parecer, se acompaña de una hepatopatía ligeramente más grave.

1.1.5.3.7 Enfermedades neoplásicas

La frecuencia de diversas enfermedades neoplásicas y premalignas aumenta en los sujetos con infección por VIH. Entre ellas se encuentran el sarcoma de Kaposi, el linfoma y la neoplasia intraepitelial de cervix y ano. Estas enfermedades contribuyen de manera significativa a la morbimortalidad de los pacientes con infección por VIH.

Sarcoma de Kaposi. Es una neoplasia multicéntrica, formada por varios nódulos vasculares, que puede aparecer en la piel, mucosas y vísceras. El sarcoma de Kaposi puede ser una manifestación precoz de la infección por VIH, y en ocasiones aparece con recuentos normales de CD₄. La evolución es muy variable, observando desde formas indolentes con mínimos signos de afectación cutánea o ganglionar, hasta cuadros con gran afectación cutánea y visceral, de curso fulminante. Durante el período inicial de la epidemia de SIDA, el sarcoma de Kaposi representó una de las manifestaciones clínicas más destacadas (CDC, 1982, 1982; Friedman-Kien AE, 1982); este sarcoma ocurrió en el 79% de los enfermos diagnosticados en 1981. Sin embargo, en 1989 sólo se diagnosticó en el 25% de los casos y en 1992, en un 9%. Parte del descenso obedece a que el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, es una enfermedad que ocurre fundamentalmente en varones homosexuales, aproximadamente el 96% de los casos se observan en este grupo de riesgo. A medida que se ha incrementado el número de casos de SIDA en otros grupos de riesgo, el porcentaje de casos complicados con el sarcoma de Kaposi ha disminuido. Sin embargo, ésta es una explicación parcial del descenso de la incidencia del sarcoma de Kaposi en los pacientes con SIDA. Los datos epidemiológicos apuntan cada vez más a un posible cofactor de transmisión sexual que interviene en el desarrollo del sarcoma de Kaposi. El VHH-8 está profundamente implicado como cofactor viral (Changal, 1994; Wattle, 1997). A medida que aumenta la seguridad en la práctica sexual,

sobre todo dentro de la comunidad homosexual, el riesgo de transmisión de este cofactor y, en consecuencia del sarcoma de Kaposi desciende.

Linfomas. Los linfomas ocurren con una mayor incidencia en pacientes con inmunodeficiencias de células T de origen congénito o adquirido. El SIDA no representa ninguna excepción a esta regla general y aproximadamente el 6% de los enfermos desarrolla linfoma en algún momento de su enfermedad. La incidencia de linfomas en la población afecta de SIDA es 120 veces mayor que en la población general. El linfoma ocurre en todos los grupos de riesgo, pero especialmente en los pacientes con hemofilia. Suele representar una manifestación tardía de la infección por VIH y, en general, ocurre en enfermos con menos de 200 CD₄/μL, por lo que a medida que avanza la enfermedad por VIH, aumenta el riesgo de linfoma, ligado al deterioro de la función inmunológica. El riesgo a los tres años de la infección es de 0.8% por año; estas cifras aumentan hasta 2.6%, a los ocho años de la infección por VIH. Con el aumento de la supervivencia de las personas infectadas por VIH en relación con la mejora del tratamiento antirretroviral y el tratamiento y profilaxis más agresivos de las infecciones oportunistas, podemos asistir a un aumento en la incidencia de linfomas.

Neoplasia intraepitelial de cervix o de ano. Es una complicación asociada al virus del papiloma humano, relacionándose con el desarrollo posterior de neoplasia intraepitelial y, finalmente, cáncer invasor. Así, el carcinoma invasor de cervix forma parte de las enfermedades definitivas de SIDA. Hasta la fecha sólo se ha observado un incremento reducido en la incidencia de cáncer de cervix o de ano como consecuencia de la infección por VIH. Sin embargo, teniendo en cuenta que los pacientes con infección por VIH vivirán más tiempo a medida que avancen las estrategias de tratamiento, es probable que la frecuencia de estos tumores también aumente. Por ello, es preciso un examen ginecológico o rectal

periódico a todos aquellos pacientes con infección por VIH, incluida la tinción de Papanicolaou, para descartar una neoplasia intraepitelial.

1.1.6 Diagnóstico

Cuando hablamos de diagnóstico debemos diferenciar entre el diagnóstico de la seropositividad y el diagnóstico de la enfermedad como tal.

El diagnóstico clínico de SIDA se basa en el cumplimiento de una serie de criterios. Así podremos hablar de SIDA cuando, en un paciente seropositivo para el virus de la inmunodeficiencia humana, la cifra de linfocitos T CD₄ positivos sea inferior a 200 células/ μ L, clasificado en las categorías A₃, B₃ y C₃,o en aquellos casos en que el número de dichas células sea superior, pero presente alguna de las enfermedades catalogadas como definitorias de SIDA, categorías C₁ y C₂ de la Tabla II (CDC, 1992).

Desde la aparición de los primeros casos de la enfermedad, hasta que se identificó al VIH como agente causal en el año 1984, el diagnóstico se basaba sólo en el cuadro clínico. Posteriormente a su identificación, empezaron a obtenerse pruebas sensibles para la detección selectiva de la infección por el VIH y, en Marzo de 1985, se inició en EE.UU. la búsqueda sistemática de anticuerpos anti-VIH en los donantes de sangre. No fue hasta Junio de 1996, en que los bancos de sangre de norteamericanos añadieron, a su repertorio de pruebas, la determinación del antígeno p24 para intentar identificar aquellos individuos infectados que

donan sangre durante la ventana temporal que precede a la aparición de los anticuerpos y que podrían pasar desapercibidos con los análisis convencionales de detección selectiva. En estos momentos existe una amplia gama de pruebas de laboratorio disponibles para diagnosticar y monitorizar a los pacientes con infección por el VIH.

CATEGORÍAS CLÍNICAS

Células T CD ₄ Categorías	A Asintomático, aguda (primaria) VIH o LGP*	B Sintomático, cuadros no A ni C	C Cuadros definitorios de SIDA
≥500/μL (≥29%)	A1	B1	C1
200-499/μL (14-28%)	A2	B2	C2
<200/μL (<14%)	A3	B3	C3

Tabla II. Sistema de clasificación revisada en 1993 de la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por el VIH y la vigilancia extendida del SIDA

Las áreas sombreadas en azul oscuro indican la definición de caso de vigilancia extendida del SIDA.

*LGP, linfadenopatía generalizada persistente.

Fuente: Morb Mort Week Rep 42 (n° RR- 17). 18 de diciembre de 1992. (CDC, 1992)

Tabla III. Categorías clínicas de la infección por VIH

Categoría A: Uno o varios de los cuadros enumerados a continuación en un adolescente o un adulto (>13 años) con infección por el VIH comprobada. No deben haberse producido cuadros pertenecientes a las categorías B o C

Infección asintomática por el VIH

Linfadenopatía generalizada persistente

Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedentes de infección aguda por el VIH

Categoría B: Aparición, en un adolescente o adulto con infección por el VIH, de cuadros sintomáticos que no están incluidos en los cuadros recogidos en la categoría C y que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: (1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular, o (2) cuadros cuya evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están corriplicadas por la infección por VIH, en opinión del médico. Entre los ejemplos posibles se encuentran (aunque no se limitan a ellos) los siguientes:

Angiomatosis bacilar

Candidiasis orofaríngea (muguet)

Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento

Displasia cervical (moderada o intensa)/carcinoma in situ

Síntomas consuntivos, como fiebre (38.5°C) o diarrea de más de 1 mes de duración

Leucoplasia vellosa oral

Herpes zóster con al menos dos episodios distintos, o que afecta a más de un dermatoma

Púrpura trombocitopénica idiopática

Listeriosis

Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo complicada con abscesos tuboováricos

Neuropatía periférica

Categoría C: Cuadros recogidos en la definición de caso de vigilancia del SIDA

Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones

Candidiasis esofágica

Cáncer cervical invasor*

Coccidiomicosis diseminada o extrapulmonar

Criptococosis extrapulmonar

Criptosporidiosis intestinal crónica (> 1 mes de duración)

Enfermedad por citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar)

Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)

Encefalopatía relacionada con el VIH

Herpes simple úlceras crónicas (> 1 mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis

Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar

Isosporiasis intestinal crónica (> 1 mes de duración)

Sarcoma de Kaposi

Linfoma de Burkitt (o término equivalente)

Linfoma cerebral primitivo

Complejo *Mycobacterium avium* o *M. kansasii* diseminado o extrapulmonar

Mycobacterium tuberculosis de cualquier localización pulmonar* o extrapulmonar

Otras especies de *Mycobacterium* o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar

Neumonía por *Pneumocystis Carinii*

Neumonía de repetición*

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Septicemia recidivante por *Salmonella*

Toxoplasmosis cerebral

Síndrome de emaciación debido al VIH

(*)Añadido en la ampliación de la definición de caso de vigilancia del SIDA en 1993. Fuente: Morb Mort Week Rep 42 (nº RR- 17). 18 de diciembre de 1992

El diagnóstico de infección por el VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del propio virus o de alguno de sus componentes o en ambos. Los anticuerpos anti-VIH suelen aparecer en la circulación 4 a 8 semanas después de la infección. La prueba convencional de detección selectiva del VIH es el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), cuya sensibilidad supera el 99.5%. En la mayoría de los laboratorios se emplea un equipo comercial de ELISA que contiene antígenos del VIH-1 y VIH-2 y que proporciona el resultado de ambos análisis. Los resultados de las pruebas de ELISA suelen expresarse como positivas (reacción intensa), negativas (reacción nula) o indeterminadas (reacción parcial). Aunque la técnica de ELISA tiene una extraordinaria sensibilidad, su especificidad no es óptima. De hecho, en los estudios sobre individuos de bajo riesgo, como los donantes de sangre voluntarios, sólo el 13% de los individuos ELISA-positivos estaban realmente infectados por el VIH. Existen una serie de factores o situaciones clínicas que se asocian a resultados falsos positivos de la prueba de ELISA, entre ellos se encuentran la presencia de anticuerpos contra los antígenos de la clase II, los autoanticuerpos, las hepatopatías, y la vacunación reciente contra la gripe. Por todo ello, en toda persona con un resultado no concluyente o positivo de la prueba de ELISA, es necesario confirmar la infección con un análisis más específico.

La prueba de confirmación más utilizada es la transferencia de Western. Su ventaja estriba en que múltiples antígenos del VIH, de peso molecular diferente y bien caracterizado, despiertan la producción de anticuerpos específicos. Estos antígenos pueden separarse basándose en su peso molecular, y los anticuerpos frente a cada uno de ellos se pueden detectar en forma de bandas separadas mediante transferencia de Western. Una transferencia Western negativa es aquella en la que no existen bandas a pesos moleculares correspondientes a los productos génicos del VIH. Cuando un paciente tiene un ELISA positivo o indeterminado y una

transferencia Western negativa, se puede llegar con seguridad a la conclusión de que el resultado del ELISA es un falso positivo. Por otro lado, una transferencia Western que demuestra la existencia de anticuerpos contra los productos de los tres genes principales del VIH (gag, pol, y env) es una prueba concluyente de infección. Existe un porcentaje de casos en que la transferencia Western es indeterminada. La explicación más probable de este fenómeno es que el paciente tenga anticuerpos con reacciones cruzadas para una de las proteínas del VIH, lo que obliga a repetir la transferencia Western una vez al mes para confirmar si el resultado indeterminado es un patrón de respuesta que se encuentra en evolución.

Además, se puede intentar confirmar el diagnóstico de infección por el VIH mediante las pruebas del ARN/ADN del VIH (PCR del ADN, PCR del ARN, análisis del ADNb). Los análisis basados en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) de segunda y tercera generación y los del ADNb tienen mucho más que ofrecer para las decisiones de iniciar o de modificar el tratamiento antirretroviral.

En la figura siguiente (Figura 4) se exponen las directrices sobre el uso de las pruebas serológicas para diagnosticar la infección por el VIH:

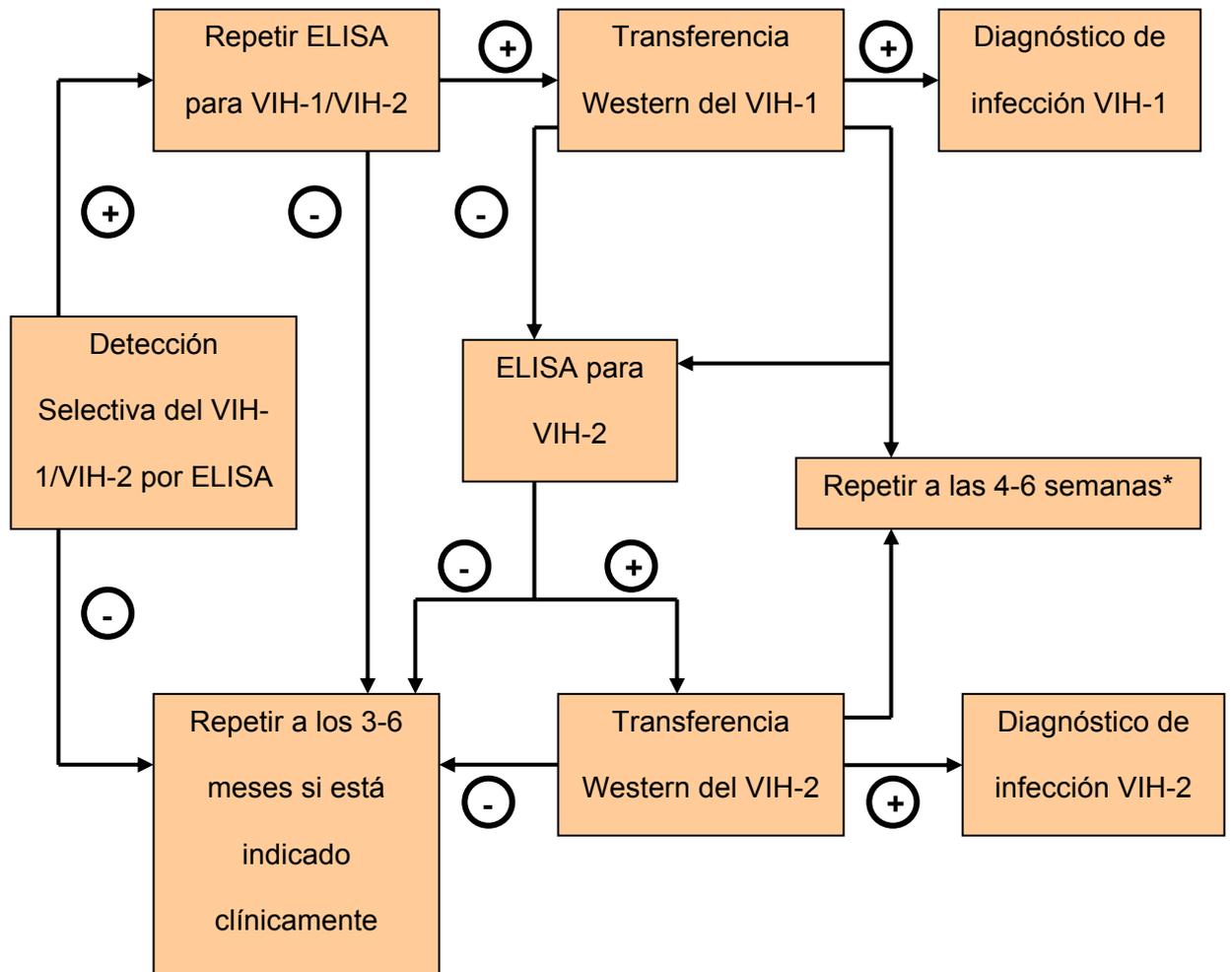


Figura 4: Algoritmo de pruebas serológicas para el diagnóstico de la infección por VIH-1

La PCR ha tenido un valor extraordinario para enriquecer nuestros conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad por VIH. Esto es especialmente cierto en el diagnóstico de la infección por el VIH de los recién nacidos de madre seropositiva para el VIH. Se utilizan dos formas de la PCR en el estudio de la infección por el VIH: la PCR del ADN y la PCR del ARN. La PCR del ADN se puede emplear para el diagnóstico de infección VIH amplificando el ADN proviral. La técnica consiste en obtener células mononucleares de sangre periférica para lisarlas y amplificar la región del ADN de interés, utilizando cebadores obtenidos de las regiones relativamente constantes del genoma del VIH. Suelen utilizarse pares de cebadores tanto de la región gag como de las RTL. A continuación, se caracteriza el ADN amplificado con las técnicas de hibridación de los ácidos nucleicos. Usando controles adecuados para vigilar la contaminación y el éxito de la amplificación, se puede averiguar si existe o no ADN proviral del VIH con una frecuencia de una copia por 10.000 a 100.000 células. Con esta clase de estudios se ha demostrado claramente que el intervalo entre la infección por VIH y la positividad de los anticuerpos es del orden de 1 a 3 meses. Además de su valor como método de diagnóstico, la PCR del ADN, sirve también para amplificar determinadas áreas del ADN proviral y analizar sus secuencias, y se ha convertido en una técnica importante para estudiar la diversidad de secuencias y las resistencias microbianas frente a los agentes antirretrovirales. La PCR del ARN se ha usado sobre todo para monitorizar los cambios en los niveles del genoma del VIH existente en el plasma, pero también puede utilizarse para el diagnóstico precoz de la infección por el VIH. Sin embargo, sólo debe recurrirse a esta técnica cuando las pruebas serológicas convencionales no han proporcionado un resultado definitivo.

1.1.7 Monitorización analítica de los pacientes con infección por el VIH.

Durante la breve historia de esta infección, la monitorización analítica de estos pacientes ha estado basada, hasta la aparición de la determinación de la carga viral, en el recuento del número de linfocitos CD₄ positivos. Esto era debido a la estrecha relación que existe entre las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH y el recuento de células T CD₄ positivas. En la actualidad, aunque el número de estos linfocitos aporta información sobre el estado inmunológico del paciente, el nivel de ARN del VIH determinado por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permite prever lo que va a ocurrir con estas células en un futuro próximo, y anticipar con ello el pronóstico clínico del paciente. Así pues, gracias a los valores de los niveles plasmáticos del ARN del VIH junto con la cifra de CD₄ obtenemos valiosos datos para determinar el pronóstico y monitorizar la respuesta al tratamiento.

Existen otras pruebas, como el análisis de captación del antígeno p24 y la determinación de los niveles de neopterinina y de β_2 -microglobulina que también permiten obtener más información. El cultivo directo del VIH a partir del plasma o de células mononucleares de sangre periférica es una técnica utilizada en muchos laboratorios que ha demostrado ser muy útil para generar aislados del VIH, los cuales se utilizan para estudiar la resistencia antiviral y el análisis de la deriva genómica (genotipado del virus). Esta prueba se está realizando con más frecuencia a medida que se intenta adaptar el tratamiento antirretroviral a la sensibilidad de los aislados del paciente.

El recuento de células CD₄ positivas es el dato de laboratorio que se acepta generalmente como indicador de la competencia inmunitaria del paciente con infección por el VIH, y guarda

una buena correlación con la progresión clínica. Los pacientes con recuentos menores de 200 linfocitos CD₄ positivos/ μ L se encuentran en situación de alto riesgo de desarrollar una infección por *Pneumocystis Carinii*, y los que tienen recuentos inferiores a 100 CD₄ / μ L se encuentran en situación de alto riesgo de desarrollar un infección por *Citomegalovirus* y por el complejo de *Mycobacterium avium*.

Hasta el momento todas las pautas eficaces de tratamiento antirretroviral se han asociado a una elevación, al menos transitoria, de la cifra total de CD₄ o del porcentaje de la misma. Por otro lado, la determinación del nivel de ARN del VIH es de gran valor para definir la relación existente entre los niveles del virus y la velocidad de progresión de la enfermedad, la tasa de recambio viral, la relación entre la activación del sistema inmunitario y la replicación viral y, el momento de aparición de la resistencia a los fármacos antirretrovirales. La determinación de estos niveles permite evaluar los cambios de la carga viral que se producen en cuestión de horas. Aproximadamente, se aconseja que esta determinación se realice cada 6 meses, debiendo practicarse con mayor frecuencia cuando se están realizando cambios en el tratamiento antirretroviral. La mayoría de expertos considera que una concentración superior a 20.000 copias por mililitro de ARN de VIH, es indicación para aplicar tratamiento antirretroviral, independientemente del recuento de células CD₄ positivas. Al igual que en el caso del recuento de CD₄, todas las pautas eficaces del tratamiento antirretroviral se han asociado hasta ahora a un descenso de los niveles de ARN del VIH.

Se han estudiado otros datos no vitales de laboratorio, como posibles marcadores de la actividad de la enfermedad por VIH. Entre ellos, los niveles circulantes del receptor soluble de la Interleukina-2, la IgA, el interferón endógeno acidolábil y el TNF- α . Cualquiera de estos parámetros puede tener cierto valor como marcador del grado de actividad de la enfermedad,

pero no han sido evaluados tan minuciosamente como los otros parámetros citados anteriormente, y por ahora no desempeñan un papel importante en la monitorización analítica de los pacientes con infección por el VIH- 1.

1.2 Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Perinatología

1.2.1 Historia de la infección por VIH en Medicina Perinatal

Desde que las primeras pacientes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana quedaron gestantes hasta la actualidad, hemos asistido a una profunda evolución en cuanto al conocimiento de la enfermedad, de sus mecanismos de contagio, de la transmisión perinatal, de los factores involucrados en ella, y de la conducta prenatal y postnatal tanto en la paciente seropositiva como en el recién nacido.

En 1984 se describió el primer caso documentado de SIDA y embarazo, que tuvo lugar en una paciente afecta de sarcoma de Kaposi diseminado (Rawlison, 1984). En los cuatro años posteriores llegaron a ser 902 los casos comunicados de SIDA pediátrico por parte del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta, lo que suponía un 1,2% del total de los casos registrados de la enfermedad en los Estados Unidos (CDC, 1988).

Todas las estimaciones que se han ido realizando por parte de organismos internacionales, como la OMS y ONUSIDA, en cuanto a los posibles nuevos casos que se sucederían en

determinadas partes del mundo y en un determinado momento, como podía ser a uno o dos años vista, han quedado siempre muy por debajo de la realidad. Poco se podía pensar que a finales del año 2001 existieran en el mundo más de 40 millones de personas que vivieran con la infección por el VIH, que sólo en el año 2001 se produjeran 5 millones de nuevas infecciones (declaradas), y que en ese mismo año hubieran muerto en el mundo un total de 3 millones de personas, haciendo un total de 24,8 millones las muertes relacionadas con el VIH desde el comienzo de la epidemia. En los países desarrollados, estas cifras parece que se han estabilizado gracias a la introducción de la terapéutica antirretroviral, pero la verdadera epidemia se encuentra localizada en unas determinadas áreas geográficas como son: el África Subsahariana y el Sur y Sudoeste asiático, donde se concentra el mayor número de casos y la más alta tasa de transmisión perinatal. En estos momentos se están poniendo en marcha una serie de programas, que tienen como finalidad controlar el crecimiento de la epidemia en estas zonas, mediante la utilización de medidas para impedir el contagio y disminuir la transmisión vertical.

En España, y tras los datos publicados por el Registro Nacional del SIDA, actualizados a Junio del 2001, parece observarse una franca disminución de los casos de SIDA producidos por transmisión vertical, como puede observarse en el siguiente gráfico de barras:

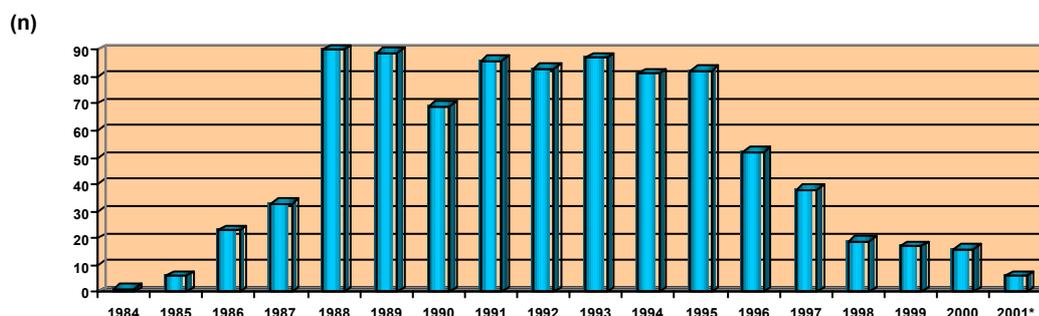


Figura 5. Distribución de los casos de SIDA, por años, hasta Junio 2001

1.2.2 Transmisión perinatal del VIH

Al igual que otros agentes infecciosos, el VIH puede transmitirse al feto intraútero a través de la placenta, por colonización fetal en el momento del parto y a través de la leche materna.

Para conocer cuales son los principales factores de riesgo de transmisión vertical debemos conocer las principales vías de transmisión del virus y la importancia de cada una de ellas.

1.2.2.1 Transmisión transplacentaria:

Este mecanismo de transmisión perinatal del VIH fue el primero en conocerse desde el inicio de la difusión de la enfermedad. En los estudios de Lapointe (Lapointe, 1985) y de Jovaisas (Jovaisas, 1985) en 1985 se llega a demostrar la presencia del VIH en tejido fetal, el primero en un prematuro de 28 semanas cuya madre falleció por SIDA terminal a las dos horas del parto y el segundo en un feto de 20 semanas nacido de madre seropositiva. Posteriormente, Sprecher en 1986 (Sprecher, 1986) aisló el virus en líquido amniótico y en el timo de un feto de 16 semanas.

Otros hechos que abogarían por la posible transmisión transplacentaria serían, la presencia del virus en sangre periférica en la primera semana de vida en recién nacidos infectados y la rápida progresión de la enfermedad en algunos niños, lo que demostraría que la infección se ha adquirido en etapas recientes de la gestación.

Tras estas evidencias, todos los autores aceptaron la vía transplacentaria de la transmisión, creyendo que se produce entre las semanas 15 y 20 de gestación (Jovaisas, 1985; Sprecher, 1986) aunque en algunos casos el virus había sido aislado con anterioridad, por ejemplo, en vellosidad

corial en la 8ª semana de amenorrea (Lewis, 1990). El virus también ha sido aislado a partir de cultivos placentarios (Hill, 1987).

La transmisión transplacentaria puede producirse de tres formas distintas: por transferencia del virus libre en casos con antigenemia materna positiva, por el paso de linfocitos o macrófagos portadores del provirus en su material genético de la madre al feto (Shafer, 1988) y a través de una infección primaria de la placenta con posterior transmisión fetal, estando involucradas las llamadas células de Hofbauer (macrófagos placentarios) debido a su elevada concentración en placenta y por poseer receptores CD₄ en su membrana (Shafer, 1988).

1.2.2.2 Transmisión intraparto:

Este tipo de transmisión se produce en el momento del paso fetal a través del canal del parto, de forma similar a los casos de infección por herpes virus genital. Se ha aislado el VIH en las secreciones vaginales de mujeres infectadas (Wofsy, 1986), encontrándose asimismo hasta un 3% de células linfocitarias conteniendo antígenos p-17 y p-24 en dichas secreciones (Sprecher, 1988). No se ha conseguido, sin embargo, la replicación viral *in vitro* en tejido vaginal, obtenido por histerectomía tras exposición prolongada con VIH (Sunstrum, 1989). Una circunstancia a favor de esta vía es que en los casos de gestaciones gemelares se afecta con más frecuencia el primer gemelo (Goedert, 1991), por lo que parece demostrada la importancia de esta vía en la contaminación-infección fetal.

El hecho de que se intercambie sangre materna y fetal en el momento del parto es otro factor a considerar como vía de transmisión del VIH (Newell, 1990).

Otras evidencias que demuestran la importancia de esta vía son, la ausencia del virus en sangre periférica en el 50% de los recién nacidos infectados en la primera semana de vida, la disminución de la transmisión vertical mediante la realización de cesáreas electivas, los bajos niveles de transmisión al administrar Zidovudina a la madre en las últimas semanas de gestación, en el parto y al neonato, la existencia de dos patrones de progresión de la enfermedad en los recién nacidos infectados y la ausencia de malformaciones congénitas que se podrían producir por la acción directa del virus en las primeras etapas de la gestación.

1.2.2.3 Transmisión a través de la lactancia materna:

El VIH ha sido aislado en la fracción celular del calostro humano (Thiry, 1985). La posibilidad de transmisión vertical de la infección mediante lactancia ha sido demostrada en aquellos casos en que la infección materna ha sido adquirida por transfusión en el postparto presentando el neonato posteriormente seropositividad (Oxtoby, 1988; Ziegler, 1985).

Algunos trabajos indican la posibilidad de que puedan existir determinados factores que favorezcan la transmisión del virus a través de la leche materna. Así, la presencia de células infectadas o el déficit de sustancias antiinfecciosas en la leche, o ambos factores, pueden facilitar esta transmisión (Van de Perre, 1993).

A pesar del gran número de trabajos realizados sobre el tema, siguen existiendo dudas respecto al papel de esta vía de transmisión, así Blanche (Blanche, 1989) y Ryder (Ryder, 1989) encuentran altas tasas de transmisión en los niños con lactancia materna mientras que Hutto (Hutto, 1991) encuentra sólo un leve y marginal aumento de la transmisión vertical. En el European Collaborative Study -ECS- (ECS, 1992) el riesgo de transmisión en niños con lactancia

materna fue del 31%, significativamente superior al riesgo de los niños con lactancia artificial (11%).

La OMS (WHO, 1987) recomienda la necesidad de valorar los beneficios de la lactancia materna con respecto al riesgo adicional de transmisión vertical, sobre todo en el ámbito de los países en vías de desarrollo, donde la introducción de fórmulas lácteas podría acarrear más problemas de malnutrición y otros trastornos gastrointestinales graves.

Han sido varios los intentos para cuantificar cual de las tres vías de transmisión tiene mayor importancia, y se han usado distintos modelos metodológicos. Uno de los primeros modelos fue el utilizado por Rouzioux y colaboradores (Rouzioux, 1995), usando el modelo matemático de Markov y los resultados de 95 niños infectados nacidos de madres seropositivas para el VIH y no alimentados con lactancia materna. Hicieron una estimación del momento de la transmisión, el tiempo desde el nacimiento hasta el momento de la detección del virus y el tiempo desde el nacimiento hasta la seroconversión. El modelo indicó que aproximadamente el 35% de las infecciones neonatales se producían intraútero y el 65% restante lo hacía en las etapas cercanas al parto o intraparto. Posteriormente otros autores, usando diferentes métodos encontraron resultados similares (Chouquet, 1997; Dunn, 1995; Kalish, 1997; Kuhn, 1996).

Independientemente de los métodos estadísticos utilizados, todos estos datos sugieren que en aquellas poblaciones con lactancia artificial, aproximadamente una cuarta parte o un tercio de los niños infectados lo han sido intraútero.

1.2.2.4 Factores de riesgo de transmisión vertical:

Es de gran importancia el conocimiento de una serie de factores que al incidir en la gestación, favorecen, o en el mejor de los casos impiden o disminuyen el riesgo de transmisión perinatal del VIH.

En la bibliografía médica existen multitud de trabajos que analizan toda una serie de factores o situaciones, implicados de una u otra forma, en la transmisión vertical del virus. El trabajo que ha analizado un mayor número de factores de riesgo fue el realizado por el European Collaborative Study (ECS) en 1992 (ECS, 1992), presentando un amplio estudio estadístico de cada uno de los factores implicados y de su interrelación multifactorial junto con el seguimiento de 721 hijos de madre seropositiva. A continuación expondremos los factores de riesgo, que de alguna forma, han estado implicados en la transmisión vertical; algunos de ellos ya están totalmente rechazados.

1.2.2.4.1 Factor geográfico

El primer punto que se planteó al observar las diferentes tasas de transmisión que existían en el mundo era si existía algún factor geográfico relacionado con variaciones estructurales del virus que determinara estas tasas. Diferentes cepas del virus podrían influir en la variabilidad de transmisión. Sin embargo, Ryder, encontró tasas de transmisión perinatal del 33 y 73% en dos hospitales de la misma ciudad (Ryder, 1989). Todo ello obligó a investigar las características de las gestantes. En el ECS no se detectaron diferencias significativas de las tasas de transmisión entre ninguno de los centros participantes del estudio (ECS, 1992).

1.2.2.4.2 Edad materna y paridad

La edad materna se valoró como factor de riesgo a partir de la descripción de Hutto, donde se concluía que las mujeres con edad superior a los 30 años tendrían un mayor riesgo de transmisión vertical de la enfermedad (Hutto, 1989). En una serie presentada por Foradada en 1991, con una tasa de transmisión baja, la edad media de la madre fue de 22,8 años (Foradada, 1990). En el ECS no se encontraron diferencias de transmisión con respecto a la edad de la madre en el momento del parto ni con la paridad (ECS, 1992). En la actualidad tanto el factor geográfico, como la edad materna y la paridad han sido descartados como factores de riesgo de transmisión perinatal.

1.2.2.4.3 Adicción a drogas por vía parenteral

Otro factor de riesgo invocado en la transmisión perinatal ha sido la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), apoyándose en la hipótesis de que en estas pacientes se produciría una alteración del sistema inmunitario la cual favorecería la transmisión vertical del virus. A pesar de que en Europa el factor de riesgo más frecuente en la gestante es la adicción a drogas, en el ECS la tasa de transmisión para ADVP fue del 19%, cifra que no difería, de forma estadísticamente significativa, de la tasa de aquellas pacientes que nunca habían consumido drogas (13,9%). Landesman en 1996 concluye, en un gran trabajo sobre factores obstétricos de transmisión vertical, que la ADVP es un factor de riesgo independiente de transmisión (Landesman, 1996).

1.2.2.4.4 Estadio clínico materno

El estadio clínico de la madre y la duración de la enfermedad pueden influenciar la tasa de transmisión. Éste se evalúa por las manifestaciones clínicas y por el recuento de las subpoblaciones linfocitarias. Los estudios sobre niveles de linfocitos CD₄ y CD₈ positivos y riesgo de transmisión vertical fueron contradictorios (Goedert, 1989; Ryder, 1989) y la existencia

de antigenemia se asoció con un aumento de la infección neonatal. En el ECS, se encontró asociación entre la existencia de antigenemia positiva, recuento de linfocitos CD₄ positivos inferior a 700/mm³ y aumento de la tasa de transmisión vertical (ECS, 1992). Este aspecto tenía gran interés en las pacientes que consultaban al inicio del embarazo ya que si se detectaba un valor de CD₄ inferior a 700 y la antigenemia era positiva, el riesgo de transmisión era aproximadamente el doble con respecto a las pacientes con normalidad inmunológica y sin antigenemia. Otra cifra de CD₄ relacionada con una mayor transmisión fue aquella por debajo de un 29% de CD₄ (Landesman, 1996). Aquellas pacientes afectas de alguna enfermedad de las llamadas definitivas de SIDA, tienen un mayor riesgo de transmisión perinatal, al igual que aquellas en las que la primoinfección se produce durante el embarazo, ya que es en este momento de la infección donde la viremia es alta, aumentando el riesgo de transmisión vertical (Nesheim, 1996)

1.2.2.4.5 Enfermedades de transmisión sexual

La presencia concomitante de enfermedades de transmisión sexual en aquellas pacientes seropositivas, provoca un aumento de la carga viral a nivel genital, aumentando también la plasmática (Plummer, 1998) por lo que aumenta la posibilidad de transmisión perinatal. Distintos autores han descrito un aumento en la tasa de transmisión vertical en pacientes afectas de Sífilis (Lee, 1998), vaginosis bacteriana (Taha, 1998) y malaria a nivel placentario, así como en pacientes con un elevado grado de células inflamatorias a nivel del tracto genital (Panther, 2000).

1.2.2.4.6 Déficit de vitamina A

Uno de los factores de transmisión de los que más se ha hablado en los últimos años es el déficit de vitamina A. La vitamina A es esencial para el mantenimiento de la integridad de la superficie de las mucosas, para modular la normal respuesta de los anticuerpos y para la

función y crecimiento de las células T y B (Semba, 1994), el aumento del riesgo de transmisión podría ser debido a una alteración de la inmunidad de las mucosas que provocaría alteraciones tanto en el ámbito genital como en la superficie placentaria. Otro posible mecanismo sería el relacionado con un desarrollo defectuoso del sistema inmunológico fetal, aumentando la susceptibilidad de éste a la infección. Basados en estas hipótesis aparecieron una serie de trabajos que apoyaban estas suposiciones. Greenberg y colaboradores comunicaron, en un estudio prospectivo realizado en zonas urbanas de Nueva York, un aumento de 4 a 5 veces en el riesgo de transmisión vertical (Greenberg, 1997), corroborando los resultados obtenidos en Kenya por Nduati (Nduati, 1995) y en Malawi por Semba (Semba, 1997). En estudios posteriores no se ha llegado a demostrar que el aporte continuado durante la gestación de vitamina A consiga disminuir la tasa de transmisión (Fawzi, 2000; Kennedy, 2000).

1.2.2.4.7 Prematuridad

Uno de los aspectos más controvertidos es si la tasa de transmisión es más alta en los neonatos nacidos prematuramente. Goedert (Goedert, 1989) describió una alta tasa de transmisión en los niños nacidos antes de la 38ª semana y lo atribuyó a la baja concentración de anticuerpos maternos transferidos al feto. Una mayor tasa de infección neonatal podía deberse también, a que el neonato prematuro era más sensible a la infección por su baja inmunocompetencia. Por otra parte, existe un aumento de la tasa de prematuridad en aquellas pacientes con una disminución de la cifra de linfocitos CD₄ positivos (Zurrer, 1995) o por la frecuente existencia en ellas, de flora vaginal patógena capaz de desencadenar el parto prematuro. Kuhn en los años 1997 y 1999 también ratificó a la prematuridad como factor de transmisión, pero añadiendo otro, que probablemente, tenga una mayor importancia, la ruptura prolongada de membranas (Kuhn, 1997; Kuhn, 1999).

1.2.2.4.8 Maniobras intraparto

La utilización de electrodos internos de frecuencia cardiaca fetal y la realización de microtoma de calota, para el estudio de equilibrio ácido-base, están relacionados con un mayor riesgo de transmisión, por lo que no se recomienda su práctica.

1.2.2.4.9 Tiempo de amniorrexis

Uno de los factores de riesgo reconocido en la actualidad, es la duración del segundo estadio del parto y el tiempo desde la ruptura de las membranas hasta el expulsivo. Uno de los trabajos en los que se demostró, de forma más fehaciente, este hecho, fue el publicado por Landesman en 1996. Sus hallazgos indican que la duración de la ruptura de membranas es un factor determinante en la transmisión perinatal, sugiriendo que esta variable podría explicar la asociación de la transmisión con la vía de parto, que había sido observada por otros autores (1994; Goedert, 1991; Kuhn, 1994; Minkoff, 1995). Cuando la duración de la ruptura de membranas era superior a 4 horas la tasa de transmisión vertical fue del 18.7%, mientras que cuando era inferior o igual a las 4 horas la tasa disminuyó hasta el 13.9%, lo que suponía una reducción de la transmisión perinatal del 26% (Landesman, 1996).

1.2.2.4.10 Tipo de parto

La vía de parto, es decir vía vaginal o vía cesárea, es otro de los factores de riesgo más debatidos en los últimos años. En 1987, Mok no encontró asociación entre la vía del parto y la tasa de transmisión vertical (Mok, 1987). Posteriormente, otros autores corroboraron sus hallazgos (Blanche, 1989; Goedert, 1991). En el Estudio Colaborativo Europeo de 1992, se empezó a vislumbrar un cierto efecto protector de la cesárea frente al parto vaginal, en cuanto a la transmisión vertical, aunque las diferencias no fueron significativas (ECS, 1992). Este efecto

protector se producía en aquellas cesáreas realizadas de forma programada o electiva, es decir, antes del inicio de los diferentes mecanismos del parto (dinámica uterina, amniorrexis...).

En los estudios realizados hasta ese momento, no se diferenciaba la realización de una cesárea urgente de una electiva, factor muy importante, pues las diferencias son muy obvias, dado que en el caso de la cesárea urgente, realizada durante el curso de parto, ya han podido intervenir multitud de factores que pueden favorecer la transmisión vertical, como son la duración del tiempo de amniorrexis, la dinámica uterina, etc.

La práctica de la cesárea electiva en los casos de infección materna estaba asimismo controvertida porque, aunque empíricamente, podía prevenir la transmisión de la enfermedad (Newell, 1990), debemos tener en cuenta que durante la intervención también se produce contacto del neonato con la sangre y secreciones maternas. Era necesario objetivar el potencial efecto protector de la cesárea electiva frente al parto vaginal, para ello se llevó a cabo un estudio multicéntrico, randomizado y aleatorio, que constaba, en su fase final, de 1500 gestantes seropositivas a las que se randomizó entre parto vaginal y cesárea electiva, para poder llegar a una conclusión definitiva (MOD Trial “Mode Of Delivery Trial”). Tras la finalización de este estudio se llegó a la conclusión de que se produce una reducción de la tasa de transmisión en aquellas pacientes en las que la gestación se finaliza mediante cesárea electiva (ECS, 1999)

Posteriormente se llevó a cabo un meta-análisis para valorar este efecto protector, pues, tras la introducción de la zidovudina, el efecto de la cesárea podía no ser tan eficaz. El estudio constaba de los datos de 15 estudios prospectivos (5 europeos y 10 norteamericanos), realizados desde 1982 hasta 1996. El meta-análisis comparaba la tasa de transmisión después de una cesárea electiva, antes del inicio del parto o de la ruptura de las membranas con la

producida tras el parto vaginal o tras la cesárea realizada después del inicio del parto o de la ruptura de membranas. Después de ajustar una serie de covariables, incluyendo el uso de antirretrovirales, estadio materno avanzado y bajo peso al nacer (< 2500 gramos), la cesárea electiva estuvo fuertemente asociada con una disminución de la transmisión vertical del VIH (OR: 0.43; Intervalo de confianza 95%: 0.33-0.56). En ausencia de tratamiento antirretroviral, la tasa de transmisión en los casos de cesárea electiva, fue del 10.4%, siendo del 19% en los otros tipos de parto. En presencia del tratamiento antirretroviral, la tasa de transmisión en el grupo de cesárea electiva fue sólo del 2%, y en el grupo de parto vaginal/cesárea urgente fue del 7.3%. Analizando los diferentes subgrupos de parejas madre-hijo se objetivó que el efecto protector de la cesárea electiva permanecía, siempre y cuando el periodo desde la amniorraxis hasta el parto fuera corto. Los datos obtenidos sugieren que tanto la ruptura de membranas, como el parto por sí mismo aumentaban el riesgo de transmisión vertical. 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 partos finalizados por vía vaginal (Semprini, 1998).

Uno de los factores ha tener en cuenta, es el hecho de que el parto mediante cesárea tiene una mayor índice de morbilidad que el parto por vía vaginal, siendo más frecuente la aparición de: mayor pérdida hemática, infección de la herida quirúrgica, endometritis postparto y otras infecciones (Miller, 1988). Además, el deteriorado estado inmunitario de algunas de las pacientes eleva el riesgo de estas complicaciones, sobre todo si tenemos en cuenta que, son estas pacientes, las que tienen una carga viral más elevada, lo que provoca un mayor riesgo de transmisión y por lo tanto son las que se beneficiarían de la cesárea electiva. La mayoría de trabajos informan que tanto la cifra absoluta, como el porcentaje de linfocitos

CD₄ no están tan relacionados con la transmisión vertical como lo está la carga viral (Contopoulos-Ioannidis, 1998; Dickover, 1996).

La mayoría de estudios incluidos en el meta-análisis fueron llevados a cabo antes del año 1996, cuando el estándar de tratamiento era la monoterapia con zidovudina. Desde entonces hasta la actualidad, han aparecido en la escena terapéutica perinatólógica, nuevos antirretrovirales y nuevas combinaciones de ellos con los que conseguimos descensos muy importantes de la carga viral, incluso hasta valores indetectables. Entonces surge la pregunta: **“¿es la cesárea electiva protectora en aquellos casos que se utiliza terapia antirretroviral de alta eficacia?”**. En estos momentos sería muy difícil realizar un estudio para responder a esta pregunta, pues el número de pacientes que debería incluir rozaría el “infinito”.

El enfoque óptimo para prevenir la transmisión vertical del VIH requiere la detección precoz de la infección materna mediante el cribaje universal, el uso de la terapia antirretroviral durante el embarazo y en el recién nacido y la selección de las intervenciones obstétricas, incluyendo la cesárea electiva.

1.2.2.4.11 Lactancia materna

Uno de los factores, completamente aceptados, de transmisión perinatal es la lactancia materna. La detección del virus de la inmunodeficiencia humana en la leche materna, a través del cultivo viral o mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), no necesariamente significa que tenga que ser la vía de transmisión, aunque las evidencias hasta ahora recogidas así lo demuestran. Esta transmisión, puede producirse en aquellas situaciones en las que la madre adquiere la infección en el postparto inmediato, o en pacientes infectadas previamente. El riesgo

adicional de transmitir la infección a través de la lactancia materna es entre un 7 a un 22%. Esta observación fue publicada por Dunn y colaboradores en un meta-análisis realizado en el año 1992. Estimaron que el riesgo de transmisión en aquellas pacientes que adquirirían la infección postnatalmente y amamantaban a su hijo, era del 29% (I.C. 95%: 16-42%), mientras que las que se infectaban con anterioridad al parto, el riesgo adicional (añadido al riesgo de transmisión intraútero e intraparto) de la lactancia materna era del 14% (I.C. 95%: 7-22%) (Dunn, 1992).

La transmisión parece estar más relacionada con el tiempo de exposición, con la infectividad de la leche y con la susceptibilidad del niño, que con la cantidad del inóculo, sugiriendo que el riesgo puede ser incluso mayor en aquellos niños que reciben otro tipo de alimentación, además de la lactancia materna, y que habitualmente están más tiempo lactando (de Martino, 1992).

Actualmente, en las poblaciones en las que se inhibe la lactancia materna, sabemos que las tres cuartas partes de la transmisión se producen durante el parto. Sin embargo, en las poblaciones en las que no se inhibe este tipo de lactancia, es casi imposible distinguir entre la transmisión intraparto y la debida a la lactancia materna.

1.2.2.4.12 Carga Viral

Inicialmente, los datos que existían respecto a la relación entre la carga viral plasmática (niveles de RNA-VIH-1) y transmisión perinatal, eran conflictivos. Mientras en algunos estudios se hablaba de una correlación absoluta entre ambos parámetros (Dickover, 1996), otros autores informaban sobre una escasa correlación, es decir, pacientes con altas cargas virales en los que no se había producido transmisión vertical y viceversa. Se ha comunicado transmisión vertical en todos los rangos de carga viral, incluidas aquellas gestantes con niveles por debajo del límite de

detección, con lo que la carga viral tendría un valor predictivo bastante pobre (Cao, 1997; Mayaux, 1997; Thea, 1997).

En el PACTG 076 (Pediatric AIDS Control Trial Group), la carga viral estuvo relacionada con transmisión vertical en el grupo placebo, mientras que esta relación resultó mucho más atenuada en el grupo de pacientes tratadas con zidovudina (Sperling, 1996), sin poderse hallar un valor por debajo del cual no existiera riesgo de transmisión.

Datos más recientes, procedentes de amplias series de gestantes tratadas con zidovudina, indican que los niveles de carga viral se correlacionan con el riesgo de transmisión, en las pacientes tratadas (ECS, 1999; Garcia, 1999; Mofenson, 1999; Shaffer, 1999). Aunque el riesgo de transmisión perinatal en mujeres con carga viral por debajo del límite de detección es bajo, se han comunicado casos de transmisión en todos los niveles, de ahí que como citan los autores del Estudio Colaborativo Europeo, “la carga viral es un factor de riesgo importante, pero no es el único” (ECS, 1999).

Una de las causas de la escasa correlación encontrada, podría deberse a la posible discordancia entre la carga viral plasmática y la llamada carga viral genital (Hart, 1999; Iverson, 1998; Rasheed, 1996; Shaheen, 1999). Si esto resultara cierto, la carga viral plasmática no sería un buen indicador del riesgo de transmisión. Los cambios que se producen en un compartimiento (plasma), por ejemplo, durante el tratamiento antirretroviral, pudieran no estar asociados con los mismos cambios en el otro compartimiento (genital). En estudios posteriores se ha demostrado una disminución de la carga viral genital, gracias al tratamiento con antirretrovirales. Así, en un trabajo realizado en Tailandia sobre regímenes cortos de tratamiento con zidovudina, se

demuestra este hecho, observando una reducción tanto de la carga viral plasmática, como de la vaginal (Chuachoowong, 2000).

Factores de transmisión perinatal del VIH:

- **Virales:**

- Nivel ARN-VIH
- Genotipo
- Fenotipo (características biológicas de crecimiento)
- Relación entre carga viral plasmática y carga viral genital
- Resistencia genotípica

- **Maternos/Obstétricos:**

- Estadío clínico
- Enfermedades de transmisión sexual/otras coinfecciones
- Déficit de Vitamina A
- Adicción a drogas por vía parenteral
- Consumo de tabaco
- Conducta sexual (promiscuidad)
- Parto pretérmino
- Tiempo de amniorrexis
- Desprendimiento precoz placentario/corioamnionitis
- Monitorización fetal interna o invasiva
- Episiotomía/utilización de Forceps
- Vía de parto
- Lactancia materna

- **Feto-Neonatales:**

- Inmadurez inmunitaria

1.2.2.5 Influencia del embarazo sobre la enfermedad

Los primeros informes sobre casos de SIDA y embarazo que se publicaron, presentaban una evolución muy desfavorable. La mayoría de estas pacientes unos meses después del posparto presentaban criterios definitorios de SIDA (Scott, 1985). Otros autores publicaron una serie de datos que abogaban sobre una peor evolución de la enfermedad durante la gestación; así Minkoff (Minkoff, 1987) encontraba una inversión del cociente T4/T8 durante el posparto en el 68% de las madres infectadas por el VIH, describiendo varios casos de muerte materna durante el embarazo debido a enfermedades oportunistas. En los trabajos publicados más recientemente veremos que, afortunadamente, no es así.

1.2.2.5.1 Número de CD₄ y niveles de RNA-VIH (carga viral) durante el embarazo.

Durante la gestación, tanto en mujeres VIH positivas como en negativas se produce una disminución en el número absoluto de células CD₄, lo cual suele ser secundario a la hemodilución; en cambio, el porcentaje de células CD₄ permanece relativamente estable. Además el porcentaje puede ser una medida más exacta de la función inmune de la paciente gestante infectada por el virus (Brettle, 1995; Study, 1997), considerando el 29%, como el porcentaje por debajo del cual podríamos considerar que existe una mayor tasa de transmisión perinatal del virus (Landesman, 1996). Cuando comparamos los cambios tanto en el número como en el porcentaje de CD₄ a lo largo del tiempo, no existen diferencias entre las mujeres embarazadas seropositivas y las no embarazadas (O'Sullivan, 1995), sugiriendo que el embarazo no acelera la disminución de los linfocitos CD₄, por lo que no alteraría la función inmune de la gestante.

La carga viral permanece relativamente estable a lo largo del embarazo en ausencia de tratamiento (Burns, 1998). Sin embargo, en un estudio de cohortes de 198 mujeres se encontró que los niveles plasmáticos de RNA viral eran más altos 6 meses posparto que durante el período anteparto, independientemente del uso de la zidovudina durante y después del embarazo (Cao, 1997).

1.2.2.5.2 Curso clínico de la infección durante el embarazo.

Los estudios que han examinado el impacto del embarazo en la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana, han sido pocos pero no han mostrado diferencias significativas en la progresión de la enfermedad, ni en la supervivencia entre mujeres infectadas embarazadas y no embarazadas. Un reciente meta-análisis de 7 estudios de cohortes no encuentran diferencias significativas en cuanto a supervivencia, progresión de la enfermedad, progresión a SIDA, o caída en el número de CD₄ por debajo de 200 células por milímetro cúbico entre casos y controles (French, 1998). Un siguiente estudio prospectivo de 331 mujeres con fecha conocida de seroconversión, y con un seguimiento de 5,5 años de media, en los que durante este tiempo 69 mujeres quedaron gestantes, no encontraron diferencias entre aquellas que quedaron gestantes y las que no consiguieron un embarazo durante el período de seguimiento (Alliegro, 1997).

1.2.2.6 Efectos de la infección sobre el embarazo

Al igual que sucedió cuando nos preguntábamos si el embarazo alteraba el curso de la enfermedad, era fácil pensar que podría ocurrir lo mismo en el caso contrario, es decir, si la

enfermedad pudiese alterar el curso del embarazo. Así como sucede en otras enfermedades víricas que puedan afectar al embarazo, con el virus del SIDA ha sucedido algo similar.

Se ha llegado a comunicar abundante patología relacionada en mayor o menor medida con la infección por VIH, por ejemplo: aborto, muerte intrauterina, malformaciones congénitas, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, etc., algunas de ellas relacionadas, estrechamente, con el estado inmunitario de la gestante, es decir, cuanto peor era éste, mayores eran las posibilidades de que hicieran su aparición.

Dado que el virus de la inmunodeficiencia humana puede llegar al embrión en etapas muy tempranas de su desarrollo, se llegó a sugerir que era capaz de producir una embriopatía, que incluso llegó a ser descrita tras los estudios de Marion (Marion, 1986), pero que posteriormente fue rechazada.

Una de las patologías observadas en las pacientes gestantes infectadas por el VIH ha sido la aparición de abortos espontáneos. Existen autores que informan no encontrar una mayor incidencia de esta patología al compararla con la población seronegativa, incluso del mismo nivel socioeconómico (van Benthem, 2000), pero otros comunican que la infección vírica actuaría directamente sobre el timo fetal y es posible que esta agresión contribuyera a un rechazo inmunitario del feto, por un desbalance entre las citoquinas fetales y maternas T1 y T2, importantes en la progresión de la enfermedad (Shearer, 1997).

Los resultados adversos durante el embarazo pueden ocurrir secundariamente a procesos subyacentes (o a su tratamiento), como también, por razones desconocidas. Aproximadamente, el 10% de los embarazos en Estados Unidos finalizan prematuramente, siendo el parto pretérmino la principal causa de morbilidad perinatal. Los datos

acumulados hasta la actualidad demuestran que cuanto más avanzada se encuentre la enfermedad, mayores complicaciones se observan durante el embarazo. Así, se han relacionado niveles bajos en el recuento de linfocitos CD₄, con determinadas patologías obstétricas, como la prematuridad. Landesman, en 1996 publicó que aquellas pacientes con recuentos de CD₄ inferiores al 29% tenían un mayor riesgo de desencadenar un parto prematuro (Landesman, 1996; St Louis, 1993).

1.2.2.7 Historia del tratamiento antirretroviral durante la gestación

Antes de la utilización de los fármacos antirretrovirales durante la gestación, el obstetra estaba limitado a la observación de lo que acontecía durante la gestación de la paciente seropositiva. Sólo podíamos prevenir la aparición de determinadas enfermedades oportunistas, mediante la utilización de fármacos como la pentamidina, para la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis Carinii*, basándonos en la cifra de linfocitos CD₄, y evitar algunos de los factores de transmisión conocidos hasta ese momento.

Desde la publicación en 1994, por Connor y colaboradores, del tratamiento con Zidovudina (ZDV), durante el embarazo, parto y posteriormente al recién nacido (ACTG 076), el panorama cambió substancialmente (Connor, 1994). Podíamos intervenir de una forma más activa, haciendo más para evitar, no sólo la aparición de estas enfermedades, si no para disminuir la transmisión vertical. En 1994, se publican las recomendaciones, por parte del CDC, sobre el uso de Zidovudina a partir de las 14 semanas de gestación (Public-Health-Service, 1994).

El mecanismo por el cual la ZDV 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 en la disminución de la transmisión vertical del VIH. El paso transplacentario del fármaco parece ser crucial para la prevención de la transmisión; en estudios de perfusión placentaria se ha observado como la ZDV sufre un proceso de fosforilización dentro de la placenta, metabolizándose a trifosfato activo que puede ser el responsable de la protección contra la exposición intraútero (Garland, 1998; Patterson, 1997). Este proceso es único para la ZDV, pues no ha sido observado en ninguno de los otros fármacos utilizados con este fin (Dancis J, 1993; Sandberg JA, 1994).

Se inicia una época en la que se contempla a la embarazada infectada como una paciente a la que es necesario tratar de su enfermedad de base y además tratar de disminuir o impedir la transmisión vertical.

La introducción de los inhibidores de la proteasas, marcó otro hito en la historia del tratamiento del paciente infectado por el VIH, y su asociación con los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, puso en marcha lo que a partir de entonces se llamaría “HAART” (Highly Active Antirretroviral Therapy) o terapia antirretroviral de alta eficacia. Los inhibidores de las proteasas se introdujeron en perinatología en 1998, recomendándose su uso durante la gestación por parte del CDC (CDC, 1998).

Actualmente, el régimen terapéutico estándar recomendado para toda paciente infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana, consiste, en la asociación de dos análogos nucleótidos de la transcriptasa inversa y un inhibidor de las proteasas (CDC, 1998)

El embarazo, no debería ser una situación en la que se evitara el uso de un régimen terapéutico óptimo, sin embargo, las recomendaciones con respecto a la elección de los fármacos antirretrovirales deben estar sujetas a una serie de consideraciones, entre las que se incluyen: los cambios potenciales en la dosificación resultantes de las modificaciones fisiológicas que se producen durante la gestación, los posibles efectos adversos que pueden tener los fármacos sobre la madre y aquellos a corto y a largo plazo que puedan producirse sobre el feto y el recién nacido, los cuales no son todavía conocidos en muchos de los fármacos utilizados.

Las modificaciones fisiológicas que se producen durante la gestación pueden afectar a la farmacocinética, alterando la absorción, distribución, biotransformación y eliminación de los antirretrovirales, por lo que puede afectar a la dosificación requerida, pudiendo alterar la susceptibilidad de la gestante a la toxicidad del fármaco.

Durante el embarazo, el tránsito gastrointestinal es más prolongado; el agua y la grasa corporal aumentan; aumenta el gasto cardíaco, la ventilación, el flujo hepático y renal; hay una disminución de las proteínas plasmáticas; aumenta la reabsorción de sodio; y se producen una serie de cambios en los procesos enzimáticos hepáticos. El transporte transplacentario de los fármacos, su compartimentalización en el feto y en la placenta, biotransformación y eliminación por parte fetal pueden afectar a la farmacocinética del antirretroviral.

Otras consideraciones, que no deben olvidarse, relacionadas con el uso de fármacos durante la gestación son los posibles efectos teratogénicos, mutagénicos, carcinogénicos, la farmacocinética y toxicidad de estas sustancias vía transplacentaria. El daño potencial de un fármaco sobre el feto dependerá, no sólo del fármaco en sí mismo, sino de la dosis, de la edad gestacional en la que se administra, del tiempo de exposición, de la interacción con otros

agentes terapéuticos y de un factor extensamente desconocido como es la constitución genética materna y fetal.

La información sobre seguridad terapéutica durante la gestación proviene, en la mayoría de las veces, de estudios sobre toxicidad animal, experiencias de tipo anecdótico, datos registrados y protocolos clínicos. Los estudios sobre los antirretrovirales, y sobre todo, sobre sus asociaciones, son muy escasos, de ahí que la elección de los fármacos deba de ser individualizada y discutida con la paciente, según la información preclínica y clínica conocida hasta ese momento.

Desde la introducción de los antirretrovirales en perinatología hasta la actualidad, han aparecido diversas publicaciones dedicadas a recoger posibles efectos adversos sobre la madre, el feto y el recién nacido. En un estudio retrospectivo suizo, realizado en 1998, se evaluó el resultado perinatal de 37 gestantes infectadas por el VIH, las cuales siguieron tratamiento combinado con dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa y 16 recibieron además, uno o dos inhibidores de las proteasas (Lorenzi P, 1998). Cerca del 80% de las mujeres del estudio presentaron uno o más de los efectos adversos conocidos de los fármacos, como anemia, náuseas y vómitos, elevación de enzimas hepáticas o hiperglicemia, y además 10 de 30 niños nacieron de forma prematura. La tasa de prematuridad no difería entre las pacientes que recibieron terapia combinada asociada o no con inhibidores de la proteasas. La posible contribución del estado materno de la enfermedad y de otras variables que pudieron estar relacionadas con la prematuridad no fue taxativamente reconocida.

En el año 2000 el “European Collaborative Study” y el “Swiss Mother+Child HIV Cohort Study” publicaron datos provenientes de 3920 pares madre-hijo, encontrando un incremento de 2,6 veces el riesgo de prematuridad, en aquellos casos en los que se utilizó terapia combinada con o sin inhibidores de las proteasas comparadas con las pacientes que no realizaron tratamiento; dicha tasa de prematuridad también resultó más elevada en aquellas gestantes que iniciaron el tratamiento combinado antes de la gestación, que en las que lo iniciaron en el tercer trimestre (Thorne, 2000) . Sin embargo, hay que destacar que sólo habían seguido tratamiento combinado un 8% de las pacientes del estudio. La exposición a la monoterapia no estuvo asociada a prematuridad. En contraste, en otro estudio realizado el mismo año, en los Estados Unidos, 1150 de 1472 mujeres (78%) utilizaron triple terapia (PACTG 367) sin hallarse la asociación entre prematuridad y uso de terapia combinada (Tuomala, 2000). El mayor porcentaje de prematuridad lo encontraron entre aquellas pacientes que no habían recibido tratamiento antirretroviral, lo que ya había sido comunicado por otros autores (Brocklehurst, 1998; Leroy, 1998; Martin, 1997)

Otros de los efectos secundarios observados durante el tratamiento con inhibidores de las proteasas han sido las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, como hiperglicemia, el debut de una diabetes mellitus latente, la exacerbación de una diabetes existente, y la cetoacidosis diabética (Administration., 1997; Dube, 1998; Eastone, 1997; Visnegarwala, 1997). Además, no debemos olvidar, que la gestación por sí misma es un factor de riesgo en cuanto a dichas alteraciones.

En el año 1991, en un estudio francés, publicado por Blanche y colaboradores, se describieron los primeros casos de niños afectados de disfunción mitocondrial, potencialmente provocada por la administración de inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa durante la

gestación (Blanche, 1999). Los hallazgos clínicos provocados por la disfunción mitocondrial incluyen neuropatía, miopatía, miocardiopatía, pancreatitis, estatois hepática y acidosis láctica. El cuadro clínico es parecido al acontecido en el llamado Síndrome HELLP, que puede producirse durante el tercer trimestre de gestación, con hemólisis, aumento de las transaminasas hepáticas y plaquetopenia. Varios investigadores han relacionado estos desórdenes producidos durante la gestación con una alteración mitocondrial recesiva, que produce una incapacidad para realizar la oxidación de los ácidos grasos (Ibdah, 1999; Strauss, 1999). En aquellas madres portadoras del gen, esta incapacidad de oxidación podría producir una acumulación de estos ácidos grasos a nivel materno y fetal. Algunos de los antirretrovirales que se utilizan habitualmente, pueden inhibir la gamma-polimerasa del DNA a nivel mitocondrial, provocando una disminución de la actividad de esta enzima a este nivel. In vitro, los inhibidores nucleótidos con mayor capacidad para inhibir la polimerasa son, por orden de mayor a menor potencia: la zalcitabina (ddC), seguida por la didanosina (ddI), la estavudina (d4T), la lamivudina (3TC), la zidovudina (ZVD) y el abacabir (ABC) (Martín, 1994). El estudio citado anteriormente, de Blanche y colaboradores, estaba formado por una cohorte de 1754 niños no infectados, nacidos de madres que habían sido tratadas durante la gestación con ZDV/3TC (cuatro niños) y ZDV aislada (cuatro niños). Estos 8 niños desarrollaron síntomas compatibles con disfunción mitocondrial después de los primeros meses de vida (Blanche, 1999). Dos de los expuestos a ZDV/3TC murieron, tres tenían síntomas leves o moderados y el resto sólo presentaban alteraciones analíticas transitorias. En estudios posteriores, tras el seguimiento durante la primera infancia, no se ha encontrado esta relación causal. En una larga base de datos, en la que se incluyen más de 20.000 niños tratados y no tratados con antirretrovirales se observaron un total de 223 muertes y de todas ellas en ningún caso se sospecho la existencia de síntomas atribuibles a disfunción mitocondrial (McIntosh, 2000). Sin embargo, en esta cohorte destaca que la mayoría de los niños habían

estado expuestos a ZDV aislada y sólo en un 6% de los casos a la asociación de ZDV/3TC. En 1798 niños que participaron en el protocolo africano de tratamiento PETRA, en el que se comparaban tres regímenes de administración de ZDV/3TC (antes, durante y una semana postparto; y sólo durante el parto) con placebo para la prevención de la transmisión, no se detectó un mayor riesgo de alteraciones neurológicas entre los niños tratados y no tratados (Lipshultz, 2000).

La acidosis láctica con esteatosis microvacuolar hepática, es otro tipo de toxicidad relacionada con los análogos nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa, que pudiera estar relacionado con la toxicidad mitocondrial. Inicialmente la mayoría de los casos tuvieron que ver con la administración prolongada de Zidovudina (más de 6 meses), pero posteriormente otros análogos nucleótidos han sido asociados con este cuadro, en particular, la stavudina (d4T). La frecuencia de este síndrome en las gestantes infectadas por el VIH que reciben estos fármacos es desconocida. Los casos publicados hasta la actualidad se produjeron en gestantes que recibieron tratamiento con estos agentes desde el momento de la concepción, presentando el cuadro en las etapas finales del embarazo y progresando hasta la muerte en el periodo postparto. En dos casos se asoció con muerte fetal (Luzzati, 1999).

En la actualidad se recomienda que en todas aquellas gestantes infectadas por el VIH y tratadas con este tipo de fármacos se realicen controles periódicos de sus niveles enzimáticos hepáticos y de electrolitos, sobre todo durante el segundo y tercer trimestre de la gestación, para detectar de forma precoz cualquier alteración al respecto, y sobre todo en aquellas pacientes en las que se haya asociado stavudina y didanosina.

Todos estos datos, enfatizan la importancia de la existencia de un registro mundial, para el seguimiento a corto y largo plazo de todos los niños expuestos intraútero a fármacos antirretrovirales, para que se puedan extraer conclusiones válidas para futuros regímenes terapéuticos.

La bibliografía médica acumulada hasta estos momentos, sugiere, que el uso prenatal de regímenes terapéuticos combinados de antirretrovirales reduce la transmisión perinatal. En un estudio no randomizado, francés, compuesto por 445 gestantes infectadas por el VIH, se evaluó la adición de lamivudina a la zidovudina, a partir de las 32 semanas de gestación, añadiéndola también a la pauta de zidovudina seguida por los recién nacidos durante 6 semanas (Mandelbrot, 2001). La tasa de transmisión en las pacientes tratadas con 3TC/ZDV fue de 1,6% (intervalo de confianza 95%, 0.7-3.3%), mientras que la transmisión en el grupo de pacientes con ZDV aislada fue del 6,8% (intervalo de confianza 95%, 5.1-8.7%). En un estudio epidemiológico longitudinal, realizado en Estados Unidos desde 1990, la transmisión perinatal observada fue del 20% en las pacientes que no recibieron ningún fármaco; del 10.4%, en aquellas que sólo recibieron ZDV; del 3.8% en las tratadas con combinaciones de antirretrovirales, sin incluir inhibidores de las proteasas; y de 1.2% en el grupo que recibió terapéutica combinada con un inhibidor de las proteasas (Cooper, 2001).

DATOS RELEVANTES DEL USO DE ANTIRRETROVIRALES DURANTE LA GESTACIÓN				
Fármaco	Categoría FDA	Paso Transplacentario (RN/madre)	Estudios carcinogénesis (animales)	Teratogenicidad ratones
Zidovudina	C	Sí (humanos) (0,85)	+ (tumores vaginales roedores)	+ (cercano a dosis letal)
Zalcitabina	C	Si (reshus) (0.30-0.50)	+ (linfomas timo roedores)	+ (Hidrocefalia altas dosis)
Didanosina	B	Si (humanos) (0.50)	- (no tumores)	negativo
Estavudina	C	Si (reshus) (0.76)	No completado	- (Disminución Ca esternón)
Lamivudina	C	Si (humanos) (1.0)	- (no tumores)	Negativo
Abacavir	C	Si (ratas)	No completado	+ (Anasarca, malformaciones Esqueléticas)
Saquinavir	B	Desconocido	No completado	Negativo
Indinavir	C	Si (ratas) (Significativo en ratas, bajo en conejos)	No completado	- (Costillas supernumerarias conejos)
Ritonavir	B	Sí (ratas) (0.15-0.64)	No completado	- (Criptorquidia en ratas)
Nelfinavir	B	Desconocido	No completado	Negativo
Amprenavir	C	Desconocido	No completado	+ (elongación timo, incompleta osificación, bajo peso)
Lopinavir/ Ritonavir	C	Desconocido	No completado	-(retraso en la osificación del esqueleto a altas dosis)
Nevirapina	C	Si (Humanos) (1.0)	No completado	Negativo
Delavirdina	C	Si (ratas)(0.04-0.15)	No completado	Defectos del septo interventricular
Efavirenz	C	Si (monos, ratas y conejos) (1.0)	No completado	Anencefalia, anoftalmia, microftalmia

1.2.2.8 Parto en la paciente infectada por el VIH

El parto en la paciente seropositiva para el virus de la inmunodeficiencia humana, debe ser considerado un parto de riesgo elevado, y debe ir dirigido a intentar minimizar al máximo el riesgo de transmisión perinatal y evitar las posibles complicaciones maternas y fetales.

Tras el análisis de los estudios más importantes, publicados hasta la actualidad, parece ser que existe cierta unanimidad en el papel protector de la cesárea electiva para la disminución de la transmisión vertical durante el periodo periparto o intraparto. Esta efectividad está clara en aquellas pacientes con carga viral detectable, o en aquellas que desconocemos su carga viral y no están recibiendo ningún tipo de terapia antirretroviral, pero no parecer estar tan claro en las gestantes con carga viral indetectable y que reciben terapia antirretroviral combinada de alta eficacia, de ahí que en estos momentos, la mayoría de autores resalten la importancia de realizar una determinación de la carga viral previa al parto para así poder decidir entre la cesárea electiva o el parto vaginal.

En pacientes seropositivas para el VIH, la morbimortalidad materna es mayor después de un parto mediante cesárea, que tras el parto vaginal. Las complicaciones infecciosas postparto (endometritis, infección de la herida quirúrgica), son aproximadamente de 5 a 7 veces más frecuentes después de una cesárea urgente (Hebert, 1999; Nielsen, 1983). Las complicaciones después de una cesárea electiva o programada, antes del inicio del parto, se situarían en una zona intermedia entre la cesárea urgente y el parto vaginal (Gregory, 1998; Van Ham, 1997). Existen varios factores que pueden contribuir a una mayor aparición de complicaciones, entre

los que cabe destacar, el bajo nivel socio-económico, las infecciones genitales, la obesidad o la malnutrición, el tabaco y el tiempo prolongado de amniorrexis.

Las complicaciones del parto por cesárea en las pacientes infectadas por el VIH han sido similares en frecuencia y magnitud, a las ocurridas entre mujeres no infectadas por el virus. En el estudio randomizado Europeo del tipo de parto (European Mode Of Delivery Trial – MOD-) no se produjeron complicaciones mayores en el grupo randomizado a cesárea (ECS, 1999). Las complicaciones que aparecieron con mayor frecuencia fueron: fiebre postparto en el 1,1% de pacientes con parto vaginal y en el 6,7% en el grupo de cesárea ($p: 0.002$), y la anemia postparto se produjo de forma similar en ambos grupos. Otros estudios no han demostrado un mayor índice de complicaciones, salvo las expuestas anteriormente en el Colaborativo Europeo (Read, 2001; Watts, 2000).

Considerando los datos actuales, la cesárea electiva en la paciente gestante infectada por el VIH, comparada con el parto vaginal, no parece estar asociada, a una mayor frecuencia de complicaciones que las que ya suelen aparecer en pacientes seronegativas para este virus.

La decisión de practicar una cesárea electiva para la finalización de la gestación en una paciente infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana, debe realizarse de acuerdo a una serie de parámetros. Estos parámetros incluyen: el control prenatal seguido hasta ese momento, la presencia o ausencia de tratamiento antirretroviral, el estado inmunitario materno, el conocimiento de los niveles de carga viral y la información que ha recibido la gestante.

Tras la publicación de las recomendaciones realizadas por el CDC (Perinatal HIV Guidelines Working Group, 2002) podemos diferenciar distintos escenarios:

a) Escenario A: gestante de la que conocemos su positividad VIH, que acude a control prenatal de forma tardía (>36 semanas), sin terapia antirretroviral previa y que tanto el nivel de CD₄ como el de su carga viral es desconocido antes del parto. En este caso se debe iniciar tratamiento con ZDV, según el protocolo 076 y aconsejar a la paciente la realización de una cesárea electiva, informándola de las posibles complicaciones y riesgos, en cuanto a transmisión vertical y efectos secundarios de la cesárea. La cesárea se realizará a las 38 semanas de gestación, iniciándose perfusión endovenosa de ZDV 3 horas antes de la intervención. Al recién nacido se le administrará zidovudina durante 6 semanas postparto y se evaluará a la paciente para posterior tratamiento antirretroviral.

b) Escenario B: Gestante infectada por el VIH, controlada y bajo tratamiento antirretroviral de alta eficacia, en la que los niveles de carga viral permanecen por encima de 1000 copias/ml a las 36 semanas de embarazo. En este caso la cesárea electiva proveerá una disminución del riesgo de transmisión vertical a la paciente, realizándose del mismo modo que en el escenario anterior.

c) Escenario C: Paciente infectada por el VIH, bajo terapia antirretroviral de alta eficacia, 36 semanas de gestación y con carga viral indetectable. En este caso debe informarse a la paciente de que su riesgo de transmisión vertical es igual o inferior al 2%, incluso mediante parto vaginal. No existe información referente al hecho de que la cesárea electiva disminuya el riesgo de transmisión vertical en este tipo de pacientes.

d) Escenario D: Gestante VIH positiva, programada para cesárea electiva, que inicia el parto espontáneo o presenta ruptura prematura de membranas: Iniciar inmediatamente la perfusión con ZDV. Si el parto progresa rápidamente deberá permitirse el parto vaginal. Si la dilatación

cervical es mínima o se prevé un periodo prolongado de ruptura de membranas, la mayoría de autores escogen la cesárea como vía de elección.

1.2.2.9 Recién nacido de madre seropositiva. SIDA pediátrico

La Organización Mundial de la Salud ha estimado, que en la actualidad (Diciembre de 2001) viven en el mundo 40 millones de personas infectadas por el VIH, y que de ellas, 17,6 millones son mujeres y 2,7 millones son menores de 15 años (OMS/ONUSIDA, 2001).

Cerca del 90% de los niños infectados por el VIH lo han adquirido a través de la transmisión vertical (CDC, 2001). Una tercera parte lo hacen intraútero, por vía transplacentaria, y prácticamente las otras tres cuartas partes lo adquieren en las últimas semanas del embarazo y sobre todo intraparto. Los niños alimentados a través de la leche materna pueden infectarse a través de ésta, si no lo hicieron durante la gestación o el parto. Esta última vía adquiere una especial importancia en los países en vías de desarrollo, pues la lactancia materna es la norma, De ahí que el problema del SIDA pediátrico en estos países esté, probablemente, infravalorado.

En la siguiente figura podemos ver el sistema de clasificación o estadiaje de la infección VIH en niños menores de 13 años.

Categorías clínicas:

- Estadio E: Niños expuestos al VIH menos de 18 meses
- Estadio SR: Niños serorevertidos, no infectados
- Categoría N: Infección asintomática
- Categoría A: Sintomatología leve
- Categoría B: Sintomatología moderada
- Categoría C: Sintomatología grave

Categorías inmunológicas:

	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	CD ₄ /mcl	(%)	CD ₄ /mcl	(%)	CD ₄ /mcl	(%)
1. No inmunosuprimidos	> 1500	> 25	> 1000	> 25	> 500	> 25
2. Inmunosupresión moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3. Inmunosupresión grave	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

Figura 6. Clasificación de la infección por el VIH en niños menores de 13 años (CDC, 1994)

2 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DE LA TESIS

2.1 Hipótesis de trabajo

Desde las primeras descripciones de la enfermedad producida por el virus de la inmunodeficiencia humana, a través de los trabajos de Gottlieb, Siegal y Masur, publicados en el año 1981 (Gottlieb, 1981; Masur, 1981; Siegal, 1981) y desde que las primeras pacientes seropositivas quedaron gestantes, hemos asistido a una evolución de la infección en todos los sentidos, es decir, desde el punto de vista epidemiológico, diagnóstico, terapéutico y pronóstico.

Las características epidemiológicas de la enfermedad han ido cambiando, afectando en un principio a unos subgrupos poblacionales determinados, como: el colectivo homosexual masculino y los adictos a drogas por vía parenteral. En estos momentos, prácticamente, puede afectar a cualquier persona que no ponga en práctica una serie de medidas de protección para evitar el contagio con el VIH. Este cambio en las características epidemiológicas de la infección ha sido debido al aumento de la infección por la vía heterosexual.

En la expansión de la enfermedad, las mujeres en edad fértil, se han visto ampliamente implicadas, hecho que conlleva el gran problema de la transmisión vertical y por ende del SIDA pediátrico. Éste, afecta en mayor manera a los países en vías de desarrollo, donde la

transmisión vertical aumenta debido a que los recién nacidos de madre seropositiva sólo pueden ser alimentados con leche materna.

El diagnóstico de la infección por VIH ya no se basa en la aparición de las manifestaciones de diferentes enfermedades oportunistas, como lo fue, en un principio, la aparición de la Neumonía por *Pneumocystis Carinii*, o del Sarcoma de Kaposi, sino que podemos, en el momento actual, realizar el cribaje necesario para la identificación precoz de la seropositividad. El cribaje, que en un principio se reservaba para aquellos pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo de contagio de la infección por el VIH, es, hoy en día, prácticamente universal en las gestantes. El diagnóstico precoz de la seropositividad permite la puesta en marcha de tratamientos que, a diferencia de años pasados, se inician en el momento del diagnóstico y no cuando hacen su aparición los efectos de la enfermedad ya establecida. Este detalle es fundamental durante la gestación, pues es una de las bases para conseguir una disminución de la transmisión perinatal y por lo tanto del SIDA pediátrico.

El Hospital del Mar de Barcelona, debido a su ubicación y a las características de una parte de su población de referencia, siempre ha sido uno de los centros sanitarios de la ciudad con una mayor prevalencia en este tipo de infección, y ha estado presente en la mayoría de trabajos multicéntricos desarrollados por el European Collaborative Study (ECS) desde 1991. Nuestras cifras de prevalencia de seropositividad VIH durante la gestación, han oscilado entre un 6,8 % en 1990 a un 1,2 % en el año 2001. Por este motivo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana durante la gestación y posteriormente la infección en la etapa pediátrica ha preocupado en gran medida a los profesionales de la perinatología de este Hospital.

En estos momentos conocemos muchos más datos sobre la infección por el VIH durante la gestación que hace 20 años. Hemos logrado disminuir la tasa de transmisión vertical, gracias al reconocimiento de una serie de factores de transmisión que pueden actuar durante el embarazo y durante el parto, y gracias al uso de fármacos antirretrovirales en la gestante; pero, a pesar de ello, sigue existiendo un porcentaje de niños que, en nuestro medio, siguen infectándose. Probablemente existan muchos más factores que desconocemos: víricos, maternos, fetales, ambientales, nutricionales, etc. que pueden actuar directamente o entre sí, favoreciendo o interfiriendo la transmisión vertical.

En la actualidad todos los trabajos publicados referentes al tema de la transmisión vertical y los factores involucrados en la misma, están basados en la realización de estudios multicéntricos, debido a que la tasa de transmisión perinatal obtenida después de la introducción del tratamiento antirretroviral hace que el número de casos necesarios para encontrar diferencias estadísticamente significativas deba de ser, en algunos casos, astronómico y por lo tanto difícilmente aplicable a la realidad clínica de un solo centro.

2.2 Objetivos de la tesis

2.2.1 Objetivo principal

- Analizar la evolución de la tasa de transmisión perinatal del VIH a lo largo del estudio, determinando la importancia de los distintos factores de riesgo, y la implementación de medidas que hayan contribuido a la disminución de la tasa

2.2.2 Objetivos secundarios

- Valorar los cambios epidemiológicos surgidos a lo largo de los tres periodos del estudio.
- Objetivar la importancia del control gestacional como variable crucial en la evolución de la gestación en la paciente VIH positiva
- Estudiar la prevalencia de patología obstétrica en la población de gestantes infectadas por el VIH
- Determinar la incidencia de patología cervical en este grupo poblacional
- Evidenciar como la introducción del tratamiento antirretroviral y de la cesárea electiva han demostrado su eficacia como factores protectores frente a la transmisión vertical.

3 PACIENTES Y MÉTODO

3.1 Pacientes

En el estudio se han incluido un total de 306 gestantes, infectadas por el VIH-1, que acudieron a nuestro centro (Hospital Universitario del Mar de Barcelona), durante el periodo comprendido entre Enero de 1986 a Diciembre del 2001, en algún momento de su gestación y/o en el momento del parto. Forman parte del estudio, todas aquellas gestantes seropositivas diagnosticadas previamente a la gestación, durante la misma o incluso en el momento del parto.

Durante este periodo se han incluido un total de 306 gestantes y 309 recién nacidos (una gestación gemelar y una de trillizos).

Las pacientes del estudio han sido clasificadas en tres categorías o periodos, según el año en el que se produjo el parto:

- Primer periodo -1986 a 1994- (196 gestantes)
- Segundo periodo -1995 a 1998- (59 gestantes)
- Tercer periodo -1999 a 2001- (51 gestantes)

Estos periodos coinciden con cambios substanciales en el manejo y conducta frente a la gestante infectada por el VIH. El primer periodo (1986-1994) se caracterizó por la ausencia en la aplicación de medidas extraordinarias para evitar la transmisión vertical, en el segundo (1995-1998) se inició el tratamiento antirretroviral con un fármaco (zidovudina –Protocolo ACTG 076-) para disminuir la transmisión perinatal, y en el tercer periodo (1999-2001) hace su aparición el tratamiento antirretroviral combinado durante la gestación y el parto.

Las pacientes que forman parte del periodo 1986-1994 han sido recogidas de forma retrospectiva (grupo histórico) utilizando el archivo de historias clínicas de nuestro centro, en cambio, las pacientes pertenecientes tanto al segundo (1995-1998) como al tercer periodo (1999-2001) han sido incluidas de forma prospectiva.

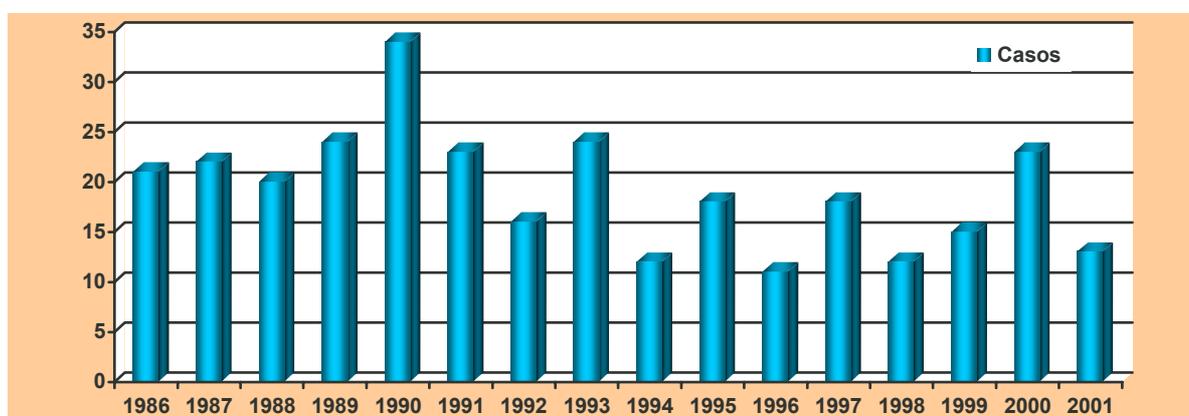


Figura 7. Distribución anual de las gestantes VIH +

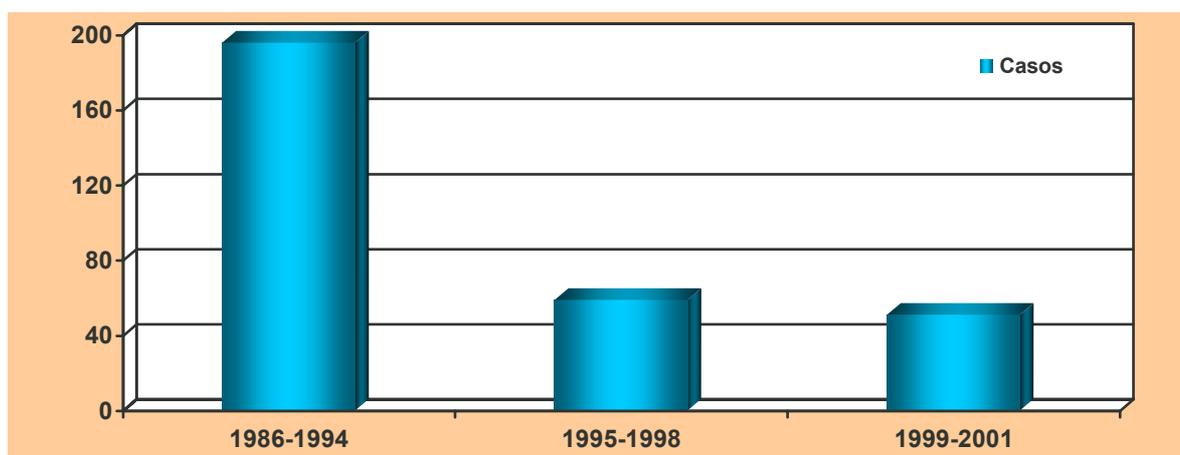


Figura 8. Distribución de las gestantes por periodos de estudio

3.2 Protocolo de control de la gestante VIH positiva

El método de control aplicado a todas aquellas gestantes a las que hemos podido seguir durante su embarazo, ha sido el que ha estado en vigor en nuestro Servicio en cada momento, por un lado el protocolo de control gestacional habitual y por otro el específico para la gestante seropositiva.

Presentamos a continuación, el protocolo actual de control gestacional frente a una paciente con seropositividad VIH, desde el momento de diagnosticarse la gestación hasta el puerperio. En una parte de las pacientes de la muestra no se ha podido aplicar dicho protocolo, ya sea por el escaso control a que se han sometido algunas de ellas o porque el protocolo se ha ido modificando a lo largo del estudio, debido a los avances científicos aparecidos durante la época del estudio.

En primer lugar debemos clasificar o estadiar a la paciente según la clasificación vigente de los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta para la infección por VIH-1 en los adultos (CDC, 1992).

Control y seguimiento obstétrico: Además de los controles habituales de toda gestante, debemos investigar una serie de parámetros, a través de los cuales, podamos detectar cualquier cambio en su enfermedad de base o en el curso de la gestación.

1. Primer trimestre:

a) Estadía y patología médica asociada: En primer lugar averiguamos el estadio de la enfermedad, para lo cual se realiza una anamnesis y exploración adecuadas destacando aquellas patologías derivadas de una inmunodeficiencia subyacente.

b) Valoración de inicio o continuación de la terapia antirretroviral: Se realiza conjuntamente con el Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas, dado que en muchas de las ocasiones se trata de pacientes controladas por este Servicio con anterioridad a la gestación. Es recomendable el cese de cualquier medicación antirretroviral durante el primer trimestre, para reiniciarla transcurrido este periodo (aproximadamente a las 14 semanas de amenorrea)

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 *Neisseria Gonorrhoeae* y *Streptococcus Agalactiae*.

d) Estudio inmunológico: A nivel de sangre periférica determinamos:

- Linfocitos totales
- Subpoblaciones linfocitarias (CD₄, CD₈, CD₄/CD₈)
- VIH-RNA (carga viral) determinada por PCR

e) Valoración de la drogodependencia: Toda gestante seropositiva y adicta a drogas por vía parenteral (ADVP) es evaluada en la Unidad de toxicomanías, para llegar a determinar el grado de drogodependencia e iniciar el mecanismo de deshabituación correspondiente, si procede. Es muy importante evitar la aparición del síndrome de abstinencia durante la gestación dado el riesgo obstétrico que conlleva (producción de hiperdinamia).

2. Segundo trimestre:

a) Estudio inmunológico en sangre periférica:

- Linfocitos totales
- Subpoblaciones linfocitarias (CD₄, CD₈, CD₄/CD₈)
- VIH-RNA (carga viral) determinada por PCR

b) Un punto que tenemos en cuenta, es la posible aparición de enfermedades de tipo oportunista que pueden afectar a la gestante VIH positiva, así realizamos profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis Carinii* en aquellas pacientes con recuentos de linfocitos CD₄ positivos inferiores a 300 cels/mm³, mediante la administración de Pentamidina en aerosol

c) Screening de Tuberculosis mediante la realización del test de la tuberculina (Mantoux). Debemos tener presente que en pacientes con menos de 200 células CD₄ positivas por milímetro cúbico, el test puede ser negativo y encontrarnos frente a una TBC activa.

d) Tratamiento antirretroviral: Todas aquellas pacientes que siguen pauta de fármacos antirretrovirales, además de seguir los controles pertinentes por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, son monitorizadas clínica y analíticamente, dependiendo de los diferentes fármacos que utilicen

3. Tercer trimestre:

a) Estudio inmunológico:

- Linfocitos totales
- Subpoblaciones linfocitarias (CD₄, CD₈, CD₄/CD₈)
- VIH-RNA (carga viral) determinada por PCR

La patología obstétrica en la paciente VIH positiva suele hacer su aparición en esta fase de la gestación, básicamente el Retardo del Crecimiento Intrauterino (RCIU) y la Prematuridad. Los controles van dirigidos a detectar y tratar estas patologías, sin olvidarnos de la aparición de complicaciones médicas debidas a la infección por el VIH.

- b) Control ecográfico del crecimiento fetal: junto a los estudios habituales en toda gestante (primer trimestre, 18-20 semanas, 32-34 semanas), controlamos la posible aparición de alteraciones en el crecimiento fetal.
- c) Cardiotocografía externa semanal a partir de las 34 semanas. En caso de amenaza de parto prematuro, contraindicamos de forma relativa, la utilización de beta-miméticos, por el riesgo de cardiopatía infecciosa latente (endocarditis bacteriana), que dicho fármaco podría descompensar, aunque pueden utilizarse con estricta monitorización cardíaca, o en su defecto utilizar antagonistas de la Oxitocina (Atosibán).
- d) Detallar el consumo de drogas: El desprendimiento precoz de la placenta normalmente inserta se ha relacionado por ejemplo con el consumo de cocaína.

4. Parto:

El parto en este tipo de pacientes debe de ser considerado de riesgo elevado.

No utilizamos técnicas que aumenten el riesgo de transmisión vertical: cardiotocografía interna, microtoma de calota fetal para el control del equilibrio ácido-base.

Ante la sospecha de sufrimiento fetal está contraindicado el uso de beta-miméticos, por el riesgo de descompensar una posible cardiopatía subyacente (endocarditis bacteriana)

No existe contraindicación para la utilización de técnicas de anestesia regional, excepto las inherentes a la propia técnica.

La administración de ZDV durante el parto se realiza a dosis de 2 mg/kg en bolus y posteriormente mediante perfusión endovenosa de 1 mg/kg/h. La ZDV intraparto se administra a toda gestante VIH positiva.

Tipo de parto: En estos momentos sabemos que la práctica sistemática de la cesárea electiva como forma de finalización de la gestación en la paciente VIH positiva, es un instrumento más para la disminución de la tasa de transmisión vertical, sobre todo en aquellos casos en que no se ha conseguido una disminución de la carga viral plasmática a niveles indetectables o en los que desconocemos este parámetro, en cambio, parece ser que en aquellas pacientes en tratamiento antirretroviral, que gozan de un buen estado inmunológico (CD_4 por encima de $500/mm^3$ y carga viral indetectable) la cesárea no mejoraría la transmisión vertical. Así, seguimos el protocolo según los siguientes supuestos:

- Paciente tipo A:

>36 semanas, sin tratamiento, con PCR-VIH-1 desconocida: finalización a las 38 semanas, tratamiento con ZDV intraparto + cesárea electiva + tratamiento al neonato.

- Paciente tipo B:

En tratamiento ARV con PCR-VIH-1 >1000: A las 38 semanas: tratamiento con ZDV intraparto + cesárea electiva + tratamiento al neonato.

- Paciente tipo C:

36 semanas, con tratamiento ARV, PCR-VIH-1 indetectable: en este caso podremos permitir el parto vaginal, valorando las condiciones obstétricas, la paridad, la posible duración del mismo, sin olvidar la realización del tratamiento intraparto con Zidovudina.

- Paciente tipo D:

Programada para Cesárea Electiva que inicia el parto/amniorrexis espontánea: Valorar condiciones obstétricas y tiempo de amniorrexis, para parto vaginal o cesárea urgente

5. Puerperio:

Inhibimos la lactancia materna, dado que es un factor de riesgo demostrado de transmisión del virus al recién nacido.

<u>GESTACIÓN</u>	<p>1^{er} trimestre: Estadíaje CDC (Patología médica asociada)</p> <p> Serologías (Lues, Toxoplasma, Rubéola, VHC, HBsAg)</p> <p> Cultivo vaginal/endocervical</p> <p> Estudio inmunológico (CD4; PCR-RNA-VIH-1)</p> <p> Valoración Tratamiento antirretroviral</p> <p>2^o trimestre: Estudio Inmunológico (CD4; PCR-RNA-VIH-1)</p> <p> Monitorización Tratamiento ARV</p> <p>3^{er} trimestre: Estudio Inmunológico (CD4; PCR-RNA-VIH-1)</p> <p> Monitorización tratamiento ARV</p> <p> Control del crecimiento y bienestar fetal</p> <p> Cultivo vaginal/rectal</p>
<u>PARTO</u>	<p>Evitar monitorización interna y microtomas de calota fetal</p> <p>Evitar Beta-miméticos</p> <p>Administración de Zidovudina (Protocolo ACTG 076)</p> <p>Vía de parto (Estado inmunológico, condiciones obstétricas...)</p>
<u>PUERPERIO</u>	<p>Inhibición de la lactancia materna</p> <p>Estudio inmunológico</p>

Tabla IV. Protocolo de control de la gestante VIH positiva

El protocolo de atención a la gestante seropositiva para el VIH ha sido cambiante a lo largo de estos años. Se han ido sucediendo diferentes circunstancias, gracias a las cuales, el pronóstico de la gestante y de la transmisión perinatal ha ido evolucionando positivamente. La época en la que iniciamos el estudio prospectivo (1995) estuvo marcada por la introducción de la terapia antirretroviral durante la gestación, utilizándose la ZDV a partir de la 14ª semana, durante el parto y posteriormente durante seis semanas al recién nacido, según el protocolo ACTG 076 - Aids Control Trial Group- (Connor, 1994). La determinación de la carga viral por PCR se introdujo en nuestro centro a mediados de 1997, siendo a partir de entonces cuando la monitorización de dicho parámetro a lo largo del embarazo contribuyó a la adaptación del protocolo de control que seguimos hasta la actualidad. A partir de 1999, y tras la publicación, por el European Collaborative Study (ECS) de un meta-análisis en el que se demuestra la eficacia de la cesárea electiva como vía de parto para la disminución de la transmisión vertical (1999), volvemos a adaptar el protocolo teniendo en cuenta este factor, utilizando esta vía de parto en aquellos casos en los que no se logra una disminución significativa de la carga viral, en gestantes mal controladas o en aquellas en las que desconocemos su estado inmunitario. (Tabla IV).

3.3 Protocolo de atención al recién nacido de madre seropositiva

En todo recién nacido de madre seropositiva para el VIH, debe continuarse con la pauta descrita por el protocolo PACTG 076 -Pediatric Aids Control Trial Group- (Connor, 1994), mediante la administración de zidovudina a partir de las 8-12 horas de vida. La dosis que se debe administrar deberá ser de 2mg/Kg/6h por vía oral hasta las seis semanas de vida.

Estos neonatos deben someterse a una serie de controles, tanto antes, como después de iniciar la terapia antirretroviral. Un hemograma completo, para monitorizar las cifras de Hemoglobina (Hb), de neutrófilos y plaquetas, pues una disminución de 8 gr/dl en la cifra de Hb, o de menos de 700 neutrófilos por milímetro cúbico, o de menos de 50000 plaquetas, obligarían a suspender el tratamiento con zidovudina. Además se monitorizarán GOT/GPT, pues aumentos por encima de cinco veces su valor normal, obliga a suspender tratamiento. La monitorización de estos parámetros se realizará a las tres, seis y nueve semanas de haber iniciado el tratamiento.

Para el diagnóstico de la transmisión vertical se utiliza la detección de material génico viral, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La detección del RNA viral mediante PCR se realizará en el momento del nacimiento, a las dos y a las seis semanas. Aquellos niños con tres PCR negativas, pueden considerarse no infectados por el VIH.

Los recién nacidos de madre infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana deben ser sometidos a un seguimiento estricto, para poder conseguir una serie de objetivos, como el

hecho de realizar el seguimiento de la profilaxis de la transmisión vertical con zidovudina, diagnosticar de forma precoz a los niños infectados, iniciar la profilaxis frente a *Pneumocystis Carinii* y suprimirla una vez descartada la infección, cumplir el calendario vacunal, garantizar una nutrición y estimulación adecuadas y atender a las necesidades de las familias, ofreciéndoles soporte emocional y ayuda social cuando lo requieran. (Tabla V).

Los niños infectados seguirán el protocolo de control, resumido en la tabla VI

Tabla V. Objetivos del seguimiento de los recién nacidos, hijos de madres infectadas por el VIH.

- Completar la profilaxis de la transmisión vertical del VIH con zidovudina.
- Asegurar el seguimiento.
- Diagnosticar precozmente a los niños infectados
- Iniciar la profilaxis frente a *Pneumocystis Carinii* y suprimirla una vez descartada la infección VIH.
- Cumplimiento del calendario vacunal.
- Garantizar una nutrición y estimulación adecuadas.
- Atender las necesidades de las familias ofreciéndoles soporte emocional y ayudas sociales, cuando lo requieran.

- Historia clínica exhaustiva
- Exploración física detallada
- Exámenes complementarios:
 - Hemograma
 - Poblaciones linfocitarias
 - Inmunoglobulinas
 - Bioquímica hepática y renal
 - Lipasa, amilasa, LDH
 - Estudio de otras posibles infecciones (TBC, MAI, Toxoplasmosis, Herpes, CMV, VHC)
 - Cuantificación de la viremia plasmática (ARN-VIH): Carga viral
 - Rx tórax
 - Ecocardiograma
 - RNM craneal
 - Fondo de ojo

Tabla VI. Control y seguimiento del niño con infección VIH

3.4 Métodos

3.4.1 Diagnóstico de la infección VIH en las gestantes

3.4.1.1 Técnicas

3.4.1.1.1 Detección de anticuerpos

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

En estos momentos y prácticamente de forma universal, realizamos la serología VIH a todas las gestantes, en el momento de la primera visita prenatal. En aquellos casos de serología negativa pero con mantenimiento de conductas de riesgo para la infección VIH por parte de la paciente, la determinación serológica se realiza en cada trimestre, y en aquellos casos de gestantes no controladas que acuden en curso de parto, se practica un test rápido en urgencias, mediante técnica ELISA, para conocer el estado serológico de la paciente y así poder poner en marcha las medidas necesarias para evitar la disminución de la transmisión vertical (tratamiento antirretroviral intraparto, tratamiento antirretroviral al recién nacido y evitar la lactancia materna).

3.4.1.1.2 Detección de antígeno

La determinación de la carga viral se empezó a realizar en nuestro centro a partir del año 1997, cuantificando mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) el ARN-VIH-1, de forma

trimestral, junto con la determinación de la cifra de linfocitos CD₄. Para ello se ha utilizado el kit suministrado por Bio-merieux, con un límite de detección de 80 copias/ml.

3.4.1.1.3 Estudio inmunológico

La determinación de las subpoblaciones linfocitarias se realizó de forma trimestral, analizando la cifra absoluta y el porcentaje de linfocitos CD₄ positivos, mediante citometría de flujo.

3.4.1.2 Estadiaje clínico VIH en las gestantes.

Todas las gestantes fueron estadiadas según el Sistema de clasificación revisada en 1993 de la definición de casos de adolescentes y adultos con infección por el VIH y la vigilancia extendida del SIDA (CDC, 1992)

3.4.1.3 Criterios de infección/no infección neonatal

A todos los recién nacidos de madre infectada por el VIH se les aplica el protocolo citado con anterioridad en el punto 3.2 (protocolo de atención al recién nacido de madre seropositiva) iniciándose el estudio de la transmisión vertical del VIH mediante determinación seriada de la carga viral plasmática neonatal (PCR-RNA-VIH-1).

Anteriormente a la utilización de la PCR para el diagnóstico de infección por VIH, éste se realizaba mediante la determinación de anticuerpos específicos del VIH-1 (ELISA y W-B) al nacimiento, al mes, a los tres meses y trimestralmente hasta los 18 meses de vida, periodo en el que el lactante había depurado los anticuerpos de transferencia pasiva maternos.

Consideramos no infectado a aquel niño que presentó un test serológico (ELISA) negativo a partir de los 18 meses de vida o, actualmente, con tres determinaciones de ARN viral, mediante PCR, con títulos indetectables al nacimiento, a las dos semanas y a las seis semanas del parto. De no ser así, se considera infectado por transmisión vertical.

Aquellos niños infectados han sido estadiados, en base a la exploración clínica, anamnesis y datos analíticos siguiendo la clasificación propuesta por el CDC en 1994, de infección por VIH en niños menores de 13 años (Figura 6)

3.4.1.4 Variables analizadas

Las variables estudiadas en cada paciente fueron: edad, tiempo de evolución de la enfermedad desde el momento del diagnóstico hasta el parto, actividad de riesgo para el contagio del VIH, estadio clínico-inmunológico de la infección, control gestacional, semanas de gestación en el momento del parto, coinfecciones por virus de la hepatitis B y C, patología cérvico-vaginal, patología obstétrica, tiempo de amniorrexis, vía de parto, estudio analítico inmunológico, que comprendía las determinaciones linfocitos CD₄ positivos, y determinación de la carga viral plasmática mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR-RNA-VIH-1), tipo de tratamiento antirretroviral durante la gestación y/o el parto, peso y valoración del recién nacido, presencia de malformaciones congénitas y transmisión vertical.

3.4.1.4.1 Método estadístico

Para el estudio estadístico se ha utilizado el paquete de software SPSS 10.0 para Windows, utilizando la prueba de X^2 (Chi-cuadrado) para el análisis de variables cualitativas (categóricas) y el test exacto de Fischer cuando ha sido necesario. Las variables cuantitativas se han

analizado con la t de Student cuando seguían una distribución normal, lo cual fue determinado mediante el test de Kolmogorov-Sminorv, en el caso contrario se aplicó el test de la U de Mann-Withney. Tanto el análisis bivariado como el multivariado de variables categóricas se ha realizado aplicando regresión logística binaria.

En todos los casos se ha definido un nivel de significación estadística de 0,05 y el intervalo de confianza se ha calculado con una precisión del 95%.

4 RESULTADOS

4.1 Prevalencia de la infección por VIH

Desde enero de 1986 hasta el 31 de Diciembre del 2001, se han atendido en nuestro centro un total de 10884 partos, de los cuales, en 306 ocasiones se trataba de gestaciones en pacientes seropositivas para el VIH. Desde el momento en que se inició el estudio, hemos asistido a fluctuaciones en la cifra de prevalencia de esta infección en nuestras gestantes, oscilando entre un 6,8% en el año 1990 a un 1,15% en el año 2001.

Año	Nº Partos	Nº gestantes VIH	Prevalencia (%)
1986	474	21	4,43
1987	492	22	4,47
1988	485	20	4,12
1989	493	24	4,86
1990	500	34	6,80
1991	515	23	4,47
1992	607	16	2,64
1993	650	24	3,69
1994	693	12	1,73
1995	694	18	2,59
1996	701	11	1,57
1997	738	18	2,44
1998	791	12	1,52
1999	837	15	1,79
2000	1084	23	2,12
2001	1130	13	1,15

Tabla VII. Prevalencia anual serología VIH en la población del estudio

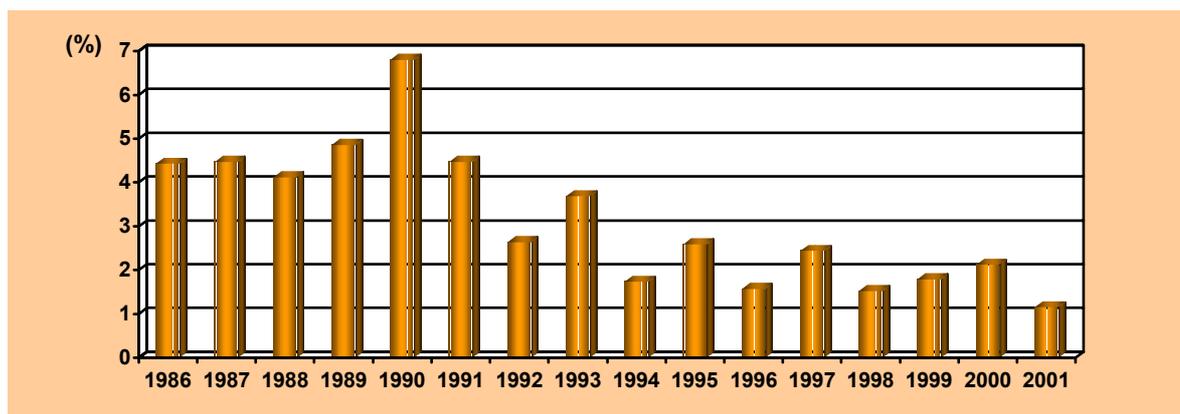


Figura 8. Prevalencia de seropositividad VIH en la gestación

Las cifras de prevalencia en cada uno de los periodos estudiados han sido las siguientes:

Periodos estudio	Prevalencia gestantes VIH (%)
1986-1994	3,99
1995-1998	2,01
1999-2001	1,67

Tabla VIII. Prevalencia de seropositividad VIH por periodos de estudio

La prevalencia total de seropositividad VIH durante la gestación, durante el periodo del estudio ha sido de 2,81%.

4.2 Edad

Del total de las pacientes incluidas en el estudio, obtuvimos una media de edad en el momento del parto de 26,9 años, con una desviación típica de 4,82 y un rango de 26,4-27,4 años (intervalo de confianza al 95%). La distribución por grupos de edad está representada en la figura 9, en ella observamos que la mayoría de las pacientes (39,5%) se sitúan en la franja de edad entre los 25 y 29 años.

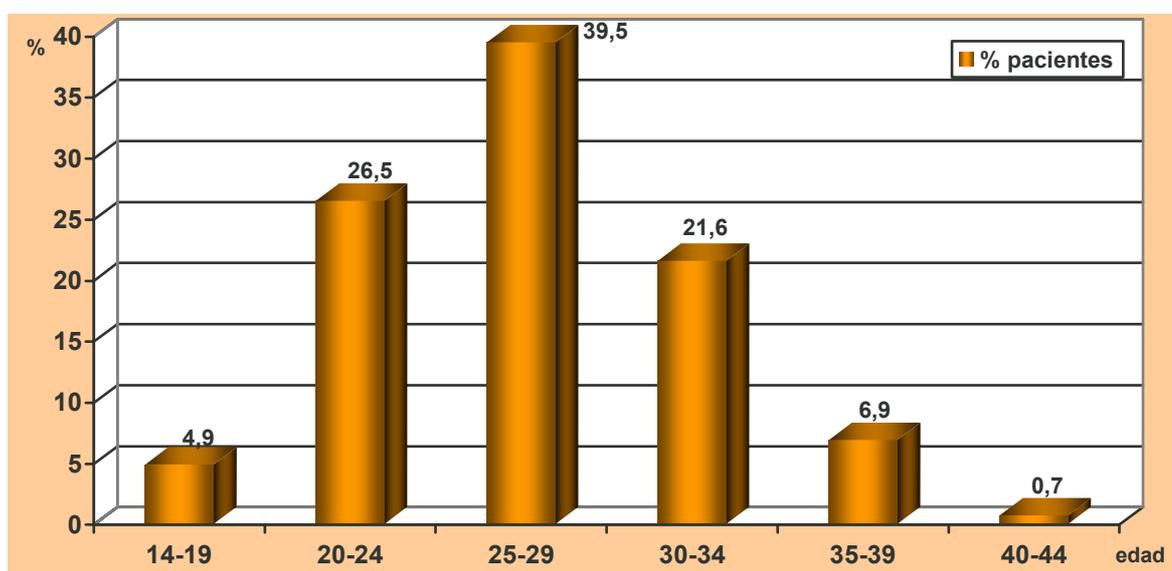


Figura 9. Distribución de las pacientes por grupos de edad

Al analizar la distribución por edades en los diferentes periodos del estudio observamos un aumento estadísticamente significativo de la media de la edad de las gestantes en el momento del parto, a expensas de un aumento de ésta en el último periodo estudiado, así en el periodo 1986-1994 la media de edad en el momento del parto fue de 25,8 años con una desviación típica de 4,56 y con un intervalo de confianza al 95% de 25,1 a 26,4 años, mientras que en el periodo 1999-2001 la media fue de 30,4 años con una desviación típica de 4,74 y con un intervalo de confianza al 95% de 29 a 31,7 años. (ANOVA, $p < 0,0001$)

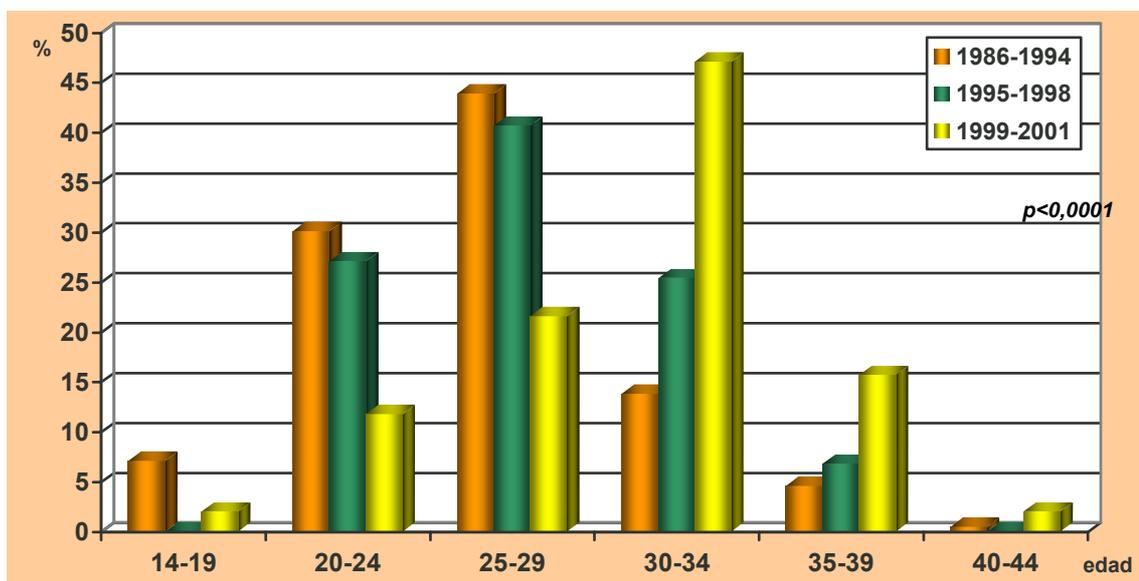


Figura 10. Distribución por grupos de edad en los diferentes periodos del estudio

Periodo	N	Media	D. típica	I.C. 95% (*)	
				Límite inf.	Límite sup.
1986-1994	196	25,8	4,56	25,1	26,4
1995-1998	59	27,6	4,18	26,5	28,7
1999-2001	51	30,4	4,74	29	31,7
Total	306	26,9	4,82	26,4	27,4

(ANOVA) $p < 0,0001$

*I.C.: intervalo de confianza

Tabla IX. Distribución por grupos de edad en los diferentes periodos del estudio

4.3 Mecanismo de contagio del VIH

Del total de las 306 pacientes de las que consta el estudio, se consiguió identificar el mecanismo de contagio del VIH en 302 casos (98,7%). En 194 (64%) el contagio fue a través de la vía parenteral por consumo de drogas por vía endovenosa, de las cuales 48 (24,7%) mantenían su adicción durante la gestación y 146 (75,3%) eran exadictas; 76 pacientes (25,2%) adquirieron la infección por vía sexual (contagio heterosexual), y en 32 casos (10,6%) se identificaron combinación de ambas vías de contagio.

Al comparar los diferentes mecanismos de transmisión de la infección por VIH a lo largo de los tres periodos, apreciamos un aumento en la frecuencia de adquisición de la infección a través de la vía heterosexual.

Este tipo de contagio se produjo en un 15,8% de los casos durante el periodo 1986-1994, mientras que en el periodo 1999-2001 el porcentaje se elevó hasta el 43,1%; concomitantemente objetivamos una disminución del contagio por vía parenteral entre estos mismos periodos, de un 82,1% a un 39,2%, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas (X^2 de Fisher: $p < 0,001$).

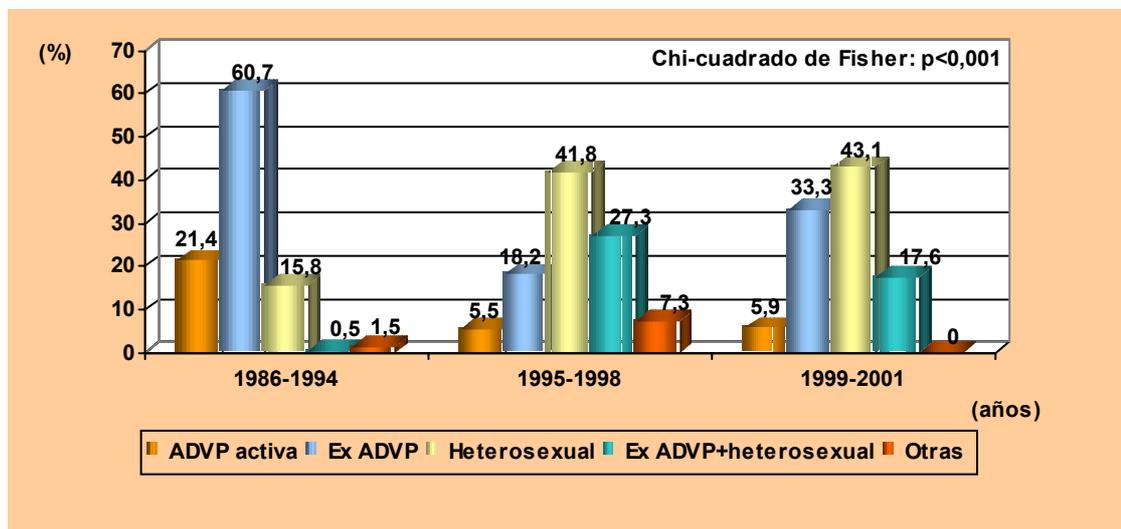


Figura 11. Distribución de los mecanismos de contagio del VIH

Contagio	Periodo			Total
	1986-1994	1995-1998	1999-2001	
Advp activa	42 (21,4%)	3 (5,5%)	3 (5,9%)	48 (15,9%)
Ex Advp	119 (60,7%)	10 (18,2%)	17 (33,3%)	146 (48,3%)
Heterosexual	31 (15,8%)	23 (41,8%)	22 (43,1%)	76 (25,2%)
Ex advp+hetero	1 (0,5%)	15 (27,3%)	9 (17,6%)	25 (8,3%)
otras	3 (1,5%)	4 (7,3%)	0	7 (2,3%)
Total	196 (100%)	55 (100%)	51 (100%)	302 (100%)

χ^2 de Fisher $p < 0,001$

Tabla X: Distribución de los mecanismos de contagio VIH

4.4 Tiempo de evolución de la seropositividad desde el momento del diagnóstico hasta el parto

Para el estudio de esta variable, las pacientes se han agrupado en tres categorías. Aquellas en las que la seropositividad para el VIH se diagnosticó durante la gestación o el parto, pacientes con un tiempo de evolución de esta seropositividad de 1 a 3 años antes del parto y aquellas con evolución superior a 4 años.

La mediana del tiempo de evolución durante el primer periodo se situó en 0 años y sólo un 25% de pacientes tenían más de dos años de evolución. En el segundo periodo la mediana fue de 3 años, estando el percentil 75 situado en los 5 años, y en el tercer periodo, la mediana se situó en 6 años, teniendo un 25% de las pacientes 9 años o más de evolución.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de evolución de la enfermedad desde el momento del diagnóstico hasta el parto entre los diferentes periodos, y podemos ver cómo en el periodo 1999-2001 se sitúan el mayor número de pacientes con una mayor evolución de su enfermedad. En el primer periodo más de la mitad de las pacientes eran diagnosticadas durante la gestación o en el momento del parto (54,1%), mientras que en el tercer periodo más de la mitad de las gestantes (52,9%) llevaban 4 años o más de evolución de su seropositividad desde el diagnóstico.

En la siguiente figura (figura 12) se observa de forma esquemática dicho aumento de pacientes con mayor tiempo de evolución de la seropositividad en el momento del parto

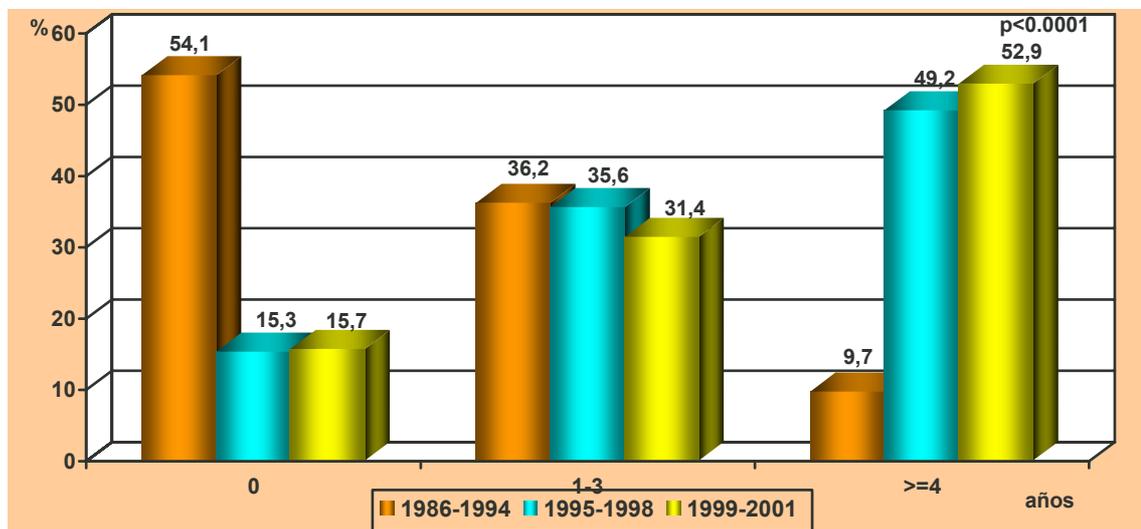


Figura 12. Distribución según tiempo de evolución de la seropositividad

Evolución	Periodo			Total
	1986-1994	1995-1998	1999-2001	
0	106 (54,1%)	9 (15,3%)	8 (15,7%)	123 (40,2%)
1-3	71 (36,2%)	21 (35,6%)	16 (31,4%)	108 (35,3%)
≥4	19 (9,7%)	29 (49,2%)	27 (52,9%)	75 (24,5%)
Total	196 (100%)	59 (100%)	51 (100%)	306 (100%)

$\chi^2: p < 0,0001$

Tabla XI. Distribución del tiempo de evolución de la seropositividad por periodos

No encontramos diferencias entre la tasa de transmisión vertical y el tiempo de evolución de seropositividad VIH materna, aunque, como puede verse en la tabla siguiente, los porcentajes de transmisión vertical van disminuyendo con respecto al tiempo.

		Evolución de la enfermedad			Total	p
Infección neonatal	0 años	1-3 años	≥ 4 años			
No infectado	77 (87,5%)	72 (88,9%)	60 (90,9%)	209 (88,9%)	0,8	
Infectado	11 (12,5%)	9 (11,1%)	6 (9,1%)	26 (11,1)		
Total	88 (100%)	81 (100%)	66 (100%)	235 (100%)		

Tabla XII. Transmisión vertical según el tiempo de evolución de la enfermedad

4.5 Control gestacional

El análisis del control gestacional se ha realizado agrupando a las pacientes en dos categorías, la primera la forman aquellas pacientes que no acudieron a ningún control prenatal o lo hicieron en menos de 4 ocasiones, lo que se consideró un control deficiente y la segunda categoría la conforman las que lo hicieron en cuatro o más ocasiones, considerando en este caso un control aceptable.

La tasa de control prenatal total del estudio fue del 56,9%. Observamos diferencias estadísticamente significativas al valorar el control prenatal de nuestras pacientes a lo largo de los tres periodos, objetivando una mejoría progresiva en el control de la gestación a lo largo del tiempo del estudio. Durante el primer periodo (1986-1994) sólo tuvieron un control prenatal aceptable el 49,5% de las pacientes (97/196), mientras que en los otros dos periodos, este porcentaje aumentó al 64,4% (38/59) en el periodo 1995-1998 y al 76,5% (39/51) en el periodo 1999-2001.

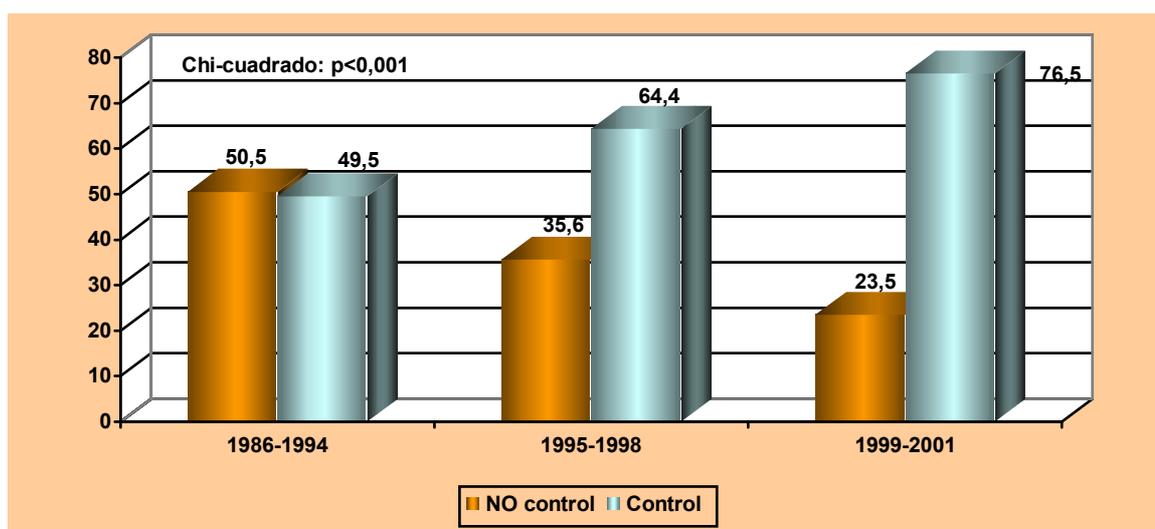


Figura 13. Gráfico de la distribución de las pacientes según su control gestacional

Control Gestación	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
No	99 (50,5%)	21 (35,6%)	12 (23,5%)	132 (43,1%)	<0,001
Si	97 (49,5%)	38 (64,4%)	39 (76,5%)	174 (56,9%)	
Total	196 (100%)	59 (100%)	51 (100%)	306 (100%)	

Tabla XIII. Distribución de las pacientes según su control gestacional

La tasa de transmisión vertical en aquellas pacientes que acudieron a control prenatal en tres o más ocasiones fue del 10,3%, mientras que aquellas que lo hicieron en menos de tres o no acudieron, la tasa fue de 12,4%, sin que las diferencias fueran significativas (p: 0,621)

Infección neonatal	Control gestacional		Total	p
	No control	3 ó más visitas		
No	78 (87,6%)	131 (89,7%)	209 (88,9%)	0,621
Sí	11 (12,4%)	15 (10,3%)	26 (11,1)	
Total	89 (100%)	146 (100%)	235 (100%)	

Tabla XIV. Tasa de transmisión vertical y control gestacional

4.6 Estadio VIH

Para el estudio de esta variable, hemos agrupado los nueve estadios posibles, según la clasificación del CDC (CDC, 1992) en dos categorías: pacientes con o sin criterios de SIDA:

- Estadios A1, A2, B1 y B2, sin criterios de SIDA
- Estadios A3, B3, C1, C2, C3, con criterios de SIDA.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos, que corroboran el hallazgo anteriormente observado en lo referente al tiempo de evolución de la seropositividad, es decir, en el último periodo observamos que el 29,4% de nuestras pacientes (15/51) ya tenían criterios de SIDA, mientras que en el primer y segundo periodo los porcentajes fueron menores, de 7,7% (15/196) y de 10,2% (6/59) respectivamente.

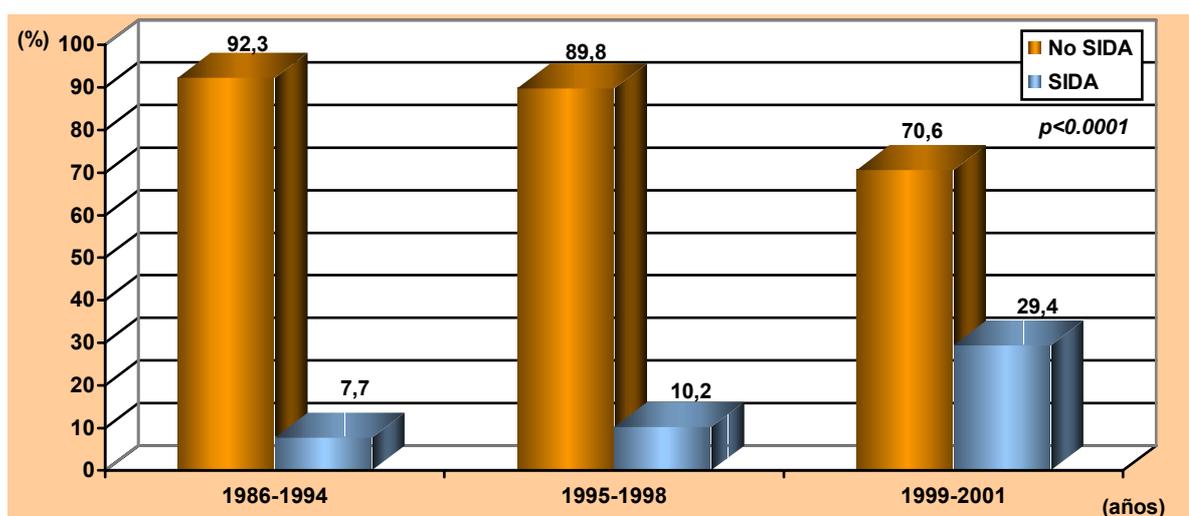


Figura 14. Gráfico de la distribución de las pacientes según su estadio clínico

SIDA	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
No	181 (92,3%)	53 (89,8%)	36 (70,6%)	270 (88,2%)	<0,0001
Si	15 (7,7%)	6 (10,2%)	15 (29,4%)	36 (11,8%)	
	196 (100%)	59 (100%)	51 (100%)	306 (100%)	

Tabla XV. Distribución de las pacientes según su estadio clínico

Al analizar si existían diferencias entre la presencia de un estadio avanzado de la enfermedad y la tasa de transmisión vertical, tampoco, en este caso, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, aunque aquellas pacientes con estadios avanzados (categoría SIDA) tuvieron una tasa de transmisión mayor que las pacientes con estadios más precoces (categoría no SIDA)

Infección neonatal	Categoría SIDA		Total	p
	No	Sí		
No	186 (89,4%)	23 (85,2%)	209 (88,9%)	0,509
Sí	22 (10,6%)	4 (14,8%)	26 (11,1)	
Total	208(100%)	27 (100%)	235 (100%)	

Tabla XVI. Distribución de la tasa de transmisión según categoría clínica

4.7 Serología del Virus de la Hepatitis B (HbsAg)

La serología para el antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg) se obtuvo en 236 casos del total de las 306 pacientes que consta el estudio (77,1%). La positividad de esta serología en nuestra población ha ido disminuyendo de forma estadísticamente significativa a lo largo de los tres periodos del estudio, desde un 21,1% en el primer periodo hasta un 4% en el último.

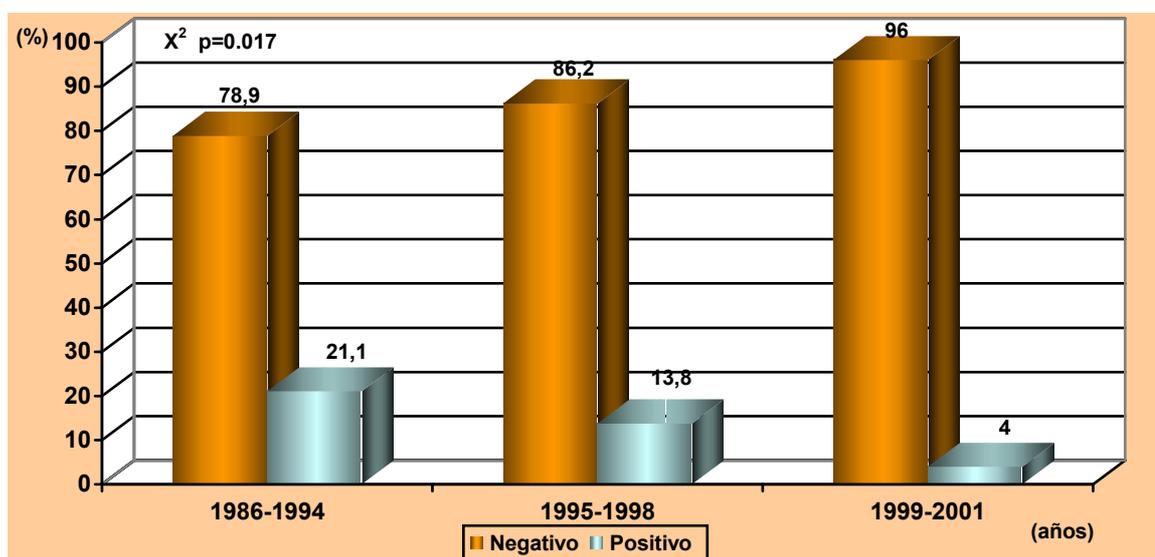


Figura 15. Gráfico de la distribución de las pacientes según su positividad HBsAg

VHB	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
Negativo	101 (78,9%)	50 (86,2%)	48 (96,0%)	199 (84,3%)	0,017
Positivo	27 (21,1%)	8 (13,8%)	2 (4,0%)	37(15,7%)	
Total	128 (100%)	58 (100%)	50 (100%)	236 (100%)	

Tabla XVII. Distribución de las pacientes según su positividad HbsAg

En la siguiente tabla podremos observar las distintas cifras de prevalencia de hepatitis B según el mecanismo de adquisición de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Tanto en la población de pacientes adictas a drogas por vía parenteral (ADVP) como en la población heterosexual, se observa una disminución en las cifras de prevalencia de este tipo de hepatitis; sólo en el caso de las pacientes pertenecientes al grupo heterosexual se aprecia esta disminución de forma estadísticamente significativa a lo largo de los tres periodos del estudio.

HbsAg	Periodo			p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001	
ADVP	19,8%	12,5%	5%	0,237
Heterosexual	27,3%	14,3%	3,3%	0,047

Tabla XVIII. Prevalencia HBsAg según factor de riesgo de contagio VIH

No se apreciaron diferencias, en cuanto a transmisión vertical y coinfección por el virus B

Infección neonatal	VHB			p
	Negativo	Positivo	Total	
No	145 (90,6%)	27 (87,1%)	172 (90,1%)	0,548
Sí	15 (9,4%)	4 (12,9%)	19 (9,9)	
Total	160(100%)	31 (100%)	191 (100%)	

Tabla XIX. Distribución de la transmisión vertical según la coinfección con VHB

4.8 Serología Virus de la Hepatitis C (VHC)

La serología del virus de la Hepatitis C (VHC) se consiguió determinar en 207 casos del total de la población (67,6%), no apreciándose cambios significativos en las cifras de seropositividad para el virus de la hepatitis C en los tres periodos estudiados.

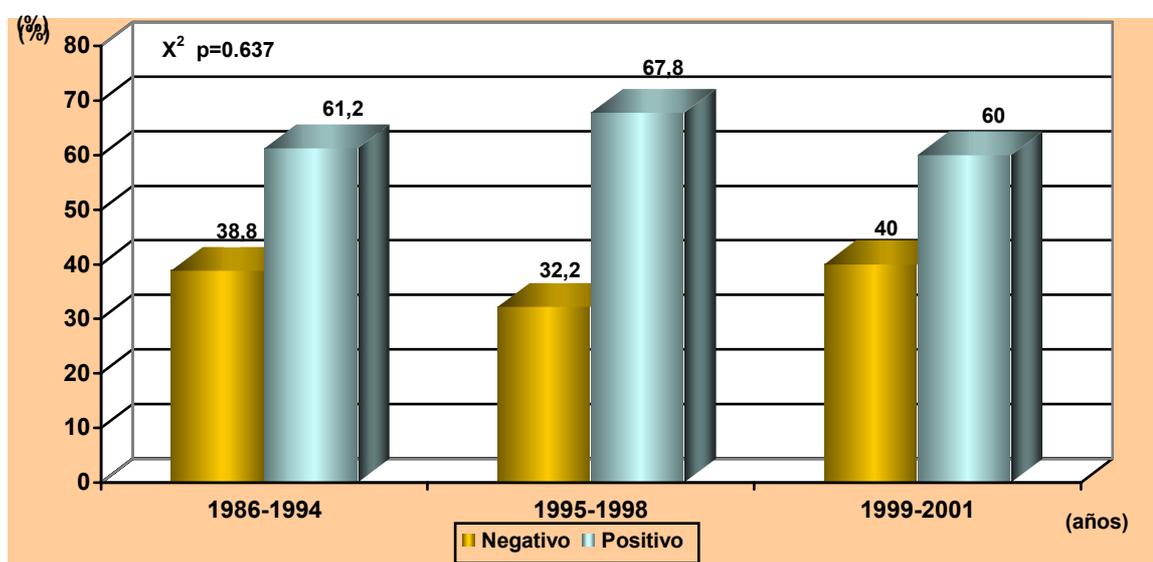


Figura 16: Distribución esquemática de las pacientes según su seropositividad VHC

VHC	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
Negativo	38 (38,8%)	19 (32,2%)	20 (40,0%)	77 (37,2%)	0,637
Positivo	60 (61,2%)	40 (67,8%)	30 (60,0%)	130 (62,8%)	
Total	98 (100%)	59 (100%)	50 (100%)	207 (100%)	

Tabla XX. Distribución de las pacientes según su positividad VHC

En la próxima tabla podemos observar las distintas cifras de prevalencia de hepatitis C en las pacientes adictas a drogas por vía parenteral antes o durante el embarazo y en las pacientes que contrajeron la infección por virus de inmunodeficiencia humana a través de contacto heterosexual. En el grupo de pacientes ADVP se objetiva un aumento progresivo y estadísticamente significativo de la prevalencia de la hepatitis C a lo largo de los tres periodos del estudio

VHC	Periodo			p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001	
ADVP	64,2%	82,4%	90%	0,04
Heterosexual	47,1%	61,9%	40%	0,170

Tabla XXI Prevalencia VHC según factor de riesgo de contagio VIH

Al igual que sucedió con la coinfección por virus B, no observamos diferencias entre esta infección y la tasa de transmisión perinatal del VIH

Infección neonatal	VHC		Total	p
	No	Sí		
No	50 (86,2%)	100 (91,7%)	150 (89,8%)	0,260
Sí	8 (13,8%)	9 (8,3%)	17 (10,2)	
Total	58(100%)	109 (100%)	167 (100%)	

Tabla XXII. Distribución de la tasa de transmisión vertical según la coinfección con VHC

4.9 Citología cérvico-vaginal

La realización de la citología cérvico-vaginal durante la gestación forma parte del conjunto de exploraciones complementarias realizadas a la paciente gestante durante los primeros controles prenatales.

En nuestra población hemos asistido a un aumento estadísticamente significativo del número de estas exploraciones, coincidiendo, como es lógico, con el aumento del control prenatal por parte de estas pacientes. Conseguimos un total de 124 resultados citológicos (40,5%) a lo largo del estudio. Durante el primer periodo sólo se realizaron en el 29,1% de las gestantes (57/196), mientras que en el segundo y tercer periodo se practicaron en el 59,3% (35/59) y en el 62,7% (32/51) respectivamente.

La patología cervical es un problema que suele afectar, en mayor medida, a las pacientes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. En nuestra población existe una alta prevalencia de patología cervical asociada a la infección por el VIH. De aquellas pacientes a las que se realizó citología cérvico-vaginal durante su embarazo, en un 22,6% (28/124) presentaron un SIL (Lesión Intraepitelial Escamosa) de bajo grado y en un 5,6% (7/124) un SIL de alto grado.

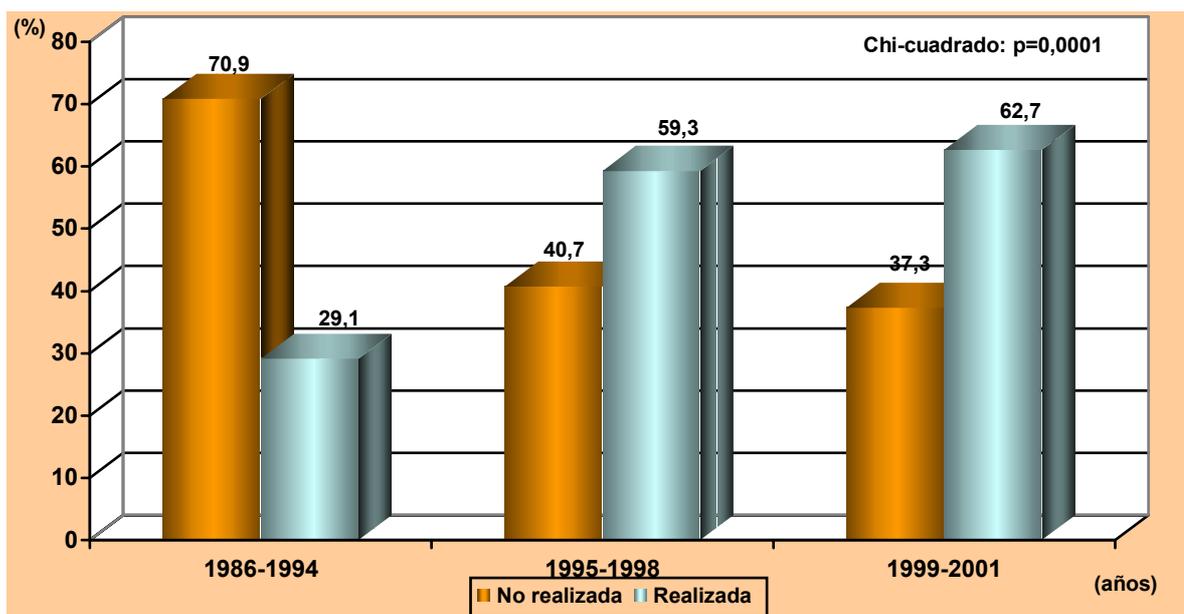


Figura 17. Gráfico de la distribución de las citologías C-V realizadas en los tres periodos

Citología C-V	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
No realizada	139 (70,9%)	24 (40,7%)	19 (37,3%)	182 (59,5%)	0,0001
Realizada	57 (29,1%)	35 (59,3%)	32 (62,7%)	124 (40,5%)	
Total	196 (100%)	59 (100%)	51 (100%)	306 (100%)	

Tabla XXIII. Distribución de las citologías C-V realizadas en los tres periodos

Citología C-V	Frecuencia	(%)
SIL bajo grado	28	22,6
SIL alto grado	7	5,6
Negativa	89	71,8
Total	124	100

Tabla XXIV. Hallazgos en la citología cérvico-vaginal

4.10 Semanas en el momento del parto

Se aprecia una disminución significativa en la edad de gestación en el momento del parto al comparar el periodo de 1986-1994 con el periodo 1999-2001, situándose la media del primer periodo en 38,5 semanas (desviación típica de 2,06, intervalo de confianza al 95% entre 38,2 y 38,8 semanas) y en 37,5 semanas en el tercer periodo (desviación típica de 2,02, intervalo de confianza al 95% entre 37 y 38 semanas).

Periodo	N	Media	Desv. típica	I.C. 95%	
				Límite inf.	Límite sup.
1986-1994	196	38,5	2,06	38,2	38,8
1995-1998	59	38,5	2,04	38	39
1999-2001	51	37,5	2,02	37	38
Total	306	38,3	2,08	38,1	38,6

ANOVA $p < 0,006$

Tabla XXV. Distribución de las medias de las semanas de gestación en el momento del parto

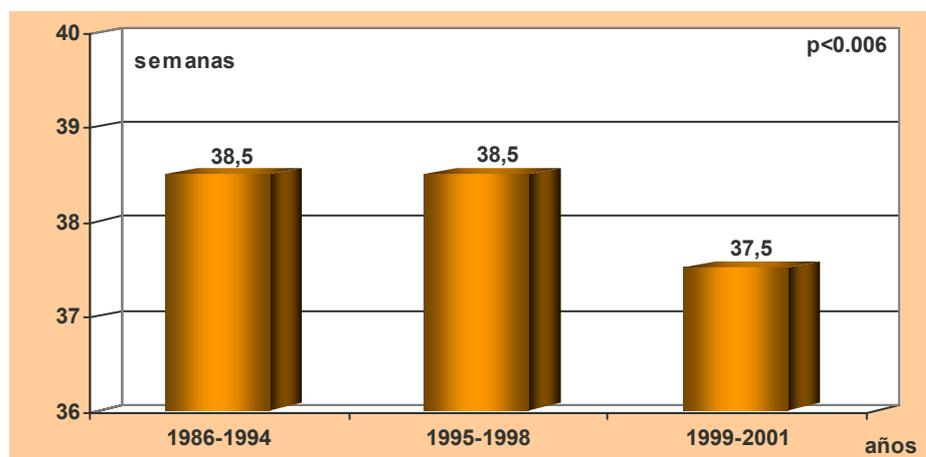


Figura 18. Gráfico de distribución de las medias de las semanas de gestación en el momento del parto

4.11 Patología Obstétrica

En la población del estudio se ha observado una mayor incidencia de patología obstétrica. Fundamentalmente destacan tres patologías, que de por sí son más prevalentes en este tipo de pacientes, como son la prematuridad, la ruptura prematura de membranas (RPM) y el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Al analizar si existe una mayor incidencia de estas patologías en alguno de los diferentes periodos, no observamos diferencias en cuanto a la prematuridad, probablemente debido a las características especiales de nuestro centro, dado que la ausencia de Unidad de Cuidados Intensivos de prematuros nos obliga a trasladar todas aquellas pacientes con partos prematuros por debajo de las 32 semanas, pero sí que encontramos diferencias en lo que respecta a la frecuencia de ruptura prematura de membranas y al retraso del crecimiento intrauterino, objetivándose un aumento del primero (3,1% a 13,7%) y una disminución de la incidencia del retraso de crecimiento (19,4% a 5,9%).

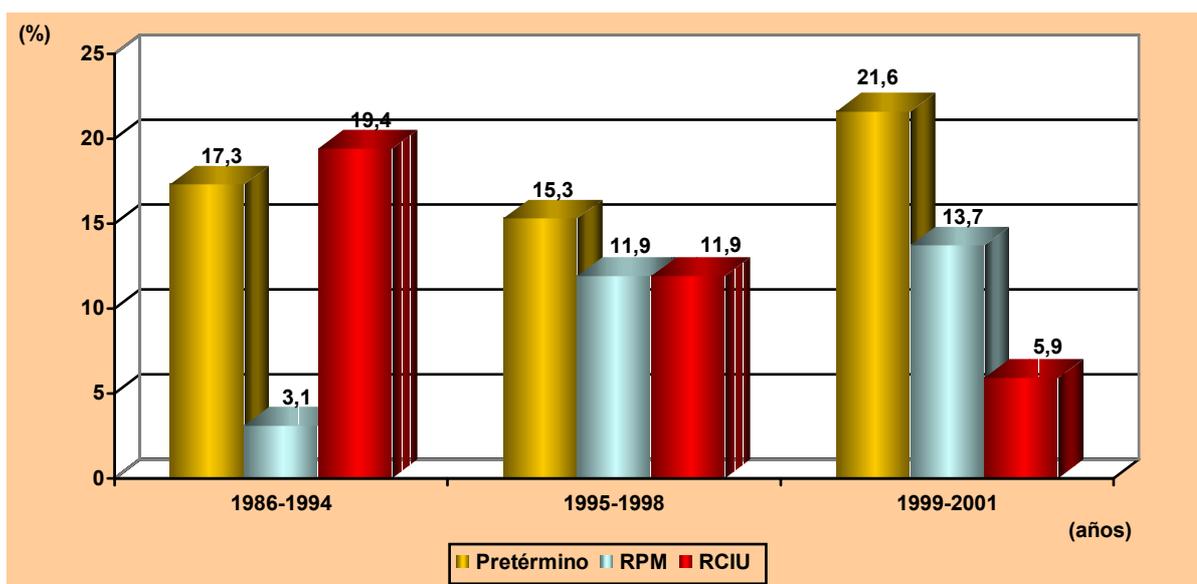


Figura 19. Patología Obstétrica

Pat. Obst.	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
Prematuridad	34 (17,3%)	9 (15,3%)	11 (21,6%)	54 (17,6%)	0,676
RPM*	6 (3,1%)	7 (11,9%)	7 (13,7%)	20 (6,5%)	0,004
RCIU*	38 (19,4%)	7 (11,9%)	3 (5,9%)	48 (15,7%)	0,041

(*)RPM (*ruptura prematura de membranas*)

(*)RCIU (*retraso del crecimiento intrauterino*)

Tabla XXVI. Distribución de la patología obstétrica

4.11.1 Prematuridad

4.11.1.1 Prematuridad y ADVP

En la siguiente tabla analizamos las tasas de prematuridad según la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP).

	No advp	Advp activa	Exadvp	Total	p
A término	76 (91,6%)	44 (84,6%)	132 (77,2%)	252 (82,4%)	0,017
Pretérmino	7 (8,4%)	8 (15,4%)	39 (22,8%)	54 (17,6%)	

Tabla XXVII. Prematuridad y adicción a drogas vía parenteral

En ella, observamos diferencias significativas en la tasa de parto pretérmino entre las pacientes no adictas y las adictas, estas últimas, ya sea antes o durante la gestación. Dentro de las ADVP, encontramos un riesgo mayor de desencadenar parto prematuro entre las pacientes ex adictas, como podemos objetivar en la siguiente tabla:

	Odds Ratio	IC 95%	p
No ADVP	1		
ADVP activa	1,974	0,670-5,814	0,217
Ex ADVP	3,208	1,367-7,524	0,007

Tabla XXVIII. Análisis bivariado de la tasa de prematuridad según la advp

4.11.1.2 Prematuridad y Nivel de CD₄

Otro de los factores relacionados por la literatura con la tasa de prematuridad ha sido el nivel de CD₄. En nuestro estudio no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a prematuridad y nivel de linfocitos CD₄ positivos cuando los categorizamos según los conocidos intervalos expuestos en la siguiente tabla:

	CD ₄ /mm ³			p
	≥500	499-200	<200	
A término	113 (86,3%)	78 (83%)	18 (72%)	0,206
Pretérmino	18 (13,7%)	17 (16%)	7 (28%)	

Tabla XXIX. Categorías de CD4 y prematuridad

Incluso, cuando estas categorías, hacen referencia al porcentaje de CD₄, establecido por Landesman como límite a partir del cual se producía un aumento de la tasa de parto pretérmino:

	CD4 (%)		p
	≥29	<29	
A término	125 (82,2%)	127 (82,5%)	0,787
Pretérmino	27 (17,8%)	27 (17,5%)	

Tabla XXX. Porcentaje de CD4 y prematuridad

4.11.1.3 Prematuridad y Control gestacional

El control gestacional juega un importante papel en la prevención de la prematuridad. En nuestra población observamos una tasa de prematuridad mayor en la población gestante VIH positiva no controlada (22,7%) que en aquella que acudió en tres o más ocasiones a control (13,8%), siendo la diferencia estadísticamente significativa.

	No control	Control	Total	p
A término	102 (77,3%)	150 (86,2%)	252 (82,4%)	0,042
Pretérmino	30 (22,7%)	24 (13,8%)	54 (17,6%)	

Tabla XXXI. Tasa de prematuridad según el control gestacional

4.11.1.4 Prematuridad y transmisión perinatal

Al analizar, si aquellos niños que nacieron antes del término de la gestación (<37 semanas) habían sido infectados en un mayor porcentaje que los que lo hicieron a término, no observamos diferencias significativas, y prácticamente obtuvimos la misma tasa de transmisión:

Infección neonatal	Semanas de gestación en el parto		Total	p
	≥37 semanas	< 37 semanas		
No	171 (89,1%)	23 (88,4%)	209 (88,9%)	0,896
Sí	21 (10,9%)	5 (11,6%)	26 (11,1)	
Total	192(100%)	43 (100%)	235 (100%)	

Tabla XXXII. Distribución de la tasa de transmisión perinatal y prematuridad

	OR	I.C. 95,0%		p
		Inferior	Superior	
Parto Pretérmino	1,071	0,380	3,021	0,896

Tabla XXXIII. Análisis bivariado de la transmisión vertical y prematuridad

4.11.2 Ruptura prematura de membranas

Durante los tres periodos del estudio, la prevalencia global de ruptura prematura de membranas ha sido del 6,5%, objetivando diferencias significativas entre los tres periodos, a favor de un aumento de la presentación de esta patología durante el periodo 1999-2001

RPM	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
No	190 (96,9%)	52 (88,1%)	44 (86,3%)	286 (93,5%)	0,004
Sí	6 (3,1%)	7 (11,9%)	7 (13,7%)	20 (6,5%)	
Total	196 (100%)	59 (100%)	51 (100%)	306 (100%)	

Tabla XXXIV. Prevalencia de ruptura de membranas (RPM) según la época del estudio

En aquellas pacientes que presentaron RPM no encontramos diferencias significativas en cuanto a transmisión perinatal

Infección neonatal	RPM		Total	p
	No	Sí		
No	194 (89,4%)	15 (83,3%)	209 (88,9%)	0,430
Sí	23 (10,6%)	3 (16,7%)	26 (11,1)	
Total	217(100%)	18 (100%)	235 (100%)	

Tabla XXXV. Distribución de la transmisión perinatal según la presencia de RPM

I.C. 95,0%				
	OR	Inferior	Superior	p
RPM	1,687	0,454	6,270	0,435

Tabla XXXVI. Análisis bivariado de la transmisión vertical y la RPM

4.11.3 Retraso del Crecimiento Intrauterino (RCIU)/ Bajo Peso al nacer

El Retraso del crecimiento intrauterino también ha sido una patología prevalente en nuestro estudio, estando influida por varios factores, entre ellos la adicción a drogas por vía parenteral y el control prenatal

ADVP					
RCIU	No advp	advp activa	Ex-advp	Total	p
No	79 (95,2%)	41 (78,8%)	138 (80,7%)	258 (84,3%)	0,006
Sí	4 (4,8%)	11 (21,2%)	33 (19,3%)	48 (15,7%)	
Total	83 (100%)	52 (100%)	171 (100%)	306 (100%)	

Tabla XXXVII. Distribución del retraso del crecimiento intrauterino según advp

		Control gestacional		Total	p
RCIU	No	Sí			
No	104 (78,8%)	154 (88,5%)	258 (84,3%)	0,021	
Sí	28 (21,2%)	20 (11,5%)	48 (15,7%)		
Total	132 (100%)	174 (100%)	306 (100%)		

Tabla XXXVIII. Distribución del retraso del crecimiento intrauterino según control gestacional

En el análisis multivariado de RCIU, ajustado para la adicción a drogas por vía parenteral y el control prenatal, observamos como el hecho de pertenecer al grupo de advp es un factor de riesgo para que el neonato presente RCIU, tanto en las pacientes con adicción activa durante el embarazo (OR: 5,280 IC al 95% de 1,576-17,688) como en las exadictas (OR: 4,134 ; IC al 95% de 1,399-12,211), en cambio, aquellas pacientes que acudieron con asiduidad a los controles prenatales tuvieron una menor incidencia de RCIU, aunque no alcanzó significación estadística ($p=0.059$) el valor de OR fue de 0.535 con un IC al 95% de 0,280-1,023.

		Odds Ratio	IC al 95%	p
Control Gestacional	No	1		0,059
	Sí	0,535	0,280-1,023	
ADVP	No	1		0,007
	Activa	5,280	1,576-17,688	
	Exadvp	4,134	1,399-12,211	

Tabla XXXIX. Análisis multivariado de los factores de riesgo de RCIU, ajustado para advp y control prenatal

Al igual como ocurrió en las variables anteriormente analizadas, tampoco observamos diferencias en la tasa de transmisión perinatal según el peso del neonato en el momento del nacimiento

		Peso al nacimiento		Total	p
Infección neonatal	<2500 gr.	≥2500 gr			
No	54 (91,5%)	155 (88,1%)	209 (88,9%)	0,464	
Sí	5 (8,5%)	21 (11,9%)	26 (11,1%)		
Total	59(100%)	176 (100%)	235 (100%)		

Tabla XL. Distribución de la tasa de transmisión perinatal y bajo peso al nacer

4.12 Nivel de linfocitos CD4 positivos (tercer trimestre)

De entre las 306 pacientes objeto del estudio, se han obtenido un total de 250 determinaciones de linfocitos CD₄, correspondientes al tercer trimestre. No se han valorado las determinaciones del primer y segundo trimestre debido a la falta de muchas de éstas durante el periodo 1986-1994, secundario al escaso control prenatal durante esta época. Más de la mitad de nuestras pacientes tenían cifras de CD₄ iguales o superiores a 500/mm³.

	Cels/mm ³	Frecuencia	Porcentaje
Categorías CD ₄	≥500	131	52,4
	200-499	94	37,6
	<200	25	10,0
	Total	250	100,0

Tabla XLI. Distribución de los niveles de CD₄ en el total de la población del estudio

		EPOCA			Total	p
	Cels/mm ³	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
Categorías CD ₄	≥500	81 (54,7%)	30 (54,5%)	20 (42,6%)	131 (52,4%)	0,242
	200-499	51 (34,5%)	23 (41,8%)	20 (42,6%)	94 (37,6%)	
	<200	16 (10,8%)	2 (3,6%)	7 (14,9%)	25 (10,0%)	
Total		148 (100%)	55 (100%)	47 (100%)	250 (100%)	

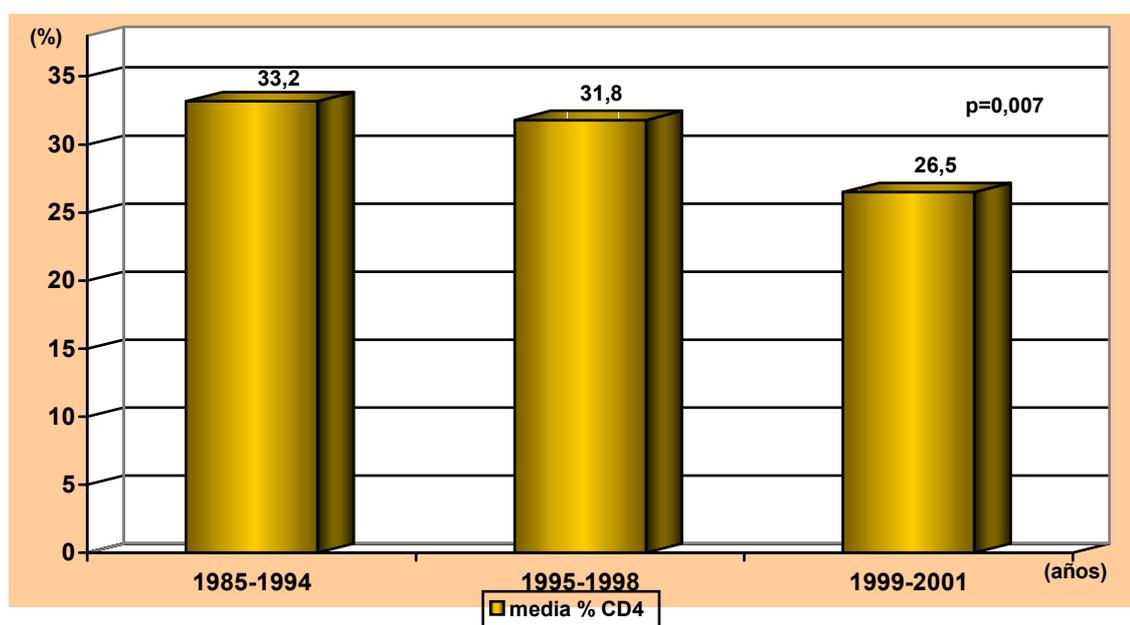
Tabla XLII. Distribución de los niveles de CD₄ (valor absoluto), según periodos

La distribución de las diferentes categorías de CD₄ a lo largo de los tres periodos del estudio no presenta diferencias estadísticamente significativas, aunque se observa cierta tendencia al aumento de pacientes con una mayor inmunodepresión.

Cuando analizamos la variable según el porcentaje de CD₄ con respecto a la cifra total de linfocitos, sí que observamos significación estadística. La distribución del porcentaje de linfocitos CD₄ durante el tercer trimestre, sigue una distribución normal, por lo que tras la aplicación del análisis de la varianza (ANOVA) observamos una disminución significativa del porcentaje de CD₄ en la población perteneciente al periodo 1999-2001 (media de 26,5%, intervalo de confianza 95%, 23,7-29,2) cuando lo comparamos con los demás periodos y sobre todo cuando esta comparación se realiza entre el primer y último periodo ($p=0,007$).

Categoría porcentaje cd4	EPOCA			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
<29%	54 (36,5%)	23 (41,8%)	28 (59,6%)	105 (42,0%)	0,02
≥29%	94 (63,5%)	32 (58,2%)	19 (40,4%)	145 (58,0%)	
Total	148 (100,0%)	55 (100,0%)	47 (100,0%)	250 (100,0%)	

Tabla XLIII. Distribución del porcentaje de CD4, según periodo

Figura 20. Gráfico de la distribución de las medias de linfocitos CD₄

Periodo	N	Media	Desv. típica	I.C. 95%	
				Límite inf.	Límite sup.
1986-1994	148	33,2	14,0	30,9	35,5
1995-1998	55	31,8	10,9	28,9	34,8
1999-2001	47	26,5	9,2	23,7	29,2
Total	250	31,6	12,8	30,0	33,2

ANOVA $p=0,007$ Tabla XLVI. Distribución de las medias del porcentaje de linfocitos CD₄

Para analizar la tasa de transmisión perinatal y su relación con el nivel de CD₄, clasificamos de igual modo a las pacientes según categorías de valor absoluto de CD₄ y porcentaje de éstos.

En este caso no encontramos diferencias entre la transmisión vertical y la cifra de CD₄

Infección neonatal	Categoría de CD ₄ (cels/mm ³)			Total	p
	< 200	200-499	≥ 500		
No	14 (82,4%)	69 (90,8%)	97 (88,2%)	180 (88,7%)	0,594
Sí	3 (17,6%)	7 (9,2%)	13 (11,8%)	23 (11,3)	
Total	17(100%)	76 (100%)	110 (100%)	203 (100%)	

Tabla XLV. Valores absolutos de CD4 y transmisión perinatal

Infección neonatal	Porcentaje CD4		Total	p
	<29%.	≥29%		
No	73 (86,9%)	107(89,9%)	180 (88,7%)	0,505
Sí	11 (13,1%)	12 (10,1%)	23 (11,3%)	
Total	84 (100%)	119 (100%)	203 (100%)	

Tabla XLVI. Porcentaje de CD4 y transmisión perinatal

4.13 Carga viral plasmática (PCR-RNA-VIH-1)

La determinación de la carga viral plasmática del VIH-1 (CV) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se introdujo en nuestro laboratorio de referencia a partir del año 1997, no disponiendo de datos de CV con anterioridad a esta fecha.

Se consiguieron realizar un total de 125 determinaciones, de las cuales 30 se practicaron durante el primer trimestre de la gestación, 39 durante el segundo y 56 en el tercero, habiendo obtenido datos completos, es decir CV de los tres trimestres en sólo 29 pacientes de un total de 306 gestantes (9,5%), por lo que no es posible realizar comparaciones entre los tres periodos del estudio. Del total de determinaciones realizadas, la CV fue indetectable (inferior a 100 copias/ml) durante el primer trimestre, en un 30%, en el segundo trimestre en un 30,8% y durante el tercero, un 41,1%. Así, el total de CV indetectables durante el estudio fue del 35% (44/125)

	CV [n (%)]	CV indetectable [n (%)]	CV detectable [n (%)]
1er trimestre	30 (24%)	9 (30%)	21 (70%)
2º trimestre	39 (31,2%)	12 (30,8%)	27 (69,2%)
3er trimestre	56 (44,8%)	23 (41,1%)	33 (58,9%)
total	125	44 (35,2%)	81 (64,8%)

Tabla XLVII. Cargas virales. Distribución detectables/indetectables

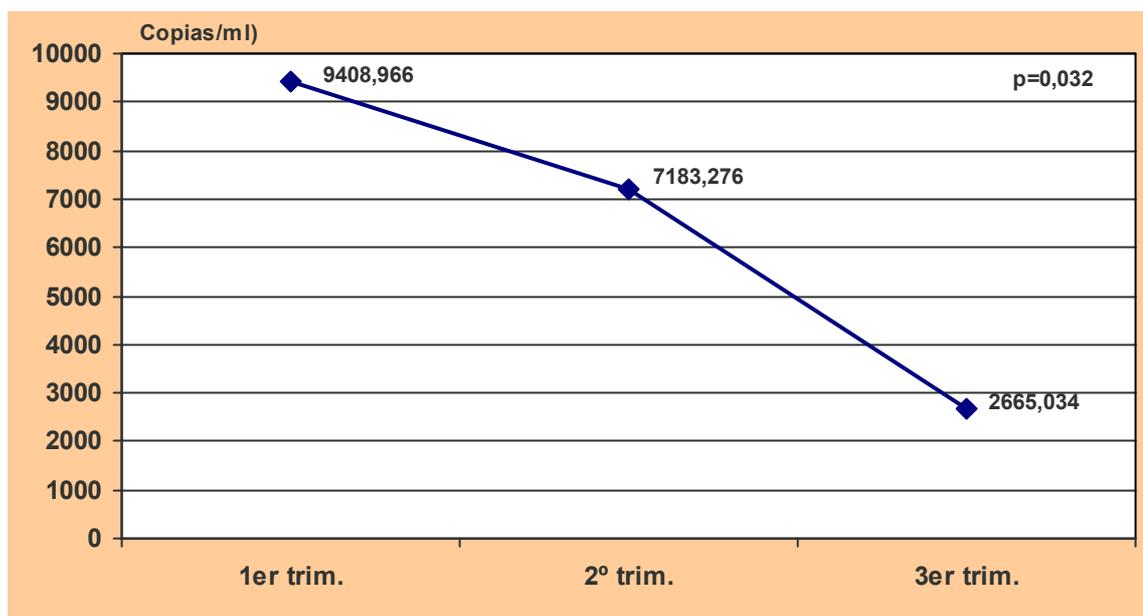


Figura 21. Evolución de la carga viral plasmática

De aquellos casos en los que pudimos obtener los datos completos de carga viral durante los tres trimestres (29/306) se aprecia la evolución de las medias de la carga viral durante estos tres trimestres de la gestación, comprobándose una disminución progresiva y estadísticamente significativa (Friedman, $p=0,032$) desde el primer al tercer trimestre.

4.14 Tratamiento antirretroviral

Del total de nuestras pacientes, un 66,3% (203 pacientes) no recibieron ningún tratamiento antirretroviral durante la gestación ni durante el parto. La mayoría de ellas formaban parte del primer periodo del estudio, durante el cual no se realizaba ningún tratamiento antirretroviral durante la gestación ni durante el parto. El resto de las pacientes (33,7%), pertenecientes al segundo y tercer periodos, fueron tratadas durante la gestación, durante el parto o en ambas situaciones, distribuyéndose de la siguiente forma:

Tipo de terapia	(N)	(%)
Monoterapia	64	62,1
Biterapia	4	3,9
Triple terapia	35	34
Total tratamientos	103	100

Tabla XLVIII. Distribución del tratamiento antirretroviral

De los fármacos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa, el más utilizado ha sido la zidovudina (ZDV), en un total de 96 casos (87,3%) desde su introducción en nuestra institución en el año 1995, utilizándose durante la gestación o durante el parto o en ambos. Durante el periodo 1995-1998 su utilización alcanzó el 89,8% del total de pacientes atendidas en nuestro centro, y en el siguiente periodo el 84,3%. Los otros fármacos pertenecientes a este grupo, utilizados en nuestras pacientes, fueron la lamivudina (3TC) en 37 pacientes (33,6%), la didanosina (DDI) en 9 pacientes (8,2%) y la stavudina (d4T) en 13 pacientes (11,8%).

A partir del año 1998 se introdujeron nuevos fármacos en el tratamiento antirretroviral de la gestante infectada por el VIH: los inhibidores de las proteasas. Entre ellos, el indinavir se

utilizó en 6 pacientes (5,5%), el saquinavir en una paciente (0,9%) y el más utilizado fue el nelfinavir en 23 casos (20,9%), siempre, todos ellos, en asociación con inhibidores nucleótidos.

De la familia de los inhibidores no nucleótidos, sólo la nevirapina se ha utilizado en pacientes gestantes infectadas por el VIH. En nuestra población se llegó a utilizar en 12 pacientes (10,9%).

Fármaco	(n)	(%)
Zidovudina	96	87,3
Lamivudina	37	33,6
Didanosina	9	8,2
Stavudina	13	11,8
Indinavir	6	5,5
Saquinavir	1	0,9
Nelfinavir	23	20,9
Nevirapina	12	10,9

Tabla XLIX. Porcentaje de utilización de antirretrovirales

Para el análisis estadístico del tratamiento antirretroviral hemos clasificado a las pacientes en tres categorías. En primer lugar, aquellas que no han recibido ningún tratamiento antirretroviral durante la gestación o el parto, las que recibieron la pauta descrita en el protocolo ACTG 076 (Connor, 1994) de forma incompleta (sólo durante la gestación, o sólo durante el parto, o de forma incompleta tanto en uno como en otro periodo), las que lo recibieron completamente y por último las que fueron tratadas mediante la combinación de dos, tres o cuatro antirretrovirales. En la próxima tabla se aprecia la utilización del protocolo 076 a lo largo de los años del estudio hasta la actualidad.

Año	Pacientes (n)	ACTG 076 [n (%)]
1995	19	12 (63,2%)
1996	11	7 (66,7%)
1997	18	12 (66,7%)
1998	12	5 (41,6%)
1999	12	11 (91,7%)
2000	20	17 (70,8%)
2001	14	12 (85,7%)

Tabla L. Distribución del uso del protocolo 076 desde 1995 al 2001

No se produjeron efectos secundarios importantes en ninguna de las pacientes tratadas, que obligara a la supresión o sustitución del fármaco responsable, ni se produjeron malformaciones fetales atribuibles al uso de estos fármacos durante la gestación.

Seguidamente se esquematizan los resultados de los distintos tipos de tratamiento, según la categoría del tratamiento y el periodo del estudio

Tipo de tratamiento	Periodo			Total
	1986-1994	1995-1998	1999-2001	
Ningún tratamiento	196 (100%)	3 (5,1%)	4 (7,8%)	203 (66,3%)
076 incompleto		21 (35,6%)	6 (11,8%)	27 (8,8%)
076 completo		35 (46,1%)	41 (59,9%)*	76 (24,8%)
Combinación de ARV			41 (76,5%)*	

χ^2 $p < 0,0001$

(*)Todas las pacientes que siguieron la pauta completa del 076 en el tercer periodo, utilizaron algún tipo de combinación de fármacos antirretrovirales.

Tabla. LI. Distribución según tipo de tratamiento

La adherencia al tratamiento durante la gestación se ha visto influenciada por la adicción a drogas por vía parenteral. En la siguiente tabla se observa como las pacientes con una peor adherencia fueron las adictas ($p: 0,002$) (se han excluido las pacientes pertenecientes al primer periodo del estudio)

Tratamiento	ADVP			Total	p
	no advp	advp activa	Ex-advp		
No		3 (30%)	4 (7,8%)	7 (6,4%)	0,002
Sí	49 (100%)	7 (70%)	47 (92,2%)	103 (93,6%)	
Total	49 (100%)	10 (100%)	51 (100%)	110 (100%)	

Tabla LII. Tratamiento antirretroviral y advp (adherencia al tratamiento)

De las pacientes tratadas, en un 84% consiguieron finalizar la gestación a término, siendo la tasa de prematuridad del 15,5%, mientras que en aquellas que no realizaron tratamiento ARV sólo llegaron a término el 42,9%

Gestación	Tratamiento		Total
	No	Sí	
a término	3 (42,9%)	87 (84,5%)	90 (81,8%)
pretérmino	4 (57,1%)	16 (15,5%)	20 (18,2%)
Total	7 (100%)	103 (100%)	110 (100%)

Tabla LIII. Distribución del momento de finalización de la gestación según tratamiento

Existe una asociación entre prematuridad y uso de determinados antirretrovirales, como son los inhibidores de las proteasas (Lorenzi P, 1998; Thorne, 2000). No hemos encontrado asociación entre prematuridad y tipo de tratamiento utilizado, sobre todo en referencia al uso de inhibidores de las proteasas

Gestación	Inhibidores de Proteasas		Total
	No	Sí	
a término	65 (84,4%)	22 (84,6%)	87 (84,5%)
pretérmino	12 (15,6%)	4(15,4%)	16 (15,5%)
Total	77 (100%)	26 (100%)	103 (100%)

Tabla LIV. Duración de la gestación y uso de inhibidores de las proteasas

El Retraso del Crecimiento Intrauterino apareció en el 28,6% de las pacientes no tratadas, mientras que sólo lo hizo en el 17,3% de las tratadas, sin que la diferencia fuera significativa ($p: 0,461$)

		Tratamiento		Total	p
RCIU	No	Sí			
No	5 (71,4%)	85 (82,5%)	90 (81,8%)	0,461	
Sí	2 (28,6%)	18 (17,5%)	20 (18,2%)		
Total	7 (100%)	103 (100%)	110 (100%)		

Tabla LV. Distribución de la aparición de RCIU según tratamiento

La carga viral plasmática, como cabía esperar, también sufrió variaciones con respecto a la presencia o no de tratamiento ARV. En la tabla siguiente observamos como el 87,3% de las pacientes que seguían dicho tratamiento obtenían cargas virales inferiores a tres logaritmos durante el tercer trimestre

		Tratamiento		Total
log CV plasmática	No	Sí		
≤ 3		48 (87,3%)	48 (85,7%)	
> 3	1 (100%)	7 (12,7%)	8 (14,3%)	
Total	1 (100%)	55 (100%)	56 (100)%	

Tabla LVI. Distribución del logaritmo de la CV plasmática según tratamiento

4.14.1 Tratamiento antirretroviral y transmisión vertical

Para analizar la existencia de relación entre la tasa de transmisión perinatal y el tratamiento antirretroviral, hemos valorado, en primer lugar, la presencia o ausencia de cualquier tipo de tratamiento. Así, al comparar aquellas pacientes que no siguieron ningún tipo de tratamiento, con las que lo hicieron en alguna de sus formas (monoterapia, biterapia, tratamiento intraparto, etc.), no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la transmisión, siendo la tasa de transmisión en el grupo de tratamiento del 8%, mientras que en el grupo de pacientes no tratadas es del 12,9%.

Infección neonatal	Tratamiento		Total	p
	No	Sí		
No	121 (87,1%)	88 (91,7%)	209 (88,9%)	0,267
Sí	18 (12,9%)	8 (8,3%)	26 (11,1%)	
Total	139 (100%)	96 (100%)	235 (100%)	

Tabla LVII. Transmisión perinatal y tratamiento antirretroviral

En segundo lugar, valoramos la tasa de transmisión vertical según el tipo de tratamiento realizado, sin objetivar, nuevamente, diferencias significativas. La tasa de transmisión más baja se obtuvo en las pacientes que utilizaron tratamiento antirretroviral combinado (7,5%).

Tipos de tratamiento						
Infección neonatal	Sin tto	076 incompleto	076 completo	Combi ARV	Total	p
No	121 (87,1%)	23 (92%)	28 (90,3%)	37 (92,5%)	209 (88,9%)	0,725
Sí	18 (12,9%)	2 (8%)	3 (9,7%)	3 (7,5%)	26 (11,1%)	
Total	139 (100%)	96 (100%)	31 (100%)	40 (100%)	235 (100%)	

Tabla LVIII. Tasa de transmisión vertical según el tipo de tratamiento

4.15 Malformaciones Congénitas

Del total de las gestantes analizadas, no obtuvimos datos de las pertenecientes al primer periodo del estudio (1986-1994), debido al carácter retrospectivo de esta población. En los otros dos periodos hemos observado un total de 4 malformaciones congénitas y una muerte fetal anteparto de causa desconocida. Estas malformaciones han sido las siguientes:

- Caso 1: Coartación aórtica
- Caso 2: Comunicación interventricular
- Caso 3: Talipes
- Caso 4: Arteria Umbilical única

Seguidamente exponemos las principales características maternas de los casos donde se objetivaron estas malformaciones, incluyendo el caso de la muerte intraútero anteparto.

Caso	Edad	Evol. enf	Estadio	Control	ADVP	Pat. Obst	CD4(%)	CV	Tto	T.P.
1	31	4 a.	A2	Sí	Ex	No	19,6	n.r	ZDV	No
2	33	5 a.	A2	Sí	activa	No	28,9	n.r	ZDV	No
3	23	4 a.	B1	Sí	No	No	32,1	n.r	ZDV	No
4	33	5 a.	A2	No	Ex	No	n.d.	n.r	No	No
5*	33	11 a.	A2	Sí	Ex	No	30,3	Indetec.	HAART	-

Tabla LIX. Resumen de las características maternas de los casos de malformaciones congénitas.

(*) muerte súbita anteparto a término.

Abreviaturas utilizadas: (Evol.Enf: Evolución de la enfermedad) (Pat.Obst: Patología obstétrica) (CV: carga viral) (Tto: tratamiento) (TP: Transmisión perinatal) (a.: años) (n.r.: no relacionada) (n.d.: no detectable) (HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy)

4.16 Tiempo de amniorrexis

Del total de las pacientes del estudio pudimos contabilizar el tiempo de amniorrexis en 277 casos (90,5%). Durante el estudio se ha producido un descenso del tiempo de amniorrexis de forma estadísticamente significativa. Un 84% (43/51) de las pacientes del último periodo tuvieron un tiempo de amniorrexis inferior o igual a las cuatro horas, mientras que en el primero (1986-1994) el porcentaje de pacientes con tiempo igual o inferior a cuatro horas fue del 64,9% (109/168).

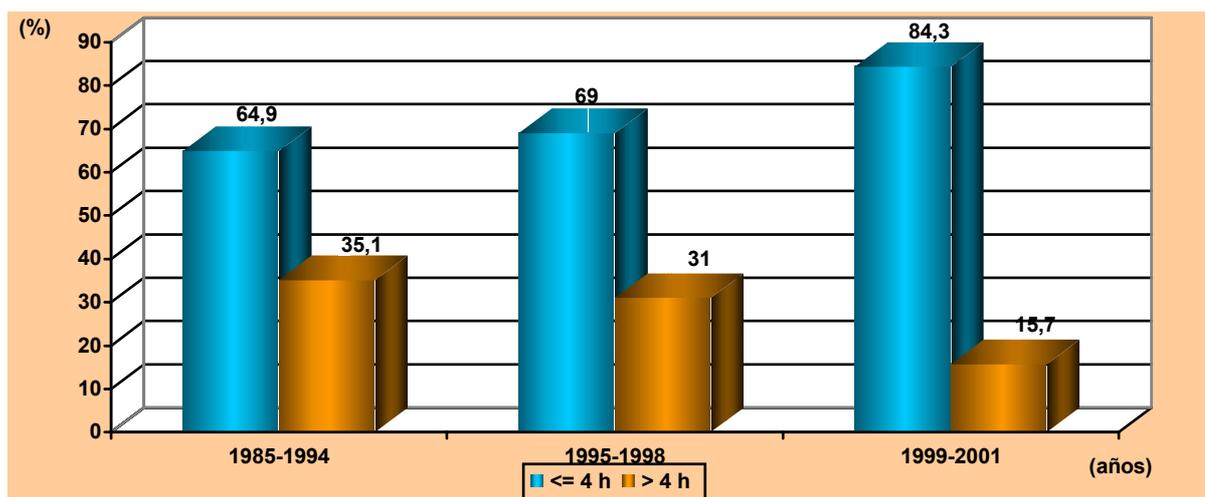


Figura 22. Gráfico de la distribución de las gestantes según el tiempo de amniorrexis

Amniorrexis	Periodo			Total
	1986-1994	1995-1998	1999-2001	
≤ 4 horas	109 (64,9%)	40 (69,0%)	43 (84,3%)	192 (69,3%)
> 4 horas	59 (35,1%)	18 (31,0%)	8 (15,7%)	85 (30,7%)
Total	168 (100%)	58 (100%)	51 (100%)	277 (100%)

$$X^2 \text{ } p=0,031$$

Tabla LX. Distribución de las gestantes según el tiempo de amniorrexis

No apreciamos relación significativa, entre tiempo de amniorrexis y transmisión perinatal, aunque la tasa de transmisión en el grupo de menos de 4 horas fue del 8,9%, respecto al 11,8% del grupo de pacientes con tiempo de amniorrexis superior.

Infección neonatal	Tiempo de Amniorrexis		Total	p
	0-4 horas	> 4 horas		
No	133 (91,1%)	60 (88,2%)	193 (90,2%)	0,267
Sí	13 (8,9%)	8 (11,8%)	21 (9,8%)	
Total	146 (100%)	68 (100%)	214 (100)%	

Tabla LXI. Transmisión perinatal y tiempo de amniorrexis

4.17 Tipo o vía de parto

Durante estos tres periodos hemos asistido a un cambio radical en cuanto al modo de finalización de la gestación en la paciente infectada por el VIH. Observamos una disminución significativa de los partos por vía vaginal y de las cesáreas intraparto o de recurso, frente a un aumento de las cesáreas electivas o programadas antes del inicio del parto espontáneo. Así, la tasa de cesáreas electivas con esta indicación durante el primer periodo fue del 0%, mientras que en el último fue del 39,2% (20/51).

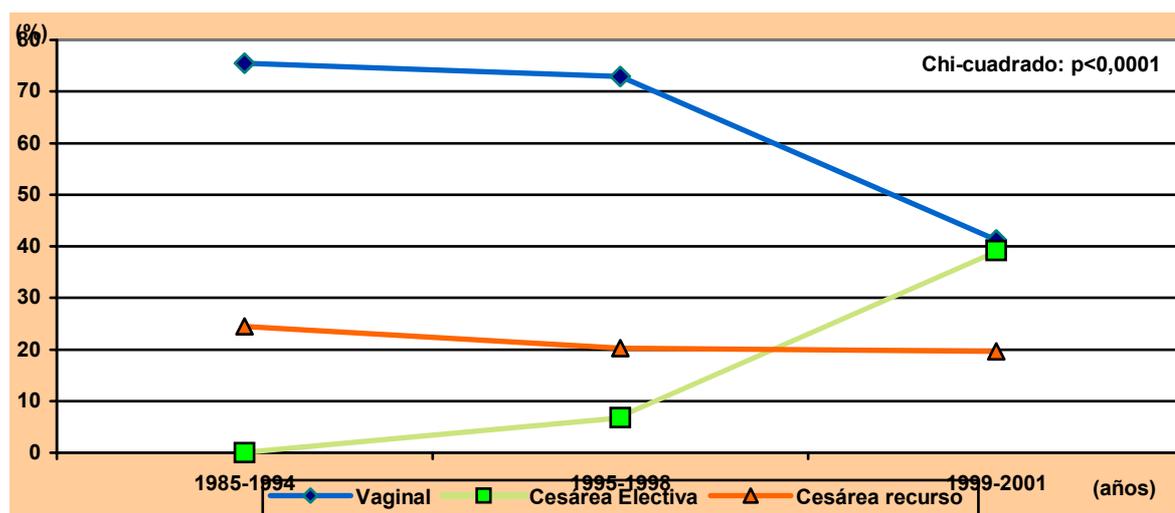


Figura 23. Evolución del tipo de parto en las pacientes VIH positivas

Tipo parto	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
Vaginal	148 (75,5%)	43 (72,9%)	21 (41,2%)	212 (69,3%)	<0,0001
Cesárea electiva	0 (0%)	4 (6,8%)	20 (39,2%)	24 (7,8%)	
Cesárea de recurso	48 (24,5%)	12 (20,3%)	10 (19,6%)	70 (22,9%)	
Total	196 (100%)	59 (100%)	51 (100%)	306 (100%)	

Tabla. LXII. Distribución según la vía de parto

A lo largo de los años se ha ido cuestionando el papel de la cesárea electiva en la reducción de la transmisión vertical. En nuestro estudio no observamos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que finalizaron su gestación mediante parto vaginal o cesárea urgente (11,8%) y entre las que lo hicieron a través de cesárea electiva (4,2%).

Infección neonatal	Vía de Parto		Total	p
	Vaginal/Cesárea urgente	Cesárea electiva		
No	186 (88,2%)	23 (95,8%)	209 (88,9%)	0,256
Sí	25 (11,8%)	1 (4,2%)	26 (11,1%)	
Total	211 (100%)	24 (100%)	235 (100)%	

Tabla LXIII. Tasa de transmisión vertical y vía de parto

4.18 Distribución del peso de los recién nacidos

La media global del peso de todos los neonatos de nuestra población fue de 2858,63 gramos, con una mediana de 2860 gramos, desviación estándar de 555,3 y un rango de 1480 a 4540 gramos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los pesos de los recién nacidos entre los tres periodos estudiados, siendo similar en los tres ($p=0,335$).

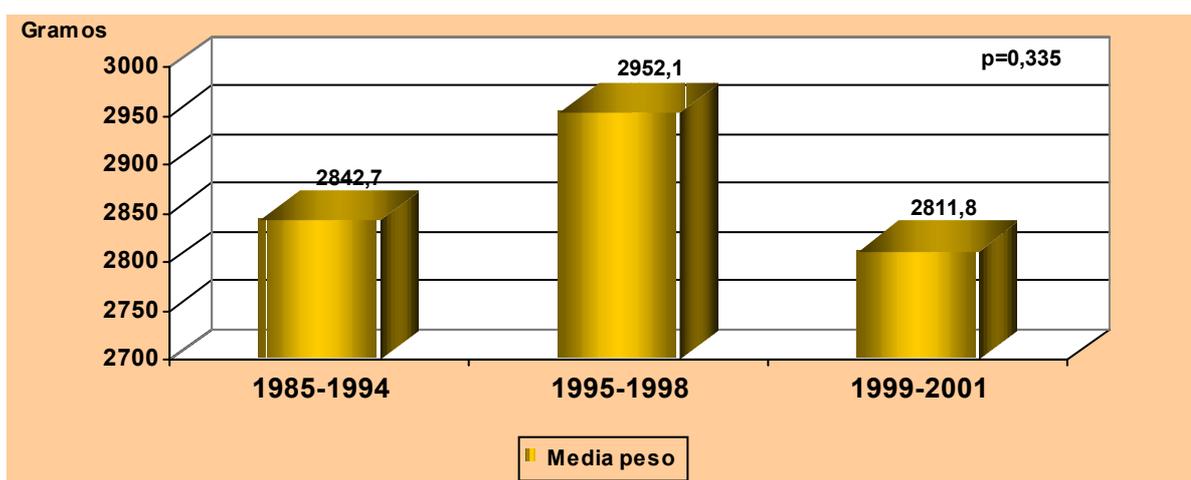


Figura 24. Gráfico de distribución de los pesos de los recién nacidos,

Periodo	N	Media	D. típica	I.C. 95%	
				Límite inf.	Límite sup.
1986-1994	196	2842,7	572,4	2762,1	2923,3
1995-1998	59	2952,1	491,4	2824,1	3080,2
1999-2001	51	2811,8	556,9	2655,1	2968,4
Total	306	2858,6	555,4	2796,2	2921,1

ANOVA $p=0,335$

Tabla LXIV. Distribución de los pesos de los recién nacidos,

Al distribuir a las pacientes según dos categorías de peso del RN (<2500 y \geq 2500 gramos), observamos una ligera, pero significativa, reducción en el número de recién nacidos de bajo peso, durante el periodo 1995-1998, sin que existan diferencias entre el primer y tercer periodos.

Peso RN (gramos)	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
< 2500	54 (27,6%)	7 (11,9%)	13 (25,5%)	74 (24,2%)	0,046
\geq 2500	142 (72,4%)	52 (88,1%)	38 (74,5%)	232 (75,8%)	
Total	196 (100%)	59 (100%)	51 (100%)	306 (100%)	

Tabla LXV. Distribución del peso de los recién nacidos, por categorías y según periodos

Así mismo, encontramos relación significativa entre el recuento de CD4 y la aparición de bajo peso al nacer:

Peso RN (gramos)	Categorías de CD ₄ /mm ³			Total	p
	<200	200-499	\geq 500		
<2500	10 (40%)	24 (25%)	24 (18,3%)	58 (23,2%)	0,05
\geq 2500	15 (60%)	70 (74,5%)	107 (81,7%)	192 (76,8%)	
Total	25 (100%)	94 (100%)	131 (100%)	250 (100%)	

Tabla LXVI. Distribución del peso al nacer, según niveles de CD₄ maternos

Tras analizar estos resultados mediante regresión logística bivariada, se objetiva una mayor posibilidad de presentar un peso al nacer igual o superior a 2500 gramos, en aquellos recién nacidos de madres con valores de CD_4 iguales o superiores a $500/mm^3$.

Categoría CD_4	OR	I.C. 95%		p
		Inf	Sup	
<200	1			0,056
200-499	1,944	0,771	4,902	0,159
≥ 500	2,972	1,191	7,416	0,020

Tabla LXVII. Análisis bivariado del peso fetal ajustado según categoría de nivel de CD_4

En la siguiente tabla de contingencia podemos observar la distribución de los recién nacidos infectados, según las dos categorías de peso (inferior o superior/igual a 2500 gramos), no existiendo diferencias estadísticamente significativas al respecto.

Peso RN (gramos)	Infección neonatal		Total	p
	no infectado	infectado		
< 2500	54 (25,8%)	5 (19,2%)	59 (25,1%)	0,464
≥ 2500	155 (74,2%)	21 (80,8%)	176 (74,9%)	
Total	209 (100%)	26 (100%)	235 (100%)	

Tabla LXVIII. Transmisión perinatal y peso fetal al nacer

4.19 Equilibrio ácido-base de vasos umbilicales

Del total de los 306 partos se obtuvieron 251 muestras de sangre arterial de cordón umbilical y 255 de venosa, para la realización del equilibrio ácido-base posparto. No se constataron diferencias significativas entre los tres grupos, en cuanto a la posible aparición de un mayor número de pH patológicos en alguno de ellos, que pudiera conllevar un aumento del riesgo de pérdida del bienestar fetal durante el parto.

pH Arteria U	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
Normal	146 (88,0%)	38 (88,4%)	38 (90,5%)	222 (88,4%)	0,901
Patológico	20 (12,0%)	5 (11,6%)	4 (9,5%)	29 (11,6%)	
	166 (100%)	43 (100%)	42 (100%)	251 (100%)	

Tabla LXIX. Distribución del resultado de los pH de arteria umbilical

pH Vena U	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
Normal	153 (91,1%)	38 (88,4%)	40 (90,9%)	231 (90,6%)	0,861
Patológico	15 (8,9%)	5 (11,6%)	4 (9,1%)	24 (9,4%)	
	168 (100%)	43 (100%)	44 (100%)	255 (100%)	

χ^2 $p=0,861$

Tabla LXX. Distribución del resultado de los pH de vena umbilical

4.20 Seguimiento pediátrico

Para el estudio de esta variable hemos considerado un seguimiento correcto aquel que ha permitido determinar, con seguridad, el diagnóstico de infección pediátrica por el virus de la inmunodeficiencia humana o de seronegatividad.

Antes de la aparición de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), debíamos considerar un seguimiento correcto aquel que se realizaba, mediante ELISA y W-B, más allá de los 18 meses de vida, pues era el tiempo que debía transcurrir hasta la total depuración de los anticuerpos maternos, por parte del niño. Tras la introducción de la PCR la detección del RNA viral se realiza en todos los recién nacidos de madre seropositiva para el VIH, de forma sistemática, durante las primeras 24 horas, a las dos y a las seis semanas postparto, por lo que el seguimiento se consideró correcto si se conseguían estas tres determinaciones.

Del total de niños nacidos durante estos tres periodos (309 niños/306 madres), se consiguió realizar seguimiento pediátrico correcto en el 77% de los casos (238 niños)

A lo largo del estudio se observa una diferencia muy significativa ($p < 0,0001$) en cuanto al aumento del seguimiento de estos niños. Así, durante el primer periodo sólo realizaron un seguimiento correcto el 67,9% de los recién nacidos, mientras que esta cifra ascendió al 88,1% en el segundo periodo y al 98,1% en el último periodo del estudio.

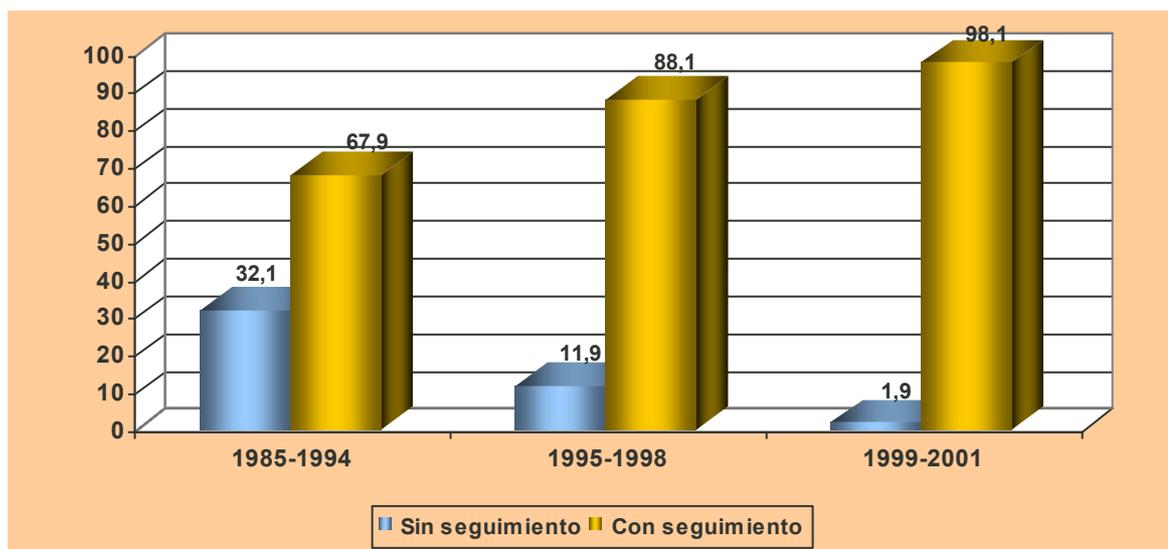


Figura 25. Gráfico de distribución del seguimiento pediátrico

	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
Seguimiento	133 (67,9%)	52 (88,1%)	53 (98,1%)	238 (77,0%)	<0,0001

(*) 309 recién nacidos (una gestación gemelar y una de trillizos) Excluimos un RN muerto anteparto

Tabla LXXI. Distribución del seguimiento pediátrico

4.21 Infección Neonatal

Debido al escaso número de pacientes, para poder analizar esta circunstancia, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de niños infectados entre uno y otro periodo, pero, no cabe duda, que hemos asistido a una franca disminución de la infección pediátrica debida a transmisión vertical, pasando de un 12,8% a un 6% en el último periodo.

Infección NN	Periodo			Total	p
	1986-1994	1995-1998	1999-2001		
No infectados	116 (87,2%)	46 (88,5%)	47 (94%)	209 (88,9%)	0,424
Infectados	17 (12,8%)	6 (11,5%)	3 (6%)	26 (11,1%)	
Total	133 (100%)	52 (100%)	50 (100%)	235 (100%)	

Se han excluido 3 recién nacidos procedentes de una gestación triple y un gemelar

Tabla LXXII. Distribución de la transmisión vertical

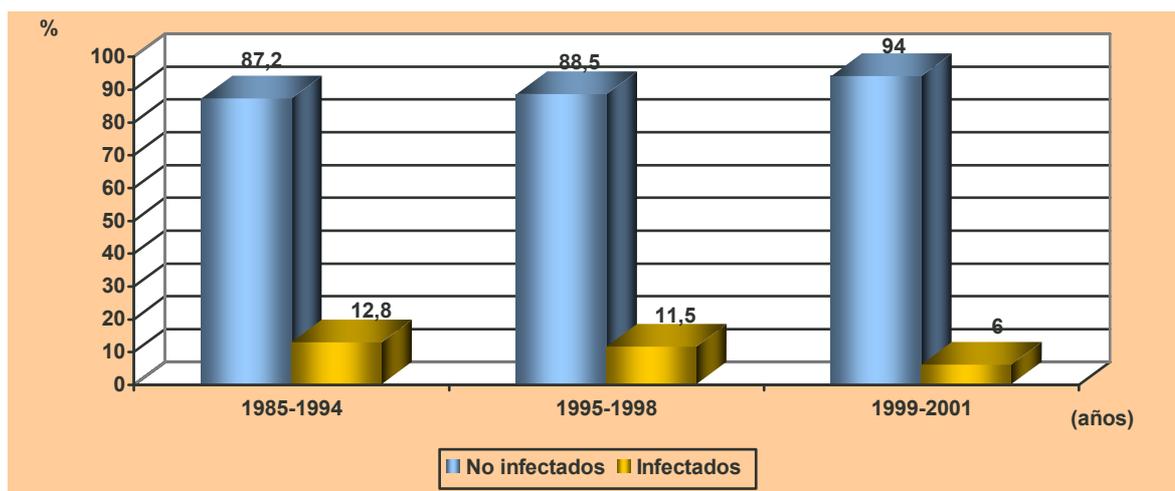


Figura 26. Gráfico de la transmisión vertical durante los tres periodos

4.22 Factores de riesgo de transmisión vertical

En este apartado resumiremos los distintos factores que participan en la transmisión perinatal. Hemos realizado el análisis bivariado de aquellas variables categóricas que han sido relacionadas en la literatura mundial, de una forma u otra, con la transmisión vertical. Las variables analizadas se resumen en la tabla siguiente:

Variable	Odds Ratio crudo	I.C. 95%	p
Evolución seropositividad			
0 años	1		
1-3 años	0,875	0,343-2,235	0,780
≥ 4 años	0,7	0,245-2,001	0,506
ADVP			
No advp	1		
Advp activa	0,642	0,190-2,172	0,642
Ex advp	0,522	0,214-1,273	0,522
Categoría SIDA	1,470	0,466-4,644	0,511
Control gestacional correcto	0,812	0,355-1,856	0,621
Coinfección VHC	0,563	0,205-1,546	0,265
CD4 < 29%	1,344	0,563-3,209	0,506
Tratamiento			
076 incompleto	0,585	0,127-2,693	0,585
076 completo	0,720	0,198-2,615	0,720
Combinación ARV	0,545	0,152-1,954	0,545
Cesárea electiva	0,325	0,042-2,502	0,325
Tiempo amniorrexis ≤ 4h	0,733	0,289-1,862	0,514
Prematuridad	1,071	0,380-3,021	0,896

Tabla LXXIII: análisis bivariado de las variables implicadas en la transmisión vertical

Como podemos observar no se obtiene significación estadística en ninguna de las variables analizadas, ni en el caso de aquellos factores de transmisión vertical reconocidos en la actualidad, como pueden ser el valor de CD4 por debajo del 29%, el parto vaginal/cesárea urgente, o como puede ser el hecho de realizar o no un tratamiento antirretroviral durante la gestación o el parto. No obstante, el valor de las Odds Ratios de estas variables refleja, en algunos casos, como en el tiempo de evolución de la seropositividad superior o igual a cuatro años, el abandono de la drogadicción parenteral, el control gestacional adecuado, la utilización de tratamiento durante la gestación y parto, la cesárea electiva, y el tiempo de amniorrexis inferior o igual a cuatro horas, una tendencia a la protección; en cambio, variables como el hecho de pertenecer a un estadio clínico con categoría SIDA, o niveles de CD4 por debajo del 29%, reflejan lo contrario.

Por ello, y dado que la significación estadística alcanzada no está cercana al valor aceptado en el estudio en ninguna de las variables, no creemos conveniente realizar un análisis multivariado.

4.23 Mortalidad perinatal

La mortalidad global de nuestra serie ha sido del 9,8 por mil, siendo debida, a tres casos, en los que la muerte del feto/recién nacido se produjo por las siguientes causas:

El primer caso se trataba de una paciente de 27 años, exadvp, gestación gemelar, de 34 semanas, controlada, con estadio clínico A1 y en tratamiento con Zidovudina desde las 14 semanas de gestación, que al ingreso presentaba bradicardia grave del segundo gemelo. Se practicó cesárea urgente, obteniéndose el primer gemelo de 1840 gramos, apgar 9-10 y el segundo gemelo de 1640 gramos, en parada cardiorrespiratoria, la cual no fue posible recuperar.

El segundo caso, corresponde a una paciente de 32 años de edad, exadvp, gestante de 38 semanas, no controlada, con estadio clínico A2, que acudió a urgencias en periodo expulsivo, dando a luz, mediante parto eutócico, a un feto muerto de 2580.

El tercer caso se produjo en una paciente de 33 años, exadvp, gestante de 39 semanas, estadio clínico A2, controlada, con carga viral indetectable y en tratamiento antirretroviral combinado, que acudió a urgencias de Obstetricia y Ginecología, de forma similar a la paciente anterior, en periodo expulsivo, detectándose ausencia de latido cardíaco fetal, y finalizándose la gestación mediante forceps de Naegele, obteniéndose feto de 3300 gramos en parada cardiorrespiratoria no recuperable.

4.24 Control gestacional y su relación con distintas variables

La tasa global de control prenatal en nuestro estudio fue del 56,9%. Para valorar cuál o cuáles han sido los factores que han contribuido a un mayor o menor control prenatal por parte de nuestras pacientes, hemos relacionado la variable control de gestación con el resto de variables que pudieran influenciar en mayor o menor medida el hecho de que una paciente acuda con mayor frecuencia al control prenatal.

4.24.1 Control gestacional y adicción a drogas por vía parenteral

A lo largo del estudio, hemos observado que una de las variables que contribuía a un mejor o peor control prenatal era el uso de drogas por vía parenteral, dado que las pacientes toxicómanas tendían a acudir a edades gestacionales más avanzadas, o en un menor número de veces a la consulta obstétrica. Para ello, dividimos a nuestra población en tres categorías, aquellas pacientes no toxicómanas ni usuarias de drogas por vía parenteral, las exadictas, considerando como ex adicta a aquella paciente con un cese del consumo 6 meses antes de la gestación, y las adictas activas durante la gestación. Del total de nuestra población, un 27,1% de las pacientes no eran consumidoras de drogas por vía parenteral, un 17% lo hacían de forma activa durante la gestación y un 55,9% eran exadictas. Las que acudieron en menor medida a la consulta prenatal fueron las exadictas (47,4%), mientras que las adictas durante la gestación lo hicieron en un 67,3% y las no adictas en un 69,9%, siendo las diferencias estadísticamente significativas

Control Gest	ADVP			Total	p
	No	Advp activa	Ex advp		
No	25 (30,1%)	17 (32,7%)	90 (52,6%)	132 (43,1%)	< 0,001
Si	58 (69,9%)	35 (67,3%)	81 (47,4%)	174 (56,9%)	
Total	83 (100%)	52 (100%)	171 (100%)	306 (100%)	

Tabla LXXIV. Relación entre el control gestacional y la advp

En el siguiente gráfico se representa de forma esquemática el análisis, mediante regresión logística, de la posibilidad de control prenatal, ajustado para las variables de periodo del estudio (1986-1994, 1995-1998 y 1999-2001) y uso de drogas por vía parenteral.

En ella podemos observar como las pacientes ex adictas han ido empeorando su control prenatal a lo largo de los tres periodos, como las pacientes no adictas mantienen el nivel de control y como las pacientes adictas de forma activa durante la gestación han mejorado su control.

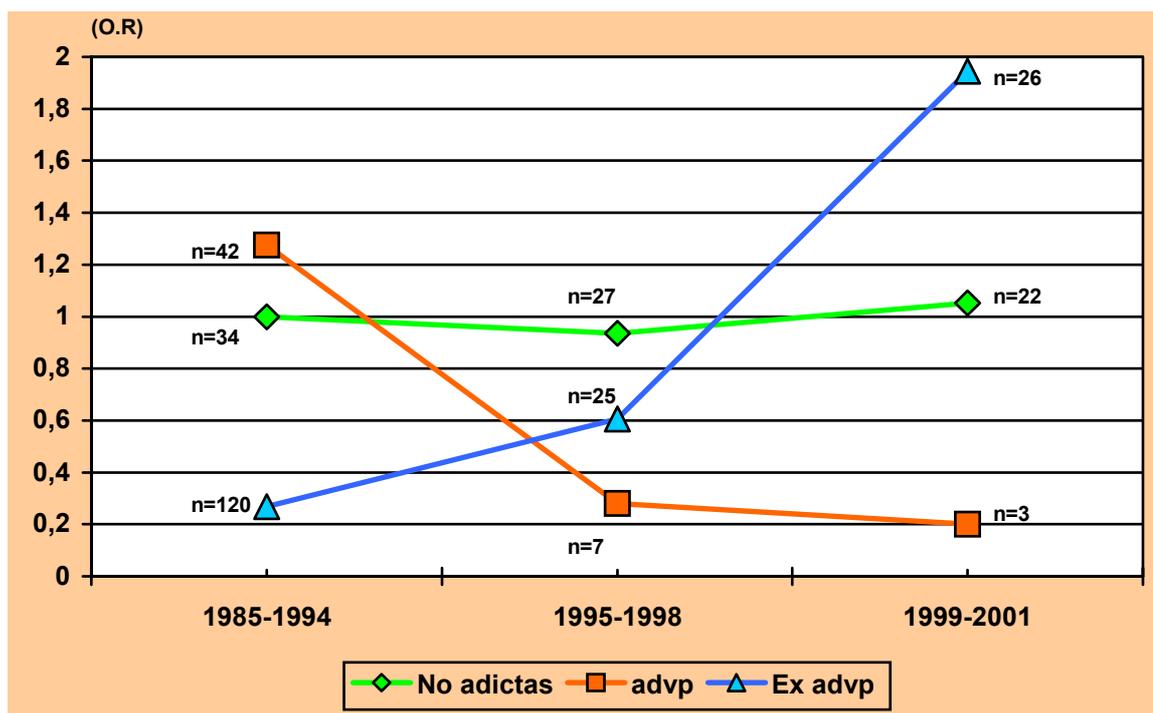


Figura 27. Análisis multivariado del control gestacional ajustado para uso de drogas por vía parenteral y periodo del estudio

	O.R.	I.C. 95%	p
1986-1994 - no advp	1(*)		
1986-1994 - advp activa	1,275	0,461-3,527	0,639
1986-1994 - ex advp	0,268	0,117-0,613	0,002
1995-1998 - no advp	0,935	0,301-2,905	0,907
1995-1998 - advp activa	0,281	0,049-1,619	0,155
1995-1998 - ex advp	0,605	0,183-1,999	0,410
1999-2001 - no advp	1,053	0,313-3,548	0,934
1999-2001 - advp activa	0,201	0,016-2,595	0,219
1999-2001 - ex advp	1,944	0,474-7,974	0,356

Tabla LXXV. Regresión logística del control gestacional ajustado para uso de drogas por vía parenteral y periodo del estudio, usando como variable de referencia(*) las pacientes no adictas a drogas por vía parenteral pertenecientes a la primera época del estudio

4.24.2 Control gestacional y tiempo de evolución de la enfermedad

Al comparar estas dos variables observamos como aquellas pacientes con un mayor tiempo de evolución de la infección por VIH tienden a un mejor control prenatal que aquellas pacientes en las que el diagnóstico de la infección ha sido más reciente. El 68 % de las pacientes con un tiempo de evolución de su seropositividad igual o superior a cuatro años, acudieron de forma correcta al control prenatal, mientras que aquellas con menor tiempo de evolución lo hicieron en menor proporción, un 66,7% las de evolución entre uno y tres años y un 41,5% las que habían sido recientemente diagnosticadas.

Control Gest	Tiempo de evolución de la infección (años)			Total	p
	0	1-3	>=4		
No	72 (58,5%)	36 (33,3%)	24 (32%)	132 (43,1%)	<0,0001
Si	51 (41,5%)	72 (66,7%)	51 (68,0%)	174 (56,9%)	
Total	123 (100%)	108 (100%)	75 (100%)	306 (100%)	

TABLA LXXVI. Distribución del control gestacional según tiempo de evolución de la infección

4.24.3 Control gestacional y contagio por vía sexual

Como cabría esperar, aquellas pacientes en las que el mecanismo de contagio de la infección no hubiera sido el parenteral, deberían acudir en mayor grado a los controles prenatales, pues como hemos visto anteriormente, la adicción a drogas es uno de los factores que altera el control prenatal. En nuestra serie, un total de 105 pacientes adquirieron la infección por vía sexual, lo que representaba un 34,3%, de éstas, el 70,5% acudieron en cuatro o más ocasiones a la consulta obstétrica ($p < 0,001$)

Control Gest	Contagio por vía sexual			p
	Otro contagio	Contagio sexual	Total	
No	101 (50,2%)	31 (29,5%)	132 (43,1%)	< 0,001
Sí	100 (49,8%)	74 (70,5%)	174 (56,9%)	
Total	201 (100%)	105 (100%)	306 (100%)	

Tabla LXXVII. Relación entre el control gestacional y el tipo de contagio

4.24.4 Control gestacional y coinfección por VHB y/o VHC

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre aquellas pacientes coinfectadas por el virus de la hepatitis B o por el de la hepatitis C.

Control gestacional	Hepatitis B		Total	p
	negativo	positivo		
No	75 (37,7%)	10 (27%)	85 (36%)	0,215
Sí	124 (62,3%)	27 (73%)	151 (64%)	
Total	199 (100%)	37 (100%)	236 (100%)	

Tabla LXXVIII. Distribución según positividad HbsAg y control gestacional

Control gestacional	Hepatitis C		Total	p
	negativo	positivo		
No	23 (29,9%)	46 (35,4%)	69 (33,3%)	0,416
Sí	54 (70,1%)	84 (64,6%)	138 (66,7%)	
Total	77 (100%)	120 (100%)	207 (100%)	

Tabla LXXIX. Distribución según positividad VHC y control gestacional

4.24.5 Control gestacional y criterios de SIDA (estadio de la enfermedad)

En nuestra serie un total de 36 pacientes cumplían criterios diagnósticos de SIDA (11,7%), pero no encontramos relación estadísticamente significativa entre el hecho de cumplir estos criterios de SIDA y un mayor o menor control gestacional.

Control gestacional	SIDA		Total	p
	No	Sí		
No	120 (44,4%)	12 (33,3%)	132 (43,1%)	0,206
Si	150 (55,6%)	24 (66,7%)	174 (56,9%)	
Total	270 (100%)	36 (100%)	306 (100%)	

Tabla LXXX. Distribución según estadio clínico y control gestacional

4.24.6 Control gestacional y tratamiento antirretroviral

La variable tratamiento antirretroviral, como podíamos suponer, está estrechamente relacionada con el control médico prenatal, pues difícilmente una paciente no controlada se someterá a ningún tipo de tratamiento antirretroviral durante la gestación. Así, las diferencias obtenidas entre la realización o no de tratamiento, el tipo de tratamiento y el tipo de control prenatal resultaron estadísticamente significativas.

Control gestacional	Tratamiento		p
	No	Sí	
No	106 (52,2%)	26 (25,2%)	0,0001
Si	97 (47,8%)	77 (74,8%)	
Total	203 (100%)	103 (100%)	

Tabla LXXXI Distribución según tratamiento y control gestacional

Control Gestacional	Tipo de tratamiento			p
	076 incompleto	076 completo	combinación ARV*	
No	19 (70,4%)	4 (11,4%)	3 (7,3%)	0,0001
Sí	8 (29,6%)	31 (88,6%)	38 (92,7%)	
Total	27 (100%)	35 (100%)	41 (100%)	

(*)ARV: antirretrovirales

TABLA LXXXII. Distribución según tipo de tratamiento y control prenatal

		OR	IC	P
Tratamiento ARV	No	1		
	Sólo intraparto	0,182	0,052-0,638	0,008
	Monoterapia	6,739	2,725-16,666	0,0001
	Combinada	20,189	4,743-85,934	0,0001

Tabla LXXXIII. Análisis bivariado del control gestacional y tipo de tratamiento

En el análisis bivariado podemos observar como el hecho de utilizar tratamiento antirretroviral favorece el control prenatal, sobre todo si este tratamiento es combinado (OR: 20,189; IC 95%: 4,743-85,934), debido al mayor número de controles necesarios.

4.24.7 Control gestacional y grupos de edad

No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad y el nivel de control prenatal.

Control gestacional	Grupos de edad						Total
	14-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	
No	8 (53,3%)	40 (49,4%)	50 (41,3%)	21 (31,8%)	11 (52,4%)	2 (5,1%)	132 (43,1%)
Sí	7 (46,7%)	41 (50,6%)	71 (58,7%)	45 (68,2%)	10 (47,6%)	-	174 (56,9%)

$\chi^2 p=0,113$

Tabla LXXXIV. Distribución del control gestacional según grupos de edad

4.24.8 Factores de riesgo de mal control gestacional

A modo de resumen del análisis del control gestacional en las pacientes de nuestro estudio, en la tabla siguiente se exponen los factores de riesgo crudo de mal control gestacional, analizados mediante regresión logística. En todos ellos se observan diferencias estadísticamente significativas, Así, por ejemplo, el hecho de pertenecer al último periodo del estudio conllevó un mejor control prenatal (OR: 3,317 con un IC al 95% entre 1,639-6,713). Las pacientes adictas a drogas por vía parenteral mejoraron de forma significativa su control prenatal a lo largo del estudio (OR: 2,578 con un IC al 95% entre 1,477–4,498). Todas las gestantes con un mayor tiempo de evolución de la infección por VIH se controlaron de forma más adecuada que aquellas en las que este tiempo fue menor (OR: 2,999 con un IC al 95% entre 1,641–5,484). Las pacientes que adquirieron la infección a través de una vía no sexual tuvieron un peor control prenatal que aquellas que lo hicieron a través de la vía sexual (OR: 2,411 con un IC al 95% entre 1,459–3,984)

De todo ello, podríamos decir que, por separado, serían factores de riesgo crudo de mal control gestacional, el pertenecer al primer periodo del estudio (1986-1994), el ser exadicta a drogas por vía parenteral, estar diagnosticada recientemente de la seropositividad VIH y haber adquirido esta infección por vía distinta a la vía sexual.

		Odds Ratio	I.C 95%	p
Época	1986-1994	1		
	1995-1998	1,847	1,012 – 3,372	0,046
	1999-2001	3,317	1,639 – 6,713	0,001
ADVP	No adictas	1		
	Adictas	2,578	1,477 – 4,498	0,001
	Exadictas	2,288	1,191 – 4,393	0,013
Evolución	0 años	1		
	1 a 3 años	2,823	1,650 – 4,832	0,0001
	≥ 4 años	2,999	1,641 – 5,484	0,0001
Contagio vía sexual	Otro contagio	1		
	Contagio sexual	2,411	1,459 – 3,984	0,001
Tratamiento ARV	No	1		
	Sí	3,236	1,918-5,460	0.0001

TABLA LXXXV. Factores de riesgo crudo de mal control gestacional. Análisis bivariado.

En la siguiente tabla, al realizar el estudio multivariado de estos factores de riesgo, utilizando como variable dependiente el control gestacional, observamos la desaparición de la significación estadística del contagio por vía sexual en su relación con el control prenatal y se objetiva una interacción significativa entre el periodo del estudio y el uso de drogas por vía parenteral

		Odds Ratio	I.C 95%	p
Época/ADVP	85-94 no adictas	1		
	85-94 adictas	1,751	0,459-6,676	0,412
	85-94 ex adictas	0,367	0,111-1,214	0,1
	95-98 no adictas	0,956	0,306-2,986	0,938
	95-98 adictas	0,314	0,053-1,853	0,201
	95-98 ex adictas	0,672	0,195-2,311	0,528
	99-01 no adictas	1,017	0,300-3,442	0,979
	99-01 adictas	0,276	0,019-4,101	0,350
	99-01 ex adictas	2,376	0,516-10,935	0,267
Tiempo evolución	0 años	1		
	1-3 años	2,416	1,335-4,306	0,003
	>=4 años	1,998	0,923-4,322	0,079
Contagio sexual	No	1		
	Sí	1,422	0,540-3,744	0,476

Tabla LXXXVI. Análisis multivariado del control gestacional, ajustado para advp/época del estudio, tiempo de evolución de seropositividad y contagio sexual.

5 DISCUSIÓN

5.1 Epidemiología

Las características epidemiológicas de nuestra población de gestantes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana han sufrido una serie de cambios a lo largo de los tres periodos de los que consta el estudio. Estos cambios se han sucedido de forma paralela a los producidos en la mayoría de los países cuya población de gestantes VIH presenta rasgos epidemiológicos similares al nuestro, siendo los más destacables: la edad, el tipo de mecanismo de adquisición de la infección, el tiempo o conocimiento de la condición de seropositividad, el estadiaje clínico, entre otros.

Las publicaciones actuales están centradas, en su mayoría, en resaltar aspectos de la biología molecular del virus de la inmunodeficiencia humana, en su relación o interacción con tratamientos antirretrovirales conocidos o en investigación, dedicándose, en menor proporción a estudios de tipo epidemiológico.

A continuación describiremos las características de nuestra muestra, su evolución durante los tres periodos del estudio y la relación de dicha evolución, con lo acaecido en el resto de los países desarrollados.

5.1.1 Prevalencia de Seropositividad

La cifra de prevalencia global de la infección por VIH dentro del total de nuestra población de gestantes ha sido del 2,81%. Esta cifra ha sufrido oscilaciones a lo largo de todo el periodo de estudio, con un pico en el año 1990 (6,8%) y una posterior disminución progresiva, hasta alcanzar el valor mínimo en el año 2001 (1,15%). Al comparar las tasas de prevalencia por periodos de estudio observamos una franca disminución del número de gestantes seropositivas para el VIH atendidas en nuestro hospital, pasando de un 3,99% en el primer periodo a un 1,67% en el periodo 1999-2001. Esta disminución se debe fundamentalmente a la transformación de nuestra población de referencia: por una parte las pacientes provenientes de un centro penitenciario próximo a nuestro hospital con alta prevalencia de infección VIH, son derivadas en la actualidad a otros centros hospitalarios; y por otra hemos visto aumentar la población de clase media y de inmigrantes de países con tasas de infección VIH similares o inferiores a las de nuestro país.

Estos datos contrastan con lo ocurrido globalmente en nuestro país, donde la tendencia es significativamente creciente. Así, la seroprevalencia global en España pasó del 1 por mil en 1996 al 1,54 por mil en 1999, con un 54% de incremento, debido probablemente al aumento en el número de embarazos que llegan a término consecuencia de la extensión de las terapias de alta eficacia y de la efectividad de éstas en la prevención de la transmisión vertical. Según un informe de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA se puede afirmar que la prevalencia de infección por VIH en madres de recién nacidos en España debe estimarse superior al 1,31 por mil en el periodo 1996-99, del 1,32 por mil en el año 2000 y del 1,4 por mil en el 2001. *(Informe de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida y las CC.AA. de Baleares, Canarias, Castilla La*

Mancha, Castilla y León, Galicia, Melilla y Murcia. Estudio anónimo y no relacionado sobre la prevalencia de anticuerpos anti-VIH-1-2 en recién nacidos de 7 Comunidades Autónomas. Años 1996-1999). En la siguiente tabla quedan reflejados los resultados aportados por las diferentes comunidades autónomas.

Seroprevalencia de VIH en madres de recién nacidos de 7 comunidades autónomas(*)			
Año	Nº de pruebas	VIH (+)	Prev/1000
1996	87303	87	1,00
1997	88734	115	1,29
1998	87414	124	1,42
1999	88582	136	1,54
2000	94432	125	1,32
2001	85621	120	1,40

Tabla LXXXVII. (*) Baleares, Canarias, Castilla La Mancha, Castilla-León, Galicia, Murcia y Melilla

La incidencia de casos de SIDA de transmisión vertical en nuestro país ha disminuido un 84% entre 1995 y 2000. No obstante, todavía se han detectado algunos casos, lo que resalta la necesidad de mantener las medidas específicas para prevenir la transmisión madre-hijo. (INS, 2002)

Si comparamos nuestros resultados con los publicados por distintos autores de varias áreas del mundo (tabla LXXXVIII), podríamos decir que nuestra prevalencia es similar a la obtenida por Bunell en Tailandia durante el periodo 1990-97, la cual fue de 1,3-4,6% (Bunnell, 1999), siendo este país, actualmente, una de las zonas del mundo con una mayor expansión de la epidemia.

SEROPREVALENCIA VIH DURANTE LA GESTACIÓN			
Autor	Año/Periodo	Lugar	Prevalencia
Aggarwal	1990-94	India	0,14%
Mhalu	1986	Bukoba (TNZ)	16%
Hoff	1988	Massachussets	0,8-0,09%
Smith	1990	Dundee	0,07%
Anónimo	1991	Londres	0,19%
Gwin	1988	New York	0,58%
Mahomed	1991	Harare (ZBW)	18%
Jirapinyo	1990	Ramathibodi (THAI)	0,24%
Little	1991	Dallas (Texas)	3,30%
Mounanga	1993	Libreville (Gabón)	1,26%
Nnatu	1993	Lagos (Nigeria)	0,80%
Ndumbe	1994	Yaundee (Camerún)	3,50%
dos Santos	1995	Salvador, Bahia (Brasil)	0,10%
Kidan	1994	Debretabor (Etiopia)	10,70%
Berry	1993	Tarrant County (Texas)	0,22%
Broutet	1993	Fortaleza (brasil)	0,25%
Kantanen	1996	Finlandia	0,01%
Mbizvo	1995	Harare (ZBW)	23,6-33,2%
Ratnam	1996	Newfoundland (CAN)	0,09%
Canosa	1991-94	Galicia	0,14%
Canosa	1991-94	Valencia	0,31%
Canosa	1991-94	Sevilla	0,21%
Johnstone	1986-95	Edimburgo (Escocia)	0,4-0,1%
Mbopi Keou	1994-96	Yaundee (Camerún)	4,20%
Vall Mayans	1990-94	Cataluña	0,32%
Amar	1995	Malasia	0,33%
Bunnell	1990-97	Thailandia	1,3-4,6%
Goldberg	1988-97	Dundee	0,3-0,12%
Kwesigabo	1990-96	Kagera (TNZ)	22,4-13,7%
Menegon	1995-97	Padua (Italia)	0,57%
Wilkinson	1992-97	Sudáfrica	4-10%
Payà	1986-2001	Cataluña	2.81%

Tabla LXXXVIII. Seroprevalencia infección VIH durante la gestación

Seguidamente, para el análisis de nuestra muestra, dividiremos las variables, en aquellas sin presunta vinculación con la transmisión perinatal, y las que han sido implicadas, de forma directa, en la literatura, como factores de riesgo de transmisión vertical del VIH.

En la siguiente tabla se resumen dichas variables:

TRANSMISIÓN PERINATAL	
VARIABLES NO RELACIONADAS	VARIABLES RELACIONADAS
Edad	Tiempo de evolución de seropositividad
Mecanismo de contagio VIH-1	Estadio VIH
Patología cérvico-vaginal	Coinfección VHB-VHC-VIH
Peso neonatal	Patología Obstétrica
Equilibrio ácido-base umbilical	Niveles de CD4
Seguimiento pediátrico	Carga viral plasmática
	Tratamiento antirretroviral
	Tiempo de amniorraxis
	Tipo de parto

Tabla LXXXIX. Variables y transmisión perinatal.

5.2 Variables no relacionadas con la transmisión perinatal

5.2.1 Edad

Una de las características epidemiológicas que han cambiado a lo largo de los tres periodos del estudio ha sido la edad. Al igual que sucede en el resto de los países del oeste de Europa y en EEUU, la edad en la que una mujer inicia su maternidad ha aumentado, es decir, se ha producido un incremento en la media de edad de las pacientes infectadas por el VIH que inician su gestación (ECS, 2001). En nuestro estudio la media en el primer periodo fue de 25,8 años (intervalo de confianza -IC- 95% de 25,1-26,4) mientras que en el tercer periodo ascendió a 30,4 años (IC 95% de 29-31,7) resultando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

En la actualidad y una vez conocido el hecho de que la edad no es un factor de riesgo de transmisión vertical (ECS, 1992), la mayoría de autores no hacen referencia a este parámetro epidemiológico, quedando sólo reflejado en las series clásicas de Minkoff (Minkoff, 1987), en las distintas publicaciones realizadas por el Estudio Colaborativo Europeo, durante los años 1988 (ECE, 1988), 1996 (Newell, 1996), 1999 (ECS, 1999) y 2001 (ECS, 2001), en el trabajo realizado por Landesman sobre factores epidemiológicos y obstétricos de riesgo de transmisión vertical del VIH en 1996 en el que la media de edad de su población fue de 27,5 años (Landesman, 1996), en el estudio colaborativo francés, donde Mandelbrot destaca una media de 28 años de edad en el momento del parto (Mandelbrot, 1998); en la serie de Simonds, que en el mismo año publica una media de 29 años (Simonds, 1998); en el colaborativo italiano de 1999, donde la media fue de 26 años (Italian Collaborative Study,

1999) y más recientemente en el 2000, Lallemand publica una media de 24,5 años (Lallemand, 2000) . En la siguiente tabla se exponen estas series.

Autor	Año	Edad media
Minkoff	1987	24,1
Casabona	1987	25,1
ECE	1988	24
Payà	1986-1994	25,8
Payà	1995-1999	27,6
Landesman	1996	27,5
Mandelbrot	1998	28
Simonds	1998	29
ECE	1999	28,5
Colaborativo Italiano	1999	26
Lallemand	2000	24,5
ECE	2001	27
Payà	1999-2001	30,4

Tabla XC. Edad media de diferentes series

Como podemos observar en esta tabla la edad media de nuestras pacientes durante el periodo 1986-1994 (25,8 años) se correspondía con la publicada por Casabona en 1987 (Casabona, 1992); la media en el segundo periodo (27,6 años) con la publicada por Landesman en 1996; en cambio, en el tercer periodo del estudio la media de edad en el momento del parto (30,4 años) ha sido la mayor al compararla con las series más recientes (Lallemand y ECE en los años 2000 y 2001 respectivamente).

5.2.2 Mecanismo de contagio del VIH

En cuanto a los diferentes mecanismos de contagio de la infección por VIH cabe destacar el aumento significativo que se ha producido en el contagio heterosexual a expensas, fundamentalmente de la disminución del contagio por vía parenteral en los adictos a drogas endovenosas.

Si al inicio de la epidemia, el riesgo de adquirir la infección por este virus, quedaba restringido a aquellas personas que pertenecían a uno de los bien definidos grupos de riesgo (homosexuales, usuarios de drogas por vía parenteral, hemofílicos, etc.), en la actualidad, el cambio en el patrón habitual de contagio puede producir una expansión mayor, si cabe, de la epidemia.

Este hecho queda reflejado, entre otras cosas, en un aumento de mujeres infectadas. Así, en EE.UU., la proporción de casos comunicados entre el colectivo de mujeres y chicas adolescentes, se triplicó entre 1985 y 1998 (HIV/AIDS surveillance report, 1998)

En nuestro trabajo, hemos observado un aumento del contagio por vía heterosexual desde un 15,8% en el primer periodo hasta un 43,1% en el periodo 1999-2001. Es decir, casi la mitad de las gestantes seropositivas que dieron a luz en este periodo, habían adquirido la infección a través de la relación heterosexual, la mayoría de ellas a partir de su pareja habitual.

En el Estudio Colaborativo Europeo se muestra también un aumento de las cifras de contagio por vía heterosexual -pasando de un 59% entre los años 1985-87 a un 69% después del año

1997- y una disminución, durante el mismo periodo de tiempo, de la prevalencia del uso de drogas por vía parenteral como mecanismo de contagio -pasando de un 82% a un 33% durante los mismos periodos de tiempo- (ECS, 2001). Resultados parecidos se observan en otros trabajos europeos (WHO-EC, 2000), mientras ciertas series nacionales no señalan este aumento del riesgo de contagio heterosexual, como es el caso de un trabajo publicado en Madrid por Ramos Amador y colaboradores en el que el 80,8% de las pacientes de su serie habían contraído la infección a través del consumo de drogas por vía parenteral (Ramos Amador, 2000).

5.2.3 Patología cérvico-vaginal

En los últimos años, el control prenatal de las gestantes infectadas por el VIH ha dejado de ser una excepción para convertirse en una norma, lo cual ha contribuido, entre otras cosas, a aumentar el número de citologías cérvico-vaginales practicadas a estas pacientes a lo largo del estudio. Así, durante el primer periodo (1986-1994) sólo se obtuvieron datos citológicos de un 29,1% de las pacientes, mientras que en el segundo (1995-1998) y tercer (1999-2001) periodos los datos se consiguieron en un 59,3% y 62,7% respectivamente, siendo la diferencia entre los tres periodos estadísticamente significativa.

La patología cervical ha resultado ser más prevalente en la paciente seropositiva para el VIH que en la seronegativa (Bongain, 1996; Goodman, 1999; Holcomb, 1999; Palefsky, 1999; Zarcone, 1998). Este hecho ha llevado, incluso, a los expertos a considerar a la displasia cervical moderada o severa (SIL –*Squamous intraepithelial lesion*- de alto grado) y el carcinoma in

situ de cérvix, como enfermedades integrantes de la categoría clínica B de la clasificación propuesta por el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (EEUU) en 1992 y vigente en la actualidad (CDC, 1992) y al cáncer invasor de cérvix, como enfermedad definitoria de SIDA (Categoría clínica C).

Sabemos además que la gestación no es un factor de riesgo para la aparición de patología cervical, ni en mujeres seropositivas, ni en seronegativas, como demuestra un estudio realizado en 1997 por Robinson y colaboradores (Robinson, 1997), donde se objetiva que no existen diferencias significativas entre la aparición de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) en las pacientes infectadas por el VIH gestantes y entre las no gestantes. Spinillo había hecho con anterioridad la misma afirmación con la salvedad de las gestantes VIH positivas adictas a drogas por vía parenteral, las cuales tenían un mayor riesgo de desarrollar CIN, aunque la progresión del grado de displasia durante la gestación era bajo (Spinillo, 1996).

Dos son los factores implicados en la mayor incidencia de lesiones cervicales intraepiteliales en las pacientes seropositivas: su estado inmunitario y la presencia de cervicitis.

El nivel de linfocitos CD₄ positivos, es, por un lado, un buen marcador de riesgo de desarrollo de enfermedades oportunistas para la población infectada por el VIH, entre las que podemos considerar las lesiones cervicales intraepiteliales. Por el otro, la presencia de cervicitis determina una mayor carga viral en las secreciones cervicovaginales.

Dos publicaciones ilustran estos datos: la de Stratton y colaboradores que en 1999 comparó dos poblaciones de pacientes seropositivas, gestantes y no gestantes, y observó una alta prevalencia de SIL de bajo grado en ambas, pero con una baja prevalencia de SIL de alto

grado y ningún caso de cáncer cervical, y donde el embarazo no afectó a la frecuencia de anomalías en la citología cérvico-vaginal, y el SIL se asoció con inmunodepresión y con la presencia de cervicitis (Stratton, 1999), y el de Leroy, que en el mismo año publicó un trabajo de similares características realizado en Kigali (Rwanda) pero comparando pacientes gestantes seropositivas con gestantes seronegativas, encontrando en las primeras una mayor presencia de SIL de forma estadísticamente significativa (24.3% y 6.5% respectivamente - OR:4.6; IC: 1.8-12.3 -) y una mayor prevalencia de enfermedades de transmisión sexual entre las portadoras de SIL respecto a las que no tenían patología cervical, aunque en este caso sin diferencias estadísticamente significativas (37.5% y 24.7% respectivamente -p: 0.13-); asimismo encontró valores más bajos de CD₄ entre las pacientes afectas de SIL (Leroy, 1998).

En las gestantes que forman parte de nuestro estudio y de las que tenemos datos de la citología cérvico-vaginal (124 pacientes -40,5%-), encontramos en un 5,6% SIL de alto grado y en un 22,6% SIL de bajo grado (tasa total de CIN del 28,2%). Un trabajo publicado en el año 2000 comparaba los hallazgos de las citologías cérvico-vaginales realizadas en la población gestante seropositiva y seronegativa para el VIH, atendida en el Hospital del Mar desde 1991 a 1999 (Payà, 2000), mostrándose, en las seropositivas, cifras de un 19.4% de casos de CIN I, un 4.3% de CIN II y un 1.1% de CIN III, lo que supone una tasa total de CIN del 24.8%, similar a la encontrada en las pacientes VIH positivas no gestantes (20.5%); estos datos se muestran en la tabla XCI. No se diagnosticó ningún caso de carcinoma microinfiltrante o infiltrante de cérvix y la prevalencia de infección por HPV en esta población fue del 28.8%. Estos datos no difieren de otros publicados en la literatura médica actual. Tampoco observamos ningún caso de progresión del grado de displasia durante la gestación.

Podemos finalizar este apartado, insistiendo en la necesidad de un correcto control prenatal, especialmente en este grupo de riesgo de patología cervical, las mujeres seropositivas, para conseguir la detección precoz y posterior seguimiento de dicha patología

	Gestante (%)		No gestante (%)	
	VIH +	VIH -	VIH +	VIH -
CIN I	19.4	2.3	15.6	2.6
CIN II	4.3	0.5	3.3	0.6
CIN III	1.1	0.3	1.6	0.3

TABLA XCI. Neoplasia cervical intraepitelial (CIN)
 Datos del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital del Mar (Payà, 2000)

5.2.4 Peso neonatal

La media del peso al nacer de los neonatos que formaron parte del estudio, fue de 2858,63 gramos, sin que existieran diferencias significativas entre las medias de los pesos, en ninguno de los tres periodos estudiados (anova, p: 0,335).

La mayoría de autores, cuando hablan de peso al nacer, se refieren a la aparición de bajo peso o de retraso de crecimiento intrauterino, clasificándolo en dos categorías: por encima o por debajo de 2500 gramos, y relacionando la presencia de un peso inferior a los 2500 con la transmisión perinatal del VIH. Algunos, como Landesman, la citan como una variable independiente de transmisión vertical, sin estar asociada a los niveles de CD4, a la duración de la ruptura de membranas o al uso de drogas por vía parenteral (Landesman, 1996), en cambio,

otros (Markson, 1996; Spinillo, 1994), la asocian a alguno de estos factores. En nuestra serie, sin embargo, observamos una diferencia en el límite de la significación estadística, en cuanto a la asociación entre la presencia de bajo peso y niveles de CD₄ por debajo de 500/mm³ (p: 0,05), y al aplicar el análisis bivariado del peso fetal ajustado para las categorías de CD₄, se objetiva un mayor posibilidad de presentar un peso al nacer igual o superior a 2500 gramos, en aquellos recién nacidos de madres con niveles igual o superiores a 500 CD₄/mm³ (OR: 2,972 con un IC 95%: 1,91-7,416; p: 0,02), reduciéndose esta posibilidad a medida que disminuyen estos niveles.

La presencia de bajo peso al nacer y/o retraso del crecimiento intrauterino, son patologías prevalentes en este tipo de población, formando parte de los hallazgos patológicos del resultado perinatal de la mayoría de publicaciones, suelen estar relacionadas con el consumo de drogas por vía parenteral, con el uso de otros tóxicos (tabaco, alcohol, etc.) y no son debidos a la acción directa del virus (Spinillo, 1994).

Posteriormente, ampliaremos la discusión sobre el bajo peso al nacer, al tratar de la patología obstétrica aparecida en la población del estudio.

5.2.5 Equilibrio ácido-base

Al analizar los valores obtenidos de las gasometrías de sangre de cordón, en el postparto inmediato, no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la presencia de pH patológico, venoso o arterial en ninguna de los tres periodos del estudio, aunque se aprecia una ligera disminución (no significativa) del número de pH de arteria umbilical patológicos

durante el periodo 1999-2001, probablemente debido al aumento de la utilización de la cesárea electiva como uno de los métodos de finalización de la gestación en estas pacientes.

5.2.6 Seguimiento pediátrico

Como se comentó en el capítulo de resultados, al igual como la mayoría de autores, consideramos un seguimiento correcto a aquel que permitiera realizar el diagnóstico de la presencia o ausencia de infección por VIH en el niño, con seguridad.

La tasa global de seguimiento de nuestro estudio fue del 77%, comparable a la de otros trabajos publicados, los cuales se exponen en la siguiente tabla (XCII). Es importante resaltar que, tanto en los trabajos citados, como en el nuestro, se produce un aumento del seguimiento pediátrico a lo largo de los años. Así, encontramos que el seguimiento pediátrico, durante el periodo 1986-1994 fue del 67,9%, pasando a ser de 88,1% entre los años 1995-1998 y en el último periodo (1999-2001) el seguimiento alcanzó la cifra del 98,1%, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Autor	Año/s	Tasa de seguimiento pediátrico (%)
ECE	1996	83
Ramos Amador	1987-1997	69
Payà	1986-2001	77
Landesman	1996	79
ECE	1999	93
Colaborativo Italiano	1999	81,5
Mofenson (ACTG 185)	1999	95,8

Tabla XCII. Tasas de seguimiento pediátrico por año y autor

Este aumento, general, en el seguimiento pediátrico ha corrido paralelo al del control prenatal de la gestante infectada por el VIH. El diagnóstico de la infección previo al embarazo, el aumento de los tratamientos antirretrovirales y la adherencia a los mismos, el aumento de la información que podemos suministrar a estas pacientes, ha contribuido al aumento del seguimiento pediátrico, que, en la década de los ochenta, no era precisamente la norma.

5.3 Variables relacionadas con la transmisión perinatal:

5.3.1 Tiempo de evolución entre el diagnóstico de la seropositividad y el parto.

Durante el primer periodo del estudio, más de la mitad de las pacientes fueron diagnosticadas durante o después del parto (54%), mientras que en el segundo y tercer periodos, este porcentaje descendió a un 15,3 y a un 15,7% respectivamente. Esta disminución en el porcentaje de diagnósticos de seropositividad cercanos al parto ha sido debida fundamentalmente a la aplicación universal del cribaje serológico del VIH durante la gestación, el cual permite un diagnóstico temprano para poner en marcha todas aquellas medidas encaminadas a la disminución de la transmisión vertical.

Durante la década de los 80, en toda Europa el cribaje de la infección por VIH durante el embarazo se realizaba únicamente en aquellas gestantes que pertenecían a un determinado grupo de riesgo (adictas a drogas por vía parenteral, promiscuidad sexual, compañero sexual seropositivo, antecedentes de transfusión sanguínea o de hemoderivados, etc.), y fue a partir del año 1992, cuando el cribaje se introdujo de forma universal, paulatinamente, en todos los centros, según sus cifras de prevalencia. El estudio sistemático en sangre de cordón, en cambio ya se empezó a llevar a cabo desde el trabajo publicado en 1987 por Landesman, en el cual cita que si únicamente tenemos en cuenta los factores de riesgo de contagio por VIH como indicación, para solicitar el estudio serológico de la gestante, un número significativo de mujeres seropositivas no será diagnosticado (Landesman, 1987), de ahí que en nuestro centro se empezara a introducir el cribaje serológico intraparto y en el postparto inmediato, lo que

permitió un mayor conocimiento de la prevalencia y una mejor atención de la madre y el recién nacido.

Por otra parte, a lo largo del estudio, el porcentaje de mujeres que conocían su condición de seropositividad antes del embarazo ha sido cada vez mayor. En el primer periodo sólo un 46% de las pacientes conocía su estado antes del parto o había sido diagnosticada durante la gestación, en el segundo periodo este porcentaje aumentó al 84,7%, manteniéndose en el tercer periodo (84,3%), debido fundamentalmente al conocimiento por parte de la población seropositiva de los buenos resultados en cuanto a disminución de la transmisión vertical gracias a la introducción de la zidovudina (Connor, 1994; Public-Health-Service, 1994) y posteriormente de la terapia de alta eficacia (Public-Health-Service, 1998). En Europa, la evolución ha sido paralela, tal y como fue publicado en el Estudio Colaborativo Europeo en 1995, donde destacan como porcentaje de seropositividad conocida de forma previa al parto aumentó del 7% en 1984, al 65% en 1994 (Thorne, 1995), y en el año 2001, de todas las pacientes que formaron parte del estudio (2876 pacientes) un 48% habían sido diagnosticadas antes de la gestación (ECS, 2001).

No hemos encontrado relación significativa entre la tasa de transmisión vertical y el tiempo de evolución de la enfermedad ($p: 0,8$), aunque observamos tasas de transmisión más bajas en aquellas pacientes con mayor tiempo de evolución (9,1% a los 4 años o más y 12,5% en pacientes con menos de un año de evolución). Esta relación inversamente proporcional, entre la tasa de transmisión y el tiempo de evolución, puede ser debida a que las pacientes con mayor evolución están más controladas, tanto desde el punto de vista prenatal, como inmunológico, virológico, y suelen seguir algún tipo de tratamiento, a diferencia de las

pacientes que han sido infectadas recientemente, por lo que desconocen su seropositividad y por tanto no suelen estar recibiendo ningún tipo de tratamiento antirretroviral.

5.3.2 Estadio VIH

Desde los estudios publicados por el Colaborativo Europeo en 1992 sabemos que el estadiaje de las pacientes gestantes es de primordial importancia para poder establecer un pronóstico no sólo en cuanto a las posibles complicaciones derivadas de la evolución de la enfermedad, sino al pronóstico de la transmisión vertical. Así, aquellas pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad serían las que con más facilidad podrían transmitir el VIH a sus hijos (ECS, 1992).

En nuestro estudio hemos clasificado a las pacientes en dos categorías para el mejor manejo de los datos. La primera categoría engloba a aquellas pacientes que pertenecen a estadios que no cumplen criterios de SIDA (estadios A1, A2, B1 y B2), y la segunda a aquellas que cumplen criterios definitorios de SIDA. Un 11,8% de nuestras pacientes cumplían estos criterios, cifras parecidas a las publicadas por el Colaborativo Europeo en el 2001 de un 13% (ECS, 2001), o en el Colaborativo Francés, de un 13% (Mandelbrot, 1998). Es interesante observar como a lo largo de los tres periodos de nuestro estudio este porcentaje ha ido en aumento, pasando de un 7% en el periodo 1985-1994, a un 10,2% entre los años 1995-1998 y a un 29,4% en el último periodo. No ha ocurrido lo mismo en Europa, donde la proporción de mujeres con severa inmunosupresión se ha incrementó del 4% en el periodo 1985-1987, al 17% entre los años 1994-1996, pero descendiendo a partir de 1997 al 12%. Esta recuperación es probablemente ficticia puesto que la mayoría de autores, cuando hablan de inmunosupresión o

de estadiaje se refieren exclusivamente a cifras de linfocitos CD4 por debajo de 200/ μ L (Renaud, 1999), sin tener en cuenta el auténtico estadio de la enfermedad.

5.3.3 Coinfección de virus de Hepatitis B y C

La serología del antígeno de superficie de la hepatitis B se consiguió determinar en un total de 236 casos, lo que significó un 77,1% del total. De todos ellos fue positiva en el 15,7% de las pacientes, con una tendencia a la disminución de la prevalencia, pasando de un 21,1% en el primer periodo a un 4% en la actualidad. En París (Francia), según cifras publicadas por Faucher en el año 2001, la prevalencia de hepatitis B entre las gestantes infectadas por el VIH fue de 14,7% (Faucher, 2001), relativamente similar a la encontrada por nosotros.

La prevalencia actual de la hepatitis B en la población general en nuestro medio es de 1,69% (Solà, 2002), pero cuando nos situamos en la población de pacientes usuarios de drogas por vía parenteral, ésta oscila entre un 39,5% (Delgado-Iribarren, 2000) y un 74,5% (Hernandez-Aguado, 2001). Por ello, quisimos observar cuáles eran estas cifras en nuestra población, diferenciando la subpoblación de pacientes usuarias, actuales o no, de drogas por vía parenteral (advp) de aquellas en las que la infección por el VIH se produjo a través del contagio heterosexual. En el primer grupo la prevalencia de hepatitis B a lo largo de los tres periodos fue disminuyendo, desde un 19,8% en el periodo 1986-1994, hasta un 5% en el periodo 1999-2001 (p : 0,237); en el subgrupo de pacientes que adquirieron el VIH por contagio heterosexual se observó una disminución, más acentuada, desde un 27,3% en el primer periodo a un 3,3% en el último (p = 0,047).

La disminución de la prevalencia de hepatitis B a lo largo del estudio y en las dos poblaciones estudiadas ha podido deberse, principalmente, al aumento sistemático de la vacunación contra la hepatitis B.

Con respecto a la infección por el virus de la Hepatitis C (VHC), su prevalencia en la población general se sitúa entre el 2,5% al 2,6% (Dominguez, 2001; Sola, 2002), oscilando dentro de la población de ADVP entre el 49,3% (Delgado-Iribarren, 2000) y el 85% (Hernandez-Aguado, 2001).

La prevalencia global de esta infección en nuestra población fue del 62,8%, sin que se observaran diferencias estadísticamente significativas entre los tres periodos estudiados. Esta prevalencia suele ser un dato importante dentro del grupo de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, dado que los mecanismos de contagio son compartidos (Tibbs, 1995) y la coinfección entre VHC y el VIH multiplica por 2 el riesgo de transmisión vertical del primero (Bonacini, 2000).

Analizando de forma aislada el subgrupo de pacientes adictas o exadictas a drogas por vía parenteral, encontramos una prevalencia ascendente desde el primer periodo (1986-1994) del estudio (64,2%) hasta el último (90%). Algunos autores sugieren que la mayor exposición al VHC pudo haber ocurrido hace varios años, cuando la infección estaba más difundida y era menos conocida que en la actualidad (Dominguez, 2001), y en estos momentos estaríamos frente a un aumento en el número de diagnósticos de infecciones no recientes, gracias también, a la universalización, en algunas zonas, de la serología VHC dentro del colectivo de gestantes.

Por otra parte, entre los adictos a drogas por vía parenteral de inicio reciente (menos de dos años de evolución) la prevalencia de anticuerpos contra el VHC se mantiene constante, mientras disminuye la de infección por VIH (Hernandez-Aguado, 2001) por lo que probablemente no conozcamos totalmente los mecanismos de transmisión del VHC en la población de ADVP.

No hemos encontrado relación significativa entre la tasa de transmisión vertical y la positividad del Virus de la Hepatitis B o de la Hepatitis C. La tasa de transmisión perinatal entre los infectados por el VHC fue del 8,3%, mientras que en los no infectados, fue del 13,8% (p: 0,260).

No tenemos datos de la transmisión vertical del virus C, pues como ya es conocido, la coinfección materna por estos virus, multiplica por dos la transmisión del VHC al recién nacido (Bonacini, 2000).

5.3.4 Patología Obstétrica

La gestación en una paciente seropositiva debe ser considerada de riesgo elevado, no sólo por la posibilidad de transmisión vertical del VIH, sino por el incremento de determinada patología obstétrica al compararla con gestantes no infectadas.

La prematuridad, el retraso de crecimiento intrauterino, o la rotura prematura de membranas son algunas de las patologías más prevalentes dentro de la población de gestantes seropositivas para el VIH (MacGregor, 1991; Stratton, 1999). Así, en nuestro estudio hemos analizado cual ha sido la prevalencia de estas tres patologías a lo largo de los tres periodos. Debemos

mencionar que la tasa de prematuridad observada, no refleja la realidad, dado que, como comentábamos en el capítulo de resultados, al no disponer nuestro centro de unidad de cuidados intensivos para prematuros, nos hemos visto obligados a derivar todos aquellos partos por debajo de las 32 semanas de gestación.

La tasa de **prematuridad** global durante los tres periodos del estudio fue del 17,6%, sin que existieran diferencias significativas entre los diferentes periodos. Sí que existieron diferencias, en cambio, al comparar dicha tasa entre diversos subgrupos poblacionales; así, las pacientes exadictas a drogas por vía parenteral tenían una tasa de prematuridad del 22,8%, las adictas activas durante la gestación del 15,4% y las no adictas del 8,4%, (ésta última tasa sólo ligeramente superior a la tasa de prematuridad de la población general, situada en el 5% en los países de la Europa Occidental). Clásicamente se había postulado como diferentes sustancias (drogas, fármacos y tabaco) podían explicar la mayor incidencia de patología obstétrica y sobre todo de parto pretérmino (Howard, 1990). Así Bulterys en 1997 cita al abuso de drogas endovenosas y a la cocaína como factores de riesgo de prematuridad (Bulterys, 1997). Por el contrario Lambert en el año 2000, comunicó una tasa similar a la nuestra (17%), pero sin señalar la adicción a drogas por vía parenteral como factor de riesgo en el aumento de la tasa de prematuridad, considerándola una variable independiente de factores como la gestación múltiple, los antecedentes de prematuridad, el abuso de alcohol, la infección por herpes genital o la pre-eclampsia (Lambert, 2000). En nuestro estudio, las pacientes ex adictas tuvieron un riesgo de prematuridad tres veces superior a las no adictas y dos veces superior a las adictas activas durante la gestación, probablemente debido a otros factores fundamentales, como el control prenatal (tabla XXVIII, página 134).

Otro de los factores considerados en la literatura como factor de riesgo de prematuridad en la población seropositiva es el grado de inmunodepresión. Temmerman, por ejemplo, en un estudio realizado en Nairobi desde 1989 a 1991, comunicó que las gestantes con niveles de CD4 inferiores al 30%, tenían un elevado riesgo de parto pretérmino (26,3 vs 10,1%; $p < 0,001$) (Temmerman, 1994). En nuestro estudio, por el contrario, no hemos hallado diferencias en cuanto a prematuridad, en las diferentes categorías de CD4 (valores absolutos de los mismos o relativos al número total de linfocitos). Uno de los factores que podría explicar la ausencia de diferencias entre nuestras pacientes podría ser el hecho de que aquellas con una mayor inmunodepresión fueran las que menos acudieron a los controles prenatales, no disponiendo de determinaciones analíticas para la valoración de los CD₄.

Uno de los factores que más nos ha preocupado a lo largo de todo el estudio ha sido la influencia del control prenatal en algunas de las variables estudiadas, tema que desarrollaremos más adelante, al describir los factores de riesgo de mal control gestacional. La prematuridad también se ha visto implicada en relación a dicho control gestacional; de forma global observamos una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,042$) entre la tasa de parto pretérmino en las gestantes que acudieron a control periódico (13,8%) y las que lo hicieron en menos de tres ocasiones (22,7%). Nosotros y autores como Turner, Lambert, o Petersen expresamos la importancia del control prenatal en la prevención del parto pretérmino y de otras patologías que complican la gestación en pacientes VIH (Lambert, 2000; Petersen, 2001; Turner, 2000; Turner, 1996).

La tasa de transmisión vertical fue similar, sin diferencias significativas, en el grupo de los recién nacidos a término, y en los pretérmino (10,9% y 11,6 respectivamente), aunque en el análisis bivariado observamos que en el recién nacido pretérmino la Odds Ratio de la transmisión

vertical fue de 1,071 (IC 95%: 0,380-3,021), lo que nos indica un mayor riesgo de transmisión en estos niños, como ya se había apuntado desde el Estudio Colaborativo Europeo de 1992 (ECS, 1992), y corroborado por estudios posteriores (Landesman, 1996; Newell, 1996).

Otra de las patologías con alta prevalencia en la población VIH, y que también hemos valorado, ha sido la presencia de **rotura prematura de membranas (RPM)**. De forma global se produjo RPM en el 6,5% de los casos, lo que no difiere de la población general (4-18%) (Ohlsson, 1989), pero al comparar la frecuencia entre los diferentes periodos, observamos un aumento significativo de la tasa de RPM en el tiempo, siendo del 3,1% en el periodo 1986-1994, de 11,9% entre 1995-1998 y de 13,7 en el periodo 1999-2001. Después de intentar relacionar las diferentes variables que pudieran explicar este aumento en la aparición de RPM, no hemos hallado ninguna relación entre este suceso y las variables analizadas, por lo que pensamos que pueda tratarse de un error en la recogida de la información durante el primer periodo (1986-1994) del cual sorprende la baja frecuencia de RPM.

No obtuvimos diferencias significativas entre la tasa de transmisión vertical y la presencia de RPM, si bien es cierto, que esta relación la deberíamos buscar en la duración del tiempo que transcurre desde la amniorrexis hasta el periodo expulsivo, como demostraron Landesman y colaboradores en 1996 (Landesman, 1996). No obstante, en el análisis bivariado entre la RPM y la tasa de transmisión vertical observamos que aquellas pacientes con RPM tenían una odds ratio de 1,687 (IC 95%: 0,454-6,270), siendo probablemente significativa en el caso de un aumento en la muestra poblacional.

Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). La frecuencia de RCIU en la población general presenta cifras muy dispares (1,1-10,8%), estando esta variabilidad sujeta a multitud de factores

(etnia, dietas, etc.) (Cabero, 1996); en nuestro centro la prevalencia de esta patología ha oscilado entre el 2,4 y el 1,33%, entre los años 1996-2001.

La tasa global de RCIU en nuestro estudio ha sido del 15,7%, encontrando diferencias significativas entre los tres periodos del estudio. Así, observamos una disminución de la tasa de RCIU desde el periodo 1986-1994 (19,4%) hasta la actualidad (5,9%).

En la siguiente tabla podemos ver distintas cifras de prevalencia publicadas tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo

Autor, Año	Localización	Tasa
(Taha, 1995)	Malawi	12,7%
(Abrams, 1995)	New York	26%
(Guyer, 1996)	EE.UU	13,3%
(Markson, 1996)	New York	29%
(Dreyfuss, 2001)	Tanzania	11,1%
(Verhoeff, 2001)	Malawi	20,3%
(Payà, 1986-2001)	Barcelona	15,7%

Tabla XCIII. Prevalencias de Retraso de Crecimiento Intrauterino en gestantes VIH+

Spinillo en el año 1994 no encontró diferencias, en cuanto a la aparición de bajo peso al nacer y RCIU, entre la población seropositiva y la seronegativa, pero destaca como aquellas pacientes adictas a drogas por vía parenteral sí que tenían una mayor asociación con este tipo de patología (Spinillo, 1994); también Taha en 1995 cita la inexistencia de diferencias entre las medias de peso al nacer entre positivas y negativas, pero al igual que el autor anterior cita la gran importancia de los factores que rodean a determinadas subpoblaciones de gestantes VIH, como es la drogadicción y la prematuridad (Taha, 1995).

Al realizar en nuestro estudio, el análisis multivariado de los factores de riesgo de RCIU, ajustados según la adicción a drogas por vía parenteral y el control gestacional, pudimos observar, tal y como señala Markson en su trabajo publicado en 1996 sobre la asociación entre la infección por VIH y el bajo peso al nacer (Markson, 1996), una relación estadísticamente significativa entre la adicción a drogas por vía parenteral, y el RCIU, tanto en las pacientes con adicción activa durante el embarazo (OR: 5,280 IC al 95% de 1,576-17,688) como en las exadictas (OR: 4,134 ; IC al 95% de 1,399-12,211) y, como el control prenatal, aunque sin alcanzar significación estadística en nuestro estudio ($p= 0.059$), actuaba como factor protector frente a la aparición de este proceso (OR:0.535 con un IC al 95% de 0,280-1,023)

No encontramos diferencias significativas entre la aparición de RCIU y transmisión vertical, a diferencia de la encontrada por otros autores (Lambert, 2000; Markson, 1996)

Otras patologías observadas por otros autores y citadas como más prevalentes en la población de gestantes seropositivas para el VIH son, entre otras, el Desprendimiento de la placenta normalmente inserta (DPPNI), ligado en muchas ocasiones al consumo de cocaína, como ya se conoce desde hace varios años (Chasnoff, 1985), debido a la taquicardia, hipertensión y vasoconstricción materna que se produce a partir de los 30 minutos de su administración. Dentro de nuestra serie hemos observado DPPNI en 3 casos (3/306, 1%). En los tres casos se trataba de pacientes no controladas desde el punto de vista prenatal, toxicómanas, con gestaciones a término, que ingresaron de forma urgente con el cuadro clínico compatible, finalizando la gestación mediante cesárea urgente y evidenciándose el desprendimiento. En ninguno de los tres casos tuvo que lamentarse la pérdida del recién nacido o de la madre.

5.3.5 Nivel de linfocitos CD4 positivos

Como primer punto cabe destacar el escaso número de determinaciones disponibles del primer y segundo trimestres debido al escaso control prenatal que tuvo lugar durante el periodo 1986-1994. Por ello para el estudio de esta variable sólo hemos valorado las determinaciones correspondientes al tercer trimestre o al postparto inmediato.

Del total de nuestra población, un 10% tenían niveles de CD₄ por debajo de 200 células por milímetro cúbico, mientras que algo más de la mitad se encontraba con niveles iguales o superiores a 500 (50,4%).

A lo largo del estudio observamos una disminución en el porcentaje de pacientes con inmunosupresión grave (CD₄<200/mm³) durante el segundo periodo (1995-1998), coincidiendo con la aparición en escena de los nuevos fármacos antirretrovirales (inhibidores de las proteasas) y la instauración de la terapia antirretroviral de alta eficacia.

Para analizar el nivel de CD4 a lo largo de los tres periodos del estudio, hemos clasificado a las pacientes en dos categorías (al igual que Landesman en su estudio en el que analiza factores de riesgo de transmisión vertical (Landesman, 1996)): gestantes con un porcentaje de linfocitos CD4 positivos inferior a 29%, y gestantes con porcentaje igual o superior a 29%. Observamos una disminución significativa del porcentaje de linfocitos CD4 a lo largo de los tres periodos, especialmente cuando comparamos las medias entre el primer periodo (33,1%) y el tercero (26,5%) (Anova 0,007), todo lo cual, puede inducirnos a pensar en un deterioro progresivo de la inmunidad de la población de gestantes infectadas por el VIH atendida en nuestro centro a lo largo de los años del estudio, y coincidiría con los hallazgos anteriormente discutidos, en

cuanto al aumento del tiempo de evolución de la seropositividad y al mayor número de pacientes con criterios diagnósticos de SIDA. Pero, en contra de lo esperado, y a pesar de este supuesto deterioro, no se han incrementado las cifras de letalidad por VIH, las de transmisión vertical, las de incidencia de enfermedades oportunistas, ni ninguna de aquellas complicaciones asociadas al deterioro de la población infectada por el virus.

En Europa sucedió algo similar. Así, el Colaborativo Europeo, publicó en el año 1995, una disminución global, en el recuento de CD₄ maternos (Thorne, 1995), produciéndose una estabilización posterior (ECS, 2001), probablemente gracias a la utilización del tratamiento antirretroviral de alta eficacia antes de la gestación, cuyo número se duplicó entre los años 1998 y 1999.

Seguidamente veremos, al hablar sobre carga viral, como estas pacientes con un menor recuento de CD₄ tienen, aunque resulte paradójico, un nivel más bajo de carga viral, lo que tiene un gran valor pronóstico, puesto que la inmunosupresión, marcador de mala evolución de la enfermedad, cursa con cargas virales elevadas.

Al analizar la relación entre el nivel de linfocitos CD4 y la transmisión vertical, tampoco encontramos diferencias significativas, ya fuera utilizando las categorías de CD4 en valor absoluto, como las categorías en porcentaje, debido al escaso número de niños infectados.

5.3.6 Carga viral plasmática (PCR-RNA-VIH-1)

Realizamos un total de 125 determinaciones de Carga Viral Plasmática (CVP) a lo largo del segundo, y fundamentalmente del tercer periodo. Durante el primer periodo, la ausencia de determinaciones fue debida al hecho de que la PCR-RNA-VIH-1 todavía no había sido introducida en la clínica diaria, como parámetro de control tanto del tratamiento como del pronóstico del paciente infectado por el VIH. Durante los dos últimos periodos, podemos observar, cómo la mayoría de las determinaciones se sitúan en el tercer trimestre (44,8%), lo que da una idea de que el control prenatal no fue lo adecuado que debiera ser, pues de lo contrario, estas determinaciones serían similares, en número, durante los tres periodos.

Es importante resaltar, que más de una tercera parte de las cargas virales resultaron ser indetectables (35,2%) y dentro de éstas, el 41,1% lo fue durante el tercer trimestre, circunstancia de especial importancia, pues el hecho del aumento de la carga viral durante el tercer trimestre y en el periodo próximo al parto es un factor de riesgo reconocido de transmisión vertical (Borkowsky, 1994; Dickover, 1996; Mayaux, 1997; McGowan, 2000; Roques, 1993).

En nuestro estudio, prácticamente no pudimos realizar comparaciones de este parámetro con otros, como por ejemplo con el nivel de CD₄, o analizar las variaciones de los niveles de CVP durante los tres periodos, pues como se comentó en el capítulo de resultados, sólo conseguimos datos completos de 29 pacientes, lo que limitó casi totalmente cualquier otro análisis, excepto el puramente descriptivo.

No obstante, quisimos comprobar la correlación existente entre la CVP y los niveles de CD₄ durante el tercer trimestre, pues, como publicó Renaud en 1999 (Renaud, 1999), y enfatiza el Colaborativo Europeo (ECS, 2001), se produce un efecto paradójico, por el cual mujeres con baja carga viral tienen, concomitantemente, un bajo recuento de linfocitos CD₄ positivos, lo que podría estar relacionado con el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento antirretroviral hasta el momento de realizar el recuento de CD₄. Con nuestros datos, y debido al bajo número de determinaciones, no apreciamos ninguna correlación entre estos dos parámetros (Correlación Pearson: 0,173).

Tampoco encontramos relación entre la CVP y el estadio clínico, clasificado en dos categorías (Criterios de SIDA/No criterios SIDA)

5.3.7 Tratamiento antirretroviral

Ya ha sido comentado el gran avance que significó la introducción del tratamiento antirretroviral (ARV) durante la gestación, no sólo por la disminución de la transmisión vertical que se ha producido, sino también por la posibilidad de no discontinuar un tratamiento necesario para una persona infectada por el VIH, que tiempo atrás debía ser suspendido durante la gestación.

Desde 1994-1995, con la publicación del estudio de Connor y colaboradores (Connor, 1994), disponemos de datos en la literatura, referentes a tratamiento ARV. En nuestra serie, como cabía esperar, no existen datos sobre dicho tratamiento durante el primer periodo (1986-1994), siendo a partir del segundo (1995-1998), cuando se iniciaron los primeros tratamientos con

Zidovudina, que posteriormente, en el tercero (1999-2001), culminaron con la terapia ARV combinada de alta eficacia y su aplicación en Perinatología.

De las 110 pacientes que formaron parte del estudio prospectivo (segundo y tercer periodos), un 93,6% (103 pacientes) realizaron algún tipo de tratamiento antirretroviral, y sólo un 6,4% (7 pacientes) no realizó ninguno. En general, durante estos dos periodos se utilizó principalmente la monoterapia (62,1%), mientras que la biterapia (3,9%) y la triple terapia (34%), fueron más infrecuentes, siendo ésta última utilizada durante el último periodo (1999-2001), pues su introducción en Perinatología se realizó a partir de 1998 (Public-Health-Service, 1998).

No se produjeron diferencias significativas en cuanto al uso de tratamiento ARV entre los dos periodos finales del estudio, aunque obviamente se utilizó en mayor porcentaje la terapia combinada en el último periodo que en el segundo, pues el límite de ambos periodos está marcado por el tipo de tratamiento antirretroviral utilizado.

Según datos del Colaborativo Europeo del 2001(ECS, 2001), la terapia ARV según la pauta del PACTG 076 (Connor, 1994), fue aplicada al 28% de pacientes (madre-hijo) durante 1995, aumentando al 62% en 1997 y al 89% en 1999 . En nuestro centro, en estos mismos años, los porcentajes de utilización del protocolo 076 fueron, respectivamente de 63,2% (1995), 66,7% (1997) y 91,7% (1999) (Tabla LVII, pagina 152).

Año	ECE (ECS, 2001)	Payà (1995-2001)
1995	28%	63,2%
1997	62%	66,7%
1999	89%	91,7%

Tabla XCIV. Aplicación del protocolo ACTG 076

Entre las variables que pueden afectar al uso de antirretrovirales y a su adherencia durante la gestación, se encuentra la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP). Sabemos que el tratamiento ARV, y sobre todo el combinado, exige un esfuerzo importante de la gestante, que debe ser discutido de antemano, antes del inicio de la prescripción. Así en el Colaborativo Europeo comunican como las gestantes con historia de ADVP, y sobre todo las que utilizaron drogas durante la gestación, fueron menos proclives a aceptar tratamiento y a crear una correcta adherencia (ECS, 2001). La escasa adherencia al tratamiento ARV demostrada por las ADVP, observada en el Colaborativo Europeo y por otros autores (Gordillo, 1999; Wilson, 2001), ha sido valorada en nuestro estudio, observando como un 30% de las adictas no siguieron ningún tipo de tratamiento, al igual que las exadictas, de las que en un 7,8% tampoco siguieron tratamiento, en cambio, en las pacientes sin antecedentes de drogadicción parenteral no se apreció ningún caso de falta de adherencia al tratamiento.

Uno de los efectos más comentados en la literatura, con respecto a los posibles efectos del tratamiento ARV durante la gestación, ha sido la duración de ésta en aquellas pacientes que han seguido este tipo de tratamiento y sobre todo en pacientes en las que los inhibidores de las proteasas formaban parte de la combinación de antirretrovirales.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en cuanto a la duración de la gestación en pacientes tratadas o no con inhibidores de las proteasas, encontrando tasas de prematuridad totalmente equivalentes entre las tratadas con inhibidores y las no tratadas (15,4 vs 15,6%).

No fue así en el estudio publicado por Lorenzi y colaboradores en el Colaborativo Suizo (Lorenzi P, 1998), donde encontraron una tasa de prematuridad del 33% (10 de 30 pacientes)

en las tratadas con inhibidores de las proteasas, mientras en las pacientes tratadas únicamente con Zidovudina la tasa de prematuridad fue del 17% (19 de 112 pacientes), obteniendo una Odds Ratio de 2,30 tras ajustar los resultados a otras variables como el uso de opiáceos, el estadio clínico y la presencia de cesárea anterior. Posteriormente en el año 2000, en un estudio conjunto del Colaborativo Suizo y el Europeo (Thorne, 2000), se confirmaron estos datos, pero discrepando de los resultados obtenidos previamente en un meta-análisis publicado en el 2000 por el PACTG (*Pediatric Aids Control Trial Group*) en el que no encontraban diferencias significativas entre la tasa de prematuridad de gestantes tratadas con monoterapia (zidovudina) y las tratadas con combinación de antirretrovirales (incluyendo inhibidores de las proteasas (US_Public_Health_Service_Task_Force, 2000)). Esta disparidad de resultados podría deberse al hecho de comparar poblaciones diferentes o al de utilizar aproximaciones distintas al análisis; así, por ejemplo, en el estudio europeo destacan la importancia de ajustar los resultados al recuento de CD₄, pues su nivel resultó ser más predictivo de prematuridad que la carga viral plasmática, al contrario de lo acaecido en el meta-análisis del PACTG.

Analizando la transmisión perinatal, no encontramos diferencias significativas entre el grupo de pacientes tratadas y las no tratadas, aunque el tamaño poblacional, no permite extraer conclusiones a este respecto. No obstante, y como se comentó en el capítulo de resultados, todos los análisis efectuados, comparando, no sólo a las tratadas con las no tratadas, sino valorando distintos tipos de tratamiento, y combinaciones, se objetivan tasas de transmisión más bajas en el grupo de tratamiento, y dentro de éste, en aquellas pacientes con terapia antirretroviral combinada.

En el análisis bivariado, entre distintos tipos de tratamiento y la transmisión perinatal, se adivina el papel protector del tratamiento antirretroviral combinado (OR: 0,545; IC al 95%: 0,152-1,954).

El uso de fármacos antirretrovirales durante la gestación ha sido, y está siendo, un tema muy debatido, pues no debemos olvidar que ninguno de los fármacos utilizados hasta este momento pertenece a la categoría A de la FDA, es decir, que su uso durante la gestación está avalado por una serie de estudios que indican su completa seguridad, durante este periodo. De todos ellos, el más utilizado es la Zidovudina (ZDV), el cual pertenece a la categoría C de la FDA. Así pues, son muchos los trabajos que informan sobre posibles efectos teratogénicos, y efectos secundarios durante la gestación, supuestamente provocados por los antirretrovirales. Algunos de ellos demostrados, como la disminución de la duración de la gestación (Lorenzi P, 1998), o la hiperglicemia, en pacientes en tratamiento con inhibidores de las proteasas, el síndrome de Stevens-Johnson, que puede aparecer durante el tratamiento con Nevirapina (NVP), o la tan debatida disfunción mitocondrial y la acidosis láctica por la utilización de Zidovudina o Lamivudina (Blanche, 1999) ya comentada en el capítulo de fundamentos.

En nuestra población, se objetivaron 4 casos de malformaciones congénitas (4/110 [3,6%]), durante segundo y tercer periodo del estudio (periodos de tratamiento), dos de ellas cardíacas (Coartación de Aorta y comunicación interventricular), un caso de talipes y un caso de arteria umbilical única. En todos los casos, las pacientes habían seguido tratamiento con Zidovudina, excepto en el caso de la arteria umbilical única, que por no ser un embarazo controlado, no siguió ningún tratamiento. En ninguno de los cuatro casos se produjo transmisión perinatal del VIH.

Debido al número de pacientes que integra la población del estudio, durante el segundo y tercer periodos, y sobre todo en lo que hace referencia a la posible relación del tratamiento con las malformaciones congénitas, no podemos establecer ninguna relación de causalidad.

5.3.8 Tiempo de amniorrexis

El tiempo que transcurre desde la ruptura de las membranas hasta la expulsión fetal ha sido una variable importante como factor de riesgo de transmisión perinatal del VIH, desde los estudios de Goedert (Goedert, 1991), Khun (Kuhn, 1994), Minkoff (Minkoff, 1995), y Landesman (Landesman, 1996), en los que se comunicó una asociación entre éste y la infección neonatal, explicando, parcialmente, uno de los mecanismos de transmisión perinatal (transmisión intraparto). Recientemente se ha publicado un meta-análisis en el que se confirma la importancia de la duración de la ruptura de membranas, pues se estima que la probabilidad de transmisión vertical del VIH aumenta desde un 8 a un 31% si la duración del tiempo de amniorrexis varía de 2 a 24 horas respectivamente (The_International_Perinatal_HIV_Group, 2001)

En nuestro estudio, hemos observado una disminución significativa del tiempo de amniorrexis entre los tres periodos ($p: 0,031$). Así, sólo un 15,7% de las pacientes del periodo 1999-2001 tuvieron un tiempo de amniorrexis superior a las cuatro horas, mientras que en el primer periodo el porcentaje fue del 35,1%. Esta reducción ha sido debida, fundamentalmente, al conocimiento de los resultados obtenidos en los estudios anteriormente citados y al aumento, sobre todo en el último periodo, del número de cesáreas electivas para la prevención de la transmisión perinatal.

No hemos encontrado relación entre un aumento de la transmisión perinatal y el tiempo de amniorraxis superior a las cuatro horas, debido al escaso número de niños infectados por el virus, aunque como veremos, y al igual que sucede con otras variables al aplicar el análisis bivariado, las Odds Ratios crudas (ORc) muestran ciertas tendencias, que probablemente se confirmarían en el caso de aumentar la muestra. Así, la OR cruda del tiempo de amniorraxis inferior o igual a cuatro horas es de 0,733 (IC al 95%: 0,289-1,862), por lo que, según esto, el tiempo inferior a 4 horas ejercería cierto papel protector frente a la transmisión

5.3.9 Tipo o vía de parto

La vía de parto es una de las variables que ha experimentado una importante transformación. En nuestro estudio, hemos observado una disminución de los partos vaginales y las cesáreas urgentes frente al aumento de la cesárea electiva, sobre todo a partir de la publicación del meta-análisis publicado en 1999 por el International Perinatal HIV Group (1999), según el cual la cesárea electiva o programada antes del inicio del parto o de la ruptura de membranas, reduce el riesgo de transmisión vertical, independientemente del tratamiento con zidovudina. Así, vemos como a partir de 1999 (tercer periodo) se produce el citado aumento. Este incremento en el número de cesáreas electivas, también se ha producido en el resto de Europa, como así lo comunica el Colaborativo Europeo en uno de sus últimos trabajos (ECS, 2001), en el que citan como prácticamente dobló su frecuencia entre 1992 (10%) y 1993 (19%), a raíz del trabajo publicado por ellos mismos en ese año (ECS, 1992), y posteriormente esta frecuencia ha alcanzado el 71% durante el bienio 1999-2000.

En nuestro trabajo, la tasa de cesárea electiva ha pasado de no existir durante el primer periodo (0%), a un 6,8% durante el periodo 1995-1998 y a un 39,2% entre los años 1999-2001.

El papel de la cesárea urgente o cesárea de recurso ha disminuido en nuestra serie, pero de forma muy discreta. Así, ha pasado de un 24,5%, en el primer periodo, a un 19,6% en el tercero. La ausencia de una disminución más ostensible, cabe buscarla en las indicaciones obstétricas de la cesárea y en la transformación a cesárea urgente de aquellos casos de pacientes programadas para cesárea electiva o en las que las condiciones obstétricas auguraran una duración prolongada del segundo estadio del parto, y por lo tanto un aumento del riesgo de transmisión perinatal (The_International_Perinatal_HIV_Group, 2001).

La significativa interacción entre el uso profiláctico de la Zidovudina y la práctica de la cesárea electiva en la reducción de la transmisión vertical ha sido comunicada en varios e importantes artículos (Kind, 1998; Mandelbrot, 1998). En nuestro estudio, la tasa de transmisión en el grupo de cesárea electiva fue del 4,2%, frente al 11,8% que se obtuvo en el grupo que finalizó la gestación mediante parto vaginal o cesárea urgente. Esta diferencia no fue significativa ($p: 0.256$), pero en el análisis bivariado entre transmisión vertical y cesárea electiva, podemos entrever ese papel protector que se le ha conferido a este tipo de intervención (OR: 0,325; IC 95%: 0,042-2,502), y que quedó demostrado en el meta-análisis citado anteriormente (1999).

5.4 Infección neonatal (transmisión perinatal)

De las 306 pacientes que dieron a luz en nuestro centro, conseguimos conocer el estado serológico de 235 niños. Excluimos, por motivos de cálculo, a tres recién nacidos procedentes de una gestación gemelar (óbito fetal postparto inmediato) y de una gestación triple, de la que no resultaron infectados ninguno de ellos.

Como hemos podido observar, la tasa de transmisión perinatal ha ido disminuyendo a lo largo de los tres periodos del estudio, de un 12,8% en el periodo 1986-1994, a un 6% en el periodo 1999-2001, aunque las diferencias no fueran significativas, debido al escaso número de niños infectados. La tasa global de transmisión perinatal fue de un 11%.

Todos los trabajos publicados sobre transmisión vertical del VIH, objetivan el gran cambio producido, sobre todo a partir de la publicación por Connor en 1994, del estudio sobre la utilización de la Zidovudina durante la gestación y el parto (Connor, 1994), pues anteriormente a la utilización de este fármaco en perinatología, las tasas de transmisión en los países desarrollados y en poblaciones que no utilizaran lactancia materna, se situaban alrededor del 15% (ECS, 1992), tasa similar a la observada, por nosotros, en el primer periodo del estudio, antes de la introducción de la zidovudina. Posteriormente a la introducción de este fármaco, la tasa de transmisión disminuyó en todas las series (Coll, 1995; Connor, 1994; Mandelbrot, 1998; Sperling, 1996), ocurriendo de forma similar en nuestra población. Tras la llegada a la perinatología, de otros fármacos ya utilizados en la terapéutica del paciente infectado por el VIH, como los inhibidores de las proteasas, y el inicio de la combinación de estos, con análogos de la transcriptasa inversa (ZDV, 3TC, d4T, etc.), las tasas han descendido aún más (ECS, 2001), hasta alcanzar valores de un 1,6%, comunicado por Mandelbrot, en una

cohorte de gestantes que utilizaron la combinación de zidovudina y lamivudina (Mandelbrot, 2001)

Autor	Año	Tasa transmisión vertical (%)
ECS	1988	24
ECS	1992	14,4
Payà	1986-1994	12,8
Connor	1994	8,3
Sperling	1996	7,6
Mandelbrot	1998	6,4
ECS	2001	2,6
Mandelbrot	2001	1,6

Tabla XCV. Repaso histórico de las Tasas de transmisión perinatal

En la tabla anterior podemos observar la evolución favorable de la transmisión vertical, gracias a la aplicación del tratamiento antirretroviral en sus diferentes formas y además, hemos querido hacer constar la tasa de transmisión perinatal del primer periodo de nuestro estudio, época en la que no se realizaba ningún tipo de tratamiento antirretroviral. En los dos siguientes periodos, la tasa global de transmisión vertical ha disminuido, aunque no tanto como esperábamos, en función de las expectativas que ofrecían los tratamientos antirretrovirales aplicados a la gestante y al recién nacido. Este hecho puede explicarse, fundamentalmente, porque siguen existiendo un número, nada despreciable, de gestantes infectadas por el VIH que no realizan un control prenatal adecuado, lo cual conlleva, en la mayoría de ellas, un tratamiento incompleto y unos resultados perinatales, peores de lo esperado.

5.5 Mortalidad Perinatal

La mortalidad global en nuestra serie ha sido del 9,8 por mil, la cual no está por encima de la mortalidad perinatal de la población general. Según cifras obtenidas del Ministerio de Sanidad y Consumo, las cifras de mortalidad perinatal de la población general han disminuido de forma muy espectacular desde 1973, donde la cifra del 16,7 por mil, a un 7,5 por mil, en 1992, cifra difícilmente superable.

La mayoría de estudios sobre transmisión perinatal del VIH, en los que se citan cifras de mortalidad, lo hacen especificando aquella mortalidad que se produce en el seguimiento de los niños infectados por el VIH, no especifican la mortalidad perinatal global que se puede producir en el conjunto de gestantes infectadas por el VIH. Los estudios africanos, no son valorables en nuestro trabajo, pues las condiciones de nutrición, de otras infecciones (malaria, infecciones tropicales, etc.), económicas, sociales y culturales no hacen comparables las cifras de mortalidad perinatal.

5.6 Factores de riesgo de mal control gestacional

Durante años, el control prenatal de las pacientes seropositivas ha sido escaso y difícil, debido a las condiciones sociales que rodean a gran parte de estas pacientes (especialmente las adictas a drogas por vía parenteral –advp-), como por ejemplo, bajo nivel socio-económico, cultural, etc., los cuales motivan, en mayor o menor grado, un incumplimiento en el seguimiento regular en los diferentes centros de salud, con el consiguiente mal control antenatal y el consecuente aumento del riesgo de aparición de patología obstétrica, como la prematuridad, el desprendimiento precoz de la placenta normalmente inserta, el bajo peso al nacimiento o el retraso de crecimiento intrauterino (Lambert, 2000).

En los últimos años hemos podido asistir a una mejora en la asistencia prenatal a estas pacientes, que de modo voluntario acuden con mayor facilidad y asiduidad a los controles. Este hecho puede explicarse por el cambio en el patrón de contagio al que hacíamos referencia en un apartado anterior (menor número de advp y mayor contagio heterosexual) y por el uso de medicaciones que intervienen en la disminución de la transmisión vertical, cuyos favorables resultados refuerzan esta conducta. Así lo hemos constatado en nuestro estudio, pues la proporción de pacientes que acudían a los controles prenatales entre los años 1985-1994 no llegaba a la mitad (49,5%), mientras que en las siguientes épocas, los porcentajes de control aumentaron al 64,4% después de la introducción de la zidovudina y al 76,5% dentro de la era de la utilización de la terapia antirretroviral de alta eficacia. No obstante, no debemos olvidar el 23,5% restante de pacientes que no llegan a realizar un mínimo de tres controles antenatales. En el total de nuestro estudio, la tasa global de control prenatal fue del 56,9%.

En la literatura actual sobre epidemiología de la infección VIH en Obstetricia, la mayoría de autores no suelen hacer referencia al seguimiento prenatal y sólo en publicaciones más antiguas es considerado uno de los factores epidemiológicos de importancia. Así, Minkoff cita un control de sus gestantes del 81,2% (Minkoff, 1987), mientras que Chiodo (Chiodo, 1988) y Rider (Ryder, 1989) comunican un control prenatal cercano al 30% de sus pacientes; probablemente la diferencia se encuentre en el tipo de población controlada por cada uno de los autores.

Por ello, en nuestro estudio, hemos querido analizar cuál o cuáles han sido aquellos factores que, de forma más o menos significativa, han contribuido a la mejora o empeoramiento del control prenatal en las pacientes gestantes infectadas por el VIH

5.6.1 Adicción a drogas por vía parenteral

Las pacientes adictas a drogas por vía parenteral (advp), han sido una de las poblaciones problema en nuestro centro, no sólo por la mayor prevalencia de determinadas patologías médicas, si no por ser un colectivo, con una baja tasa de asistencia a los controles médicos habituales. Las advp gestantes, infectadas por el VIH, no han sido una excepción.

En un estudio de cohortes, realizado en el estado de Nueva York en 1995, sobre un total de 2254 gestantes infectadas por el VIH, el factor que provocó un menor número de visitas prenatales fue el uso ilícito de drogas por vía parenteral (OR: 1,64; IC 95%: 1,24-2,17) (Turner, 1995), en nuestro trabajo, hemos diferenciado a las usuarias activas durante la gestación, de las exadictas, observando como estas últimas han empeorado su control prenatal a lo largo de los tres periodos del estudio, así la Odds Ratio de las exadictas en su relación con el control

prenatal, pasó de 0,268 en el periodo 1986-1994 (IC 95%: 0,117-0,613) a 1,944 en el periodo 1999-2001 (IC 95%: 0,474-7,974). Por el contrario, las adictas activas durante la gestación lo han mejorado, siendo su Odds Ratio en el primer periodo de 1,275 (IC 95%: 0,461-3,527) y en el último de 0,201 (IC 95%: 0,016-2,595). Esta mejoría ha sido debida a la implementación, a lo largo de estos años, de programas de mantenimiento con Metadona, proliferación de “centros de día” para la asistencia semiurgente de este tipo de pacientes, etc., lo que ha conllevado un mayor y más estrecho contacto de estas mujeres con los centros sanitarios, y por lo tanto, en nuestro caso, un mayor contacto con la asistencia prenatal. El empeoramiento de las exadictas puede deberse a su desconexión con el mundo de las drogas, y por ello con el centro sanitario, pero sin perder, probablemente, su relación social con el submundo que rodea a la drogadicción.

5.6.2 Tiempo de evolución de la enfermedad

Aquellas pacientes con un mayor tiempo de evolución de su seropositividad, fueron las que acudieron de forma más regular y significativa a los controles prenatales. Esta variable, viene influenciada, a su vez, por otras: el seguimiento de la enfermedad de base, el inicio y control del tratamiento, la mayor concienciación de estas pacientes sobre su estado, al poseer más información que aquellas que han contraído la infección de forma más reciente, o que todavía desconocen su estado de seropositividad. Probablemente, el hecho de desconocer su seropositividad, ha sido uno de los factores que, durante el primer periodo, provocó un menor control gestacional, pues muchas de aquellas pacientes, fueron diagnosticadas durante el parto o el postparto.

En el análisis bivariado del control gestacional relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad, se aprecia, de forma significativa, que las pacientes con mayor tiempo de evolución tienen una Odds Ratio mayor que las pacientes con menor tiempo de evolución (OR: 2.999 vs 1; p: 0,0001- Tabla LXXXV, pagina 181).

5.6.3 Contagio vía sexual

El aumento del contagio a través de la relación heterosexual, y la estabilización de éste a través de la adicción a drogas por vía parenteral, ha producido, secundariamente, que las pacientes acudan con mayor facilidad y predisposición a los controles prenatales. Así, hemos podido apreciar como este control prenatal crecía a lo largo del estudio (49% al 76,5%), paralelamente a como lo hacía el contagio del VIH por vía heterosexual (15% al 43%), tal y como sucedía en los demás países europeos (ECS, 2001). En nuestro estudio, la posibilidad de un correcto control prenatal de aquellas pacientes que habían adquirido la infección por vía sexual fue de 2,44 (Odds Ratio) (IC 95%: 1,459-3,984), frente al valor de referencia (OR: 1) de las pacientes que habían adquirido la infección por otra vía, principalmente por la administración de drogas por vía parenteral.

5.6.4 Tratamiento antirretroviral

Esta variable influye de forma crucial en el control gestacional, pues sería difícilmente explicable la utilización de tratamiento antirretroviral sin supervisión médica. En la actualidad, ha quedado ampliamente demostrado, que el estándar de tratamiento antirretroviral durante la gestación y parto, es la terapia combinada, para llegar a conseguir la mayor reducción de la transmisión perinatal (Public-Health-Service, 1998). La relación encontrada entre estas dos

variables, como hemos dicho, es evidente, y está estrechamente en consonancia con el tipo de tratamiento que la paciente realice, pues, si observamos la Odds Ratio de control gestacional en las pacientes que utilizaron monoterapia, difiere substancialmente de la Odds Ratio de las pacientes que siguieron algún tipo de terapia combinada (6,739 vs 20,189), dado que estas últimas son más susceptibles de un mayor número de controles médicos.

A modo de resumen, tal y como se expuso en el capítulo de resultados, los factores de riesgo de mal control gestacional de nuestra población, y probablemente, algunos de ellos aplicables a la mayoría de poblaciones, han sido: pertenecer al primer periodo del estudio (1986-1994), ser exadicta a drogas por vía parenteral, infección reciente por el VIH y haber adquirido la infección por una vía distinta a la sexual.

6 CONCLUSIONES

1. A lo largo del estudio, se ha producido una disminución a la mitad de la tasa de transmisión perinatal del VIH. Esta tasa ha sido de 12,8% en el periodo 1986-1994, de 11,5% en el periodo 1994-1998 y de 6% en el periodo 1999-2001. El escaso número de niños infectados no nos permite establecer una relación significativa, entre tratamiento y transmisión vertical, pero se observa un cierto efecto protector de aquel, frente a la transmisión perinatal del VIH. Así pues, la evolución de la transmisión vertical, en este estudio, ha sido favorable y, han contribuido a ello, la introducción del tratamiento antirretroviral, la cesárea electiva y el mayor control gestacional.
2. En nuestro centro, la prevalencia total de seropositividad VIH durante la gestación, ha sido del 2,77 %, observándose una disminución progresiva de ésta, desde el primer al tercer periodo (3,91% -1986-1994-; 2,01% -1994-1998-; 1,67% -1999-2001-), traduciendo un cambio poblacional local y general. Destacamos una alta prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C, en esta población VIH positiva, y sobre todo en aquellas que adquirieron la enfermedad a través de la adicción a drogas por vía parenteral.
3. Hemos asistido a un aumento de la edad media de las gestantes, en el momento del parto, reflejando, como sucede en la población general seronegativa, un retraso en a edad del inicio de la maternidad. Así mismo, se ha producido un cambio en la proporción de los diferentes tipos de contagio del VIH. En el periodo 1986-1994 predominó el contagio a través de la adicción a drogas por vía parenteral, mientras que en los periodos 1995-1998

- y 1999-2001 se observa un aumento del contagio por vía sexual, con una estabilización del parenteral.
4. En la actualidad, la mayoría de las pacientes conoce su estado de seropositividad con anterioridad al embarazo, mientras que al inicio del estudio, la mitad de ellas lo desconocían en el momento de iniciar su gestación. Además, en estos momentos, un 29,4% de nuestras pacientes, se encuentran en estadios avanzados de la enfermedad (estadios con criterios de SIDA), con un mayor nivel de inmunodepresión que al inicio del estudio, lo cual refleja, que la infección por el VIH se ha convertido en una enfermedad crónica, gracias al tratamiento antirretroviral de alta eficacia.
 5. El control gestacional de las pacientes VIH ha mejorado ostensiblemente en el tiempo (49,5% a 76,5%), pero sigue existiendo un 25% de pacientes no controladas. La pertenencia al periodo 1986-1994, el hecho de ser exadicta a drogas por vía parenteral, la infección reciente por VIH y haber adquirido la infección por una vía distinta a la sexual, han demostrado ser factores de riesgo de mal control gestacional en nuestra población.
 6. La mortalidad perinatal global fue del 9,8 por mil. En los tres casos de muerte perinatal, la conducta obstétrica fue correcta, siendo causas difícilmente evitables. No hemos objetivado un aumento de la mortalidad perinatal en el grupo del estudio, al compararlo con la población general.
 7. Existe una mayor prevalencia de patología obstétrica ligada a la gestante infectada por el VIH. La prematuridad se ha asociado directamente a la adicción anterior o actual de drogas por vía parenteral, sin estar relacionada con el nivel de inmunodepresión (nivel de

- linfocitos CD4). El bajo peso al nacer también estuvo relacionado con el uso de drogas vía parenteral.
8. La población de gestantes VIH positivas, tiene una elevada prevalencia de patología cervical (28,2%), lo que advierte sobre la necesidad de campañas de cribaje en esta población (gestante y no gestante), aprovechando el control prenatal para realizar este cribaje cervical.
 9. Se ha producido una buena implementación del protocolo 076 (utilización de ZDV intraparto y al recién nacido), y de la terapia antirretroviral combinada, observándose peor adherencia en las pacientes adictas y exadictas a drogas por vía parenteral. El tratamiento antirretroviral durante el embarazo, disminuye la carga viral en el momento del parto.
 10. La reducción del tiempo de amniorraxis ha sido debida a la introducción de la cesárea electiva, como forma de finalización de la gestación, y al reconocimiento de éste como factor de riesgo de transmisión vertical.
 11. La cesárea electiva se está convirtiendo en la vía de parto de elección de las gestantes infectadas por el VIH, en detrimento de la cesárea urgente y el parto vaginal. Además, en el grupo de cesárea electiva observamos una menor tasa de transmisión vertical (4,2%) que en el grupo, en el que la vía de parto fue vaginal o mediante cesárea urgente (11,8%).

7 BIBLIOGRAFIA

Abrams, E. J., Matheson, P. B., Thomas, P. A., Thea, D. M., Krasinski, K., Lambert, G., Shaffer, N., Bamji, M., Hutson, D., Grimm, K. "Neonatal predictors of infection status and early death among 332 infants at risk of HIV-1 infection monitored prospectively from birth. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group". *Pediatrics* 1995; 96(3 Pt 1): 451-8.

Administration., F. a. D. FDA Public Health Advisory: reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for treatment of human immunodeficiency virus (HIV). Rockville, MD, Food and Drug Administration, Public Health Service, Department of Health and Human Services 1997.

Albert, J., Fiore, J., Fenyo, E. "Biological phenotype of HIV-1 and transmission (letter)". *AIDS* 1995; 9: 822-3.

Alkhatib, G., Combadiere, C., Broder, C., Feng, Y., Kennedy, P., Murphy, P., Berger, E. "CCR5: a RANTES MIP-1 alpha, MIP-1 beta receptor as a fusion cofactor for macrophage". *Science* 1996; 272: 1955-1958.

Alliegro, M., Dorrucchi, M., Phillips, A., et al. "Incidence and consequences of pregnancy in women with known duration of HIV infection. Italian Seroconversion Study Group". *Arch Int Med* 1997; 157: 2585-90.

Barré-Sinoussi F, C. J., Rey F et al. "Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS." *Science* 1983; 220: 868-871.

Blanche, S., Rouzioux, C., Moscato, M. L., Veber, F., Mayaux, M. J., Jacomet, C., Tricoire, J., Deville, A., Vial, M., Firtion, G., et al. "A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group". *N Engl J Med* 1989; 320(25): 1643-8.

Blanche, S., Tardieu, M., Rustin, P. "Perisistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues". *Lancet* 1999; 354 (9184): 1084-1089.

Bleul, C., Farzan, M., Choe, H., Parolin, C., Clark-lewis, L., Sodroski, J., Springer, T. "The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry." *Nature* 1996; 382: 829-833.

Bonacini, M. "Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues". *Arch Intern Med* 2000; 160(22): 3365-73.

Bongain, A., Rampal, A., Durant, J., Michiels, J. F., Dellamonica, P., Gillet, J. Y. "Cervical intra-epithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996.

Borkowsky, W., Krasinski, K., Cao, Y., Ho, D., Pollack, H., Moore, T., Chen, S. H., Allen, M., Tao, P. T. "Correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes". *J Pediatr* 1994; 125(3): 345-51.

Brettle, R. P., Raab, G. M., Ross, A., Fielding, K. L., Gore, S. M., Bird, A. G. "HIV infection in women: immunological markers and the influence of pregnancy". *Aids* 1995; 9(10): 1177-84.

Brocklehurst, P., French, R. "The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis". *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (8): 836-848.

Bulterys, M., Landesman, S., Burns, D. N., Rubinstein, A., Goedert, J. J. "Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997.

Bunnell, R. E., Yanpaisarn, S., Kilmarx, P. H., Rhodes, P. H., Limpakarnjanarat, K., Srismith, R., Mastro, T. D., St Louis, M. E. "HIV-1 seroprevalence among childbearing women in northern Thailand: monitoring a rapidly evolving epidemic". *Aids* 1999; 13(4): 509-15.

Burns, D. N., Landesman, S., Minkoff, H., Wright, D. J., Waters, D., Mitchell, R. M., Rubinstein, A., Willoughby, A., Goedert, J. J. "The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type 1 infection: antepartum and postpartum changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load". *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(2): 355-9.

Cabero, L. *Retraso del crecimiento intrauterino*. Riesgo elevado obstétrico. S. A. Masson. Barcelona 1996. 200-217.

Cameron, D., Simonsen, J., D'Costa, L. "Female to male transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk factors for seroconversion in men." *Lancet* 1989; 2: 403-7.

Cao, Y., Krogstad, P., Korber, B. T., Koup, R. A., Muldoon, M., Macken, C., Song, J. L., Jin, Z., Zhao, J. Q., Clapp, S., Chen, I. S., Ho, D. D., Ammann, A. J. "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.

Casabona, J., Sanchez Ruiz, E., Salas, T., Curell, N., Fortuny, C., Marti Gaudes, C., Rodes, A. "Transmision vertical del VIH: epidemiologia descriptiva, factores de riesgo y supervivencia (I)". *An Esp Pediatr* 1992; 37(5): 367-71.

CDC. "Pneumocystis pneumonia. Los Angeles". *MMWR* 1981; 30: 250-252.

CDC. "Update on Kaposi's Sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons. United States". *MMWR* 1982; 31: 294-301.

CDC. "Opportunistic infections and Kaposi's Sarcoma among haitians in the United States". *MMWR* 1982; 31: 353-361.

CDC. "Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants. New York. New Jersey." *MMWR* 1982; 31: 665-668.

CDC. "Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). New York." MMWR 1983; 31: 697-698.

CDC. "clasificación clínica VIH". MMWR 1992; 42((RR-17)).

CDC. "AIDS weekly surveillance report". MMWR 1988; 1: 654.

CDC. "Management of possible sexual, injecting-drug-use, or other nonoccupational exposure to HIV, including considerations related to antiretroviral therapy". MMWR 1998; 47: 151-4.

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

CDC. "AIDS Surveillance Report". MMWR 2001; 13(1).

Cesarman E, al, e. "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas". N Engl J Med 1995; 332: 1186.

Chaisilwattana P, Chuachoowong R, Siriwasin W, Bhadrakom C, Mangclaviraj Y, Young NL, Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Mastro TD, N, S. "Chlamydial and gonococcal cervicitis in HIV-seropositive and HIV-seronegative pregnant women in Bangkok: prevalence, risk factors, and relation to perinatal HIV transmission". Sex Transm Dis. 1997; 24(9): 495-502.

Chang, Y., al, e. "Identification of Herpes-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma". Science 1994; 266: 1865.

Chasnoff, I., Burns, W., Schnoll, S., Burns, K. "Cocaine use in pregnancy". *N Engl J Med* 1985; 313: 666-669.

Chiodo, F., Ricchi, E., Costigliola, P., Michelaci, L., Bovicelli, L. *Effects of HIV infection en the pregnancy*. Infection a HIV chez la mère et l'enfant. P. J. Berrebí A, Tricoire J, Pontonnier G. Toulouse, Privat 1988. 177-189.

Chirgwin, K. D., Feldman, J., Dehovitz, J. A., Minkoff, H., Landesman, S. H. "Incidence and risk factors for heterosexually acquired HIV in an inner-city cohort of women: temporal association with pregnancy". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20(3): 295-9.

Choe, H., Farzan, M., Sun, Y., al., e. "The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates." *Cell* 1996; 85: 1135-1148.

Chouquet, C., Burgard, M., Richardson, S., Rouzioux, C., Costagliola, D. "Timing of mother-to-child HIV-1 transmission and diagnosis of infection based on polymerase chain reaction in the neonatal period by a non-parametric method [letter]". *Aids* 1997.

Chuachoowong, R., Shaffer, N., Siriwasin, W., Chaisilwattana, P., Young, N. L., Mock, P. A., Chearskul, S., Waranawat, N., Chaowanachan, T., Karon, J., Simonds, R. J., Mastro, T. D. "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(1): 99-106.

Coll, O., Martínez de Tejada, B., Sánchez, E. "Papel de la zidovudina y de la cesarea en la prevención de la transmisión vertical del VIH". *Med Clin (Barc)* 1995; 104(5): 183-4.

Collman, R., Godfrey, B., Cutilli, J., et al. "Macrophage tropic strains of human immunodeficiency virus type I utilize the CD4 receptor." *J Virol* 1990; 64: 4468-4476.

Connor, E. M., Sperling, R. S., Gelber, R., Kiselev, P., Scott, G., M.J., O. S., VanDyke, R., Bey, M., Shearer, W., Jacobson, R. L., et al. "Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group". *N Engl J Med* 1994; 331(18): 1173-80.

Consten, A., van Lanschot, J., Henny, P., Tinnemans, J., van der Meer, J. "A prospective study on the risk of exposure to HIV during surgery in Zambia". *AIDS* 1995; 9: 585-8.

Contopoulos-Ioannidis, D. G., Ioannidis, J. P. "Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission: a meta-analysis". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18(2): 126-35.

Cooper, E., Charurat, M., Mofenson, L., et al "Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission". *JAIDS* 2001.

Cu Uvin, S., Caliendo, A., Reinert, S., et al. "HIV-1 in the female genital tract and the effect of antiretroviral therapy". *AIDS* 1998; 12: 826-7.

Dagleish, A., Beverly, P., Clapham, P., et al. "The CD4 antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retroviruses." *Nature* 1984; 312: 763-767.

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

de Martino, M., Tovo, P.-A., Tozzi, A., et al. "HIV-1 transmission through breastmilk: appraisal of risk according to duration of feeding". *AIDS* 1992; 6: 991-997.

Dean, M., Carrington, M., Winkler, C., et al. "Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study." *Science* 1996; 273: 1856-62.

Delgado-Iribarren, A., Calvo, M., Perez, A., del Alamo, M., Cercenado, S. "Intravenous drug users serologic control: what may be prevented?". *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18(1): 2-5.

Deng, H., Liu, R., Ellmeier, W., et al. "Identification of a major co-receptor for a primary isolates of HIV-1." *Nature* 1996; 381: 661-666.

Dickover, R. E., Garratty, E. M., Herman, S. A., Sim, M. S., Plaeger, S., Boyer, P. J., Keller, M., Deveikis, A., Stiehm, E. R., Bryson, Y. J. "Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load". *Jama* 1996; 275(8): 599-605.

Dominguez, A., Bruguera, M., Vidal, J., Plans, P., Salleras, L. "Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain". *J Med Virol* 2001; 65(4): 688-93.

Dragic, T., Litwin, V., Allaway, P., et al. "HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5." *Nature* 1996; 381: 667-673.

Dreyfuss, M. L., Msamanga, G. I., Spiegelman, D., Hunter, D. J., Urassa, E. J., Hertzmark, E., Fawzi, W. W. "Determinants of low birth weight among HIV-infected pregnant women in Tanzania". *Am J Clin Nutr* 2001; 74(6): 814-26.

Dube, M. "Metabolic complications of antiretroviral therapies". *AIDS* 1998; 10: 41-48.

Dunn, D. T., Brandt, C. D., Krivine, A., Cassol, S. A., Roques, P., Borkowsky, W., De Rossi, A., Denamur, E., Ehrnst, A., Loveday, C. "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(9): F7-11.

Dunn, D. T., Newell, M. L., Ades, A. E., Peckham, C. S. "Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding". *Lancet* 1992; 340(8819): 585-8.

Eastone, J., Decker, C. "New-onset Diabetes Mellitus associated with use of protease inhibitor". *Ann Intern Med* 1997; 127: 948.

ECE. "Mother-to-child transmission of HIV infection. The European Collaborative Study". *Lancet* 1988; 2(8619): 1039-43.

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

ECS. "Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration". *Lancet* 1999; 353(9158): 1035-9.

ECS. "Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. The European Collaborative Study". *AIDS* 1999; 13: 1377-1385.

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

Edwards, S., Carne, C. "Oral sex and the transmission of viral STIs". *Sex Transm Infect.* 1998; 74(1): 6-10.

European Collaborative Study. "Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection." *Lancet* 1994; 343(8911): 1464-7.

Faucher, P., Batallan, A., Bastian, H., Matheron, S., Morau, G., Madelenat, P., Benifla, J. L. "Management of pregnant women infected with HIV at Bichat Hospital between 1990 and 1998: analysis of 202 pregnancies". *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29(3): 211-25.

Fawzi, W. W., Msamanga, G., Hunter, D., Urassa, E., Renjifo, B., Mwakagile, D., Hertzmark, E., Coley, J., Garland, M., Kapiga, S., Antelman, G., Essex, M., Spiegelman, D. "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.

Feng, Y., Broder, C., Kennedy, P., Berger, E. "HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G-protein -coupled receptor." *Science* 1996; 272: 872-877.

Fong, I., et al. "The natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with AIDS". *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1305.

Foradada, C. *Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina preventiva. Bellaterra, Universidad Autónoma de Barcelona 1990: 360.

French, R., Brocklehurst, P. "The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV: a systematic review of the literature and meta-analysis." *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 827-35.

Friedman-Kien AE, Laubenstein LJ, Rubinstein P, et al. "Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men". *Ann Intern Med* 1982; 96: 693-700.

Gallo, R., Salahuddin SZ, Popovic M, et al. "Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS". *Science* 1984; 224: 500-503.

Garcia, P., Kalish, L., Pitt, J. "Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission". *N Engl J Med* 1999; 341(6): 394-402.

Garland, M., Szeto, H. H., Daniel, S. S., Tropper, P. J., Myers, M. M., Stark, R. I. "Placental transfer and fetal metabolism of zidovudine in the baboon". *Pediatr Res* 1998; 44(1): 47-53.

Gilks, C., Wilkinson, D. "Reducing the risk of nosocomial HIV infection in british health workers working overseas: role of post-exposure prophylaxis". *Br Med J* 1998; 316: 1158-60.

Goedert, J., Sarngadharan, M., Biggar, R., et al. "Determinants of retrovirus (HTLV-III) antibody and immunodeficiency conditions in homosexual." *Lancet* 1984; 2: 721-724.

Goedert, J. J., Duliege, A. M., Amos, C. I., Felton, S., Biggar, R. J. "High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-exposed Twins". *Lancet* 1991; 338(8781): 1471-5.

Goedert, J. J., Mendez, H., Drummond, J. E., Robert-Guroff, M., Minkoff, H. L., Holman, S., Stevens, R., Rubinstein, A., Blattner, W. A., Willoughby, A., et al. "Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1: association with prematurity or low anti-gp120". *Lancet* 1989; 2(8676): 1351-4.

Goodman, L., Croke, V., Rodman, A., Alexander, M. K. "Cervical dysplasia in women with HIV". *Nurse Pract* 1999; 24(8): 79-80, 82, 84-5.

Gordillo, V., Del Amo, J., Soriano, V., Gonzalez-Lahoz, J. "Socio-demographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy". *AIDS* 1999; 13: 1763-1769.

Gottlieb, M., Schroff, 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: 1425-1431.

Greenberg, B. L., Semba, R. D., Vink, P. E., Farley, J. J., Sivapalasingam, M., Steketee, R. W., Thea, D. M., Schoenbaum, E. E. "Vitamin A deficiency and maternal-infant transmissions of HIV in two metropolitan areas in the United States". *Aids* 1997.

Gregory, K., Henry, O., Ramicone, E. "Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery." *Obstet Gynecol* 1998; 92(4 Pt 1): 507-513.

Guilliam, B., Dyer, J., Fiscus, S., et al. "Effects of reverse transcriptase inhibitor therapy on the HIV-1 viral burden in semen". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15: 54-60.

Gupta, P., Mellors, J., Kingsley, L., et al. "High viral load in semen of human immunodeficiency virus type 1-infected men at all stages of disease and its reduction by therapy with protease and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors". *J Virol* 1997; 71: 6271-5.

Guyer, B., Strobino, D. M., Ventura, S. J., MacDorman, M., Martin, J. A. "Annual summary of vital statistics--1995". *Pediatrics* 1996.

Hammed, K., Winters, M., Holodniy, M., Katzenstein, D., Merigan, T. "Deteccion of human immunodeficiency virus type 1 in semen: effects of disease stage and nucleoside therapy". *J Infect Dis* 1993; 167: 798-802.

Hart, C., Lennox, J., Pratt-Palmore, M. "Correlation of human immunodeficiency virus type 1RNA levels in blood and the female genital tract". *J Infect Dis* 1999; 179(4): 871-882.

Hebert, P., Reed, G., Entman, S., et al. "Serious maternal morbidity after childbirth: prolonged hospital stays and readmissions". *Obstet Gynecol* 1999; 94(6): 942-947.

Henin, Y., Mandelbrot, L., Henrion, R., Pradinaud, R., Coulaud, J. P., Montagnier, L. "Virus excretion in the cervicovaginal secretions of pregnant and nonpregnant HIV-infected women". *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6(1): 72-5.

Hernandez-Aguado, I., Ramos-Rincon, J. M., Avinio, M. J., Gonzalez-Aracil, J., Perez-Hoyos, S., de la Hera, M. G. "Measures to reduce HIV infection have not been successful to reduce the prevalence of HCV in intravenous drug users". *Eur J Epidemiol* 2001; 17(6): 539-44.

Hessol, N., Lifson, A., GW, R. "Natural history of Human immunodeficiency virus infection and key predictors of HIV disease progression". *AIDS Clin Rev* 1989: 69-93.

Hill, W., Bolton, V., Carlson, J. "Isolation of acquired immunodeficiency syndrome virus from the placenta." *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 10-1.

HIV/AIDS surveillance report. "Atlanta: Centers for Disease control and Prevention". 1998; 10(2): 1-43.

Ho, D., Schooley, R., Rota, T., Kaplan, J., Flynn, T., Salahuddin, S., Gonda, M., Hirsch, M. "HTLV-III in the semen and blood of a healthy homosexual man." *Science* 1984; 226(4673): 451-453.

Holcomb, K., Abulafia, O., Matthews, R. P., Chapman, J. E., Borges, A., Lee, Y. C., Buhl, A. "The significance of ASCUS cytology in HIV-positive women". *Gynecol Oncol* 1999; 75(1): 118-21.

Holtzman, D., al, e. "New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: Causation and clinical features in 100 cases." *Am J Med* 1989; 87: 173.

Howard, L., Minkoff, H., Henderson, C. "Pregnancy outcomes among mothers infected with human immunodeficiency virus and uninfected control subjects." *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1598-1604.

Hu, D., Dondero, T., Rayfield, M., et al. "The emerging genetic diversity of HIV. The importance of global surveillance for diagnostics, research and prevention." *JAMA* 1996; 275: 210-16.

Hutto, C., Parks, W. P., Lai, S. H., Mastrucci, M. T., Mitchell, C., Munoz, J., Trapido, E., Master, I. M., Scott, G. B. "A hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1". *J Pediatr* 1991; 118(3): 347-53.

Hutto, C., Scott, G., Mitchell, C., Parks, W. "Maternal risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)". *Proceedings de la V Conferencia Internacional sobre el SIDA, Montreal (1989)*.

Ibdah, J., Bennet, M., Rinaldo, P., et al. "A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women". *N Engl J Med* 1999; 340 (22): 1723-1731.

INS. "Instituto Nacional de Salud "Carlos III". Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de casos de SIDA. Situación a 30 de Junio del 2002. Informe semestral nº 1". 2002.

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 J Med* 1999; 340(13): 977-87.

Italian Collaborative Study. "Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in Italy: temporal trends and determinants of infection". *Human Reproduction* 1999; 14(1): 242-246.

Iverson, A., Larsen, A., Jensen, T., et al. "Distinct determinants of human immunodeficiency virus type 1 RNA and DNA loads in vaginal and cervical secretions". *J Infect Dis* 1998; 177(5): 1214-1220.

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

Kalish, L. A., Pitt, J., Lew, J., Landesman, S., Diaz, C., Hershow, R., Hollinger, F. B., Pagano, M., Smeriglio, V., Moye, J. "Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection on the basis of age at first positive culture. Women and Infants Transmission Study (WITS)". *J Infect Dis* 1997.

Kaplan, E., Heimer, R. "A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing". *JAIDS* 1992; 5: 1116-8.

Kennedy, C. M., Coutsooudis, A., Kuhn, L., Pillay, K., Mburu, A., Stein, Z., Coovadia, H. "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.

Kind, C., Rudin, C., Siegrist, C. A., Wyler, C. A., Biedermann, K., Lauper, U., Irion, O., Schupbach, J., Nadal, D. "Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group". *Aids* 1998; 12(2): 205-10.

Klatzmann, D., Champagne, E., Clamaret, S., et al. "T-lymphocyte T4 molecule behaves as a receptor for human retrovirus LAV." *Nature* 1984; 312: 767-771.

Kuhn, L., Abrams, E., Chinchilla, M., Tsai, W., Thea, D. "Sensitivity of DNA-Polymerase chain reaction in the neonatal period [letter]". *AIDS* 1996; 10: 1181-1182.

Kuhn, L., Abrams, E. J., Matheson, P. B., Thomas, P. A., Lambert, G., Bamji, M., Greenberg, B., Steketee, R. W., Thea, D. M. "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.

Kuhn, L., Stein, Z. A., Thomas, P. A., Singh, T., Tsai, W. Y. "Maternal-infant HIV transmission and circumstances of delivery". *Am J Public Health* 1994; 84(7): 1110-5.

Kuhn, L., Steketee, R. W., Weedon, J., Abrams, E. J., Lambert, G., Bamji, M., Schoenbaum, E., Farley, J., Nesheim, S. R., Palumbo, P., Simonds, R. J., Thea, D. M. "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.

Laga, M., Manoka, A., Kivuvu, M., et al. "Advanced immunodeficiency as a risk factor for heterosexual transmission of HIV." *AIDS* 1993; 3: 361-6.

Lallemant, M., Jourdain, G., Le Coeur, S., Kim, S., Koetsawang, S., Comeau, A. M., Phoolcharoen, W., Essex, M., McIntosh, K., Vithayasai, V. "A trial of shortened zidovudine

regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators". *N Engl J Med* 2000; 343(14): 982-91.

Lambert, J. S., Watts, D. H., Mofenson, L., Stieh, E. R., Harris, D. R., Bethel, J., Whitehouse, J., Jimenez, E., Gandia, J., Scott, G., O'Sullivan, M. J., Kovacs, A., Stek, A., Shearer, W. T., Hammill, H., van Dyke, R., Maupin, R., Silio, M., Fowler, M. G. "Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team". *Aids* 2000; 14(10): 1389-99.

Landesman, S., Minkoff, H., Holman, S., McCalla, S., Sijin, O. "Serosurvey of human immunodeficiency virus infection in parturients. Implications for human immunodeficiency virus testing programs of pregnant women". *Jama* 1987; 258(19): 2701-3.

Landesman, S. H., Kalish, L. A., Burns, D. N., Minkoff, H., Fox, H. E., Zorrilla, C., Garcia, P., Fowler, M. G., Mofenson, L., Tuomala, R. "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.

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

Latkin, C., Mandell, W., Vlahov, D. "The relationship between risk networks' patterns of crack cocaine and alcohol consumption and HIV-related sexual behaviors among adult injection drug users: a prospective study". *Drug Alcohol Depend* 1996; 42(3): 175-81.

Lazzarin, A., Saracco, A., Musicco, M., Nocolosi, A. "Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and women's susceptibility. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission". *Arch Intern Med* 1991; 151: 2411-6.

Lee, M., Hallmark, R., Frenkel, L., Del Priore, G. "Maternal Syphilis and vertical transmission of Human Immunodeficiency Virus type-1 infection." *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 63: 247-52.

Leroy, V., Ladner, J., Nyiraziraje, M., et al. "Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994. Pregnancy and HIV Study Group". *AIDS* 1998; 12(6): 643-650.

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

Lipshultz, S. E., Easley, K. A., Orav, E. J., Kaplan, S., Starc, T. J., Bricker, J. T., Lai, W. W., Moodie, D. S., Sopko, G., McIntosh, K., Colan, S. D. "Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group". *N Engl J Med* 2000; 343(11): 759-66.

Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, et al. "Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study." *AIDS* 1998; 12 (18): F241-F247.

Lusso, P., Gallo, R. "Human herpesvirus 6 in AIDS". *Immunol Today* 1995; 2: 67.

Luzzati, R., Del Bravo, P., Di Perri, G., Luzzani, A., Concia, E. "Riboflavine and severe lactic acidosis [letter]". *Lancet* 1999; 353(9156): 901-2.

MacGregor, S. N. "Human immunodeficiency virus infection in pregnancy". *Clin Perinatol* 1991; 18(1): 33-50.

Maddon, P., Dalglish, J., McDougal, P., et al. "The T4 gene encodes the AIDS receptor and is expressed in the immune system and the brain". *Cell* 1986; 47: 333-348.

Mandelbrot, L., Chenadec, J., Berrebi, A., Bongain, A., Benifla, J. L., Delfraissy, J. F., Blanche, S., Mayaux, M. J. "Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort". *Jama* 1998; 280(1): 55-60.

Mandelbrot, L., Landreau-Mascaro, A., Rekacewicz, C., Berrebi, A., Benifla, J. L., Burgard, M., Lachassine, E., Barret, B., Chaix, M. L., Bongain, A., Ciraru-Vigneron, N., Crenn-Hebert, C., Delfraissy, J. F., Rouzioux, C., Mayaux, M. J., Blanche, S. "Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1". *Jama* 2001; 285(16): 2083-93.

Mannheimer, S., R. S. "Protozoal infections in patients with AIDS. Cryptosporidiosis, isosporiosis, cyclosporiasis, and microsporidiosis." *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 483.

Marion, R., Wiznia, A., Hutcheon, R., Rubinstein, A. "Human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) embriopathy." *Am J Dis Child* 1986; 140: 638-640.

Markson, L. E., Turner, B. J., Houchens, R., Silverman, N. S., Cosler, L., Takyi, B. K. "Association of maternal HIV infection with low birth weight". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996.

Martin, J., Brown, D., Matthews-Davis, N., Reardon, J. "Effects of antiviral nucleoside analogues of human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1994; 38: 2743-2749.

Martin, R., Boyer, P., Hammill, H., et al. "Incidence of premature birth and neonatal respiratory disease in infants of HIV-positive mothers. The Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus Infection Study Group". *J Pediatr* 1997; 131(6): 851-856.

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: 431-438.

Mayaux, M. J., Dussaix, E., Isopet, J., Rekeciewicz, C., Mandelbrot, L., Ciraru-Vigneron, N., Allemon, M. C., Chambrin, V., Katlama, C., Delfraissy, J. F., Puel, J. "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.

McGowan, J. P., Shah, S. S. "Prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy". *J Antimicrob Chemother* 2000; 46(5): 657-668.

McIntosh, K. "Mitochondrial toxicity of perinatally administered zdv". 7th conference on retroviruses and opportunistic infections, San Francisco 2000.

Mellors, J., et al. "Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma". *Science* 1996; 272: 1167.

Miller, J. J. "Maternal and neonatal morbidity and mortality in cesarean section." *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988; 15: 629-38.

Minkoff, H., Burns, D. N., Landesman, S., Youchah, J., Goedert, J. J., Nugent, R. P., Muenz, L. R., Willoughby, A. D. "The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus". *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(2): 585-9.

Minkoff, H., Nanda, D., Menez, R., Fikrig, S. "Pregnancies resulting in infants with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex: Follow-up of mothers, children, and subsequently born siblings". *Obstet Gynecol* 1987; 69: 288-291.

Mofenson, L., Lambert, J., Stieh, E., et al. "Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine". *N Engl J Med* 1999; 341(6): 385-393.

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.

Moses, S., Plummer, F., Bradley, J., et al. "The association between lack of male circumcision and risk for HIV infection: a review of epidemiological data". *Sex Trans Dis* 1994; 21: 201-10.

Mussico, M., Lazzarin, A., Nicolosi, A., et al. "Antiretroviral treatment of men infected with human immunodeficiency virus type 1 reduces the incidence of heterosexual transmission. Italian Study Group on HIV Heterosexual Transmission". *Arch Intern Med* 1994; 154: 1971-6.

Nduati, R. W., John, G. C., Richardson, B. A., Overbaugh, J., Welch, M., Ndinya-Achola, J., Moses, S., Holmes, K., Onyango, F., Kreiss, J. K. "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., Nahmias, A., Lindsay, M. "Perinatal HIV transmission among women with primary infection during pregnancy". *Int Conf AIDS* (1996).

Newell, M., Dunn, D., Peckham, C., Semprini, A., Pardi, G. "Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. The European Collaborative Study". *Aids* 1996.

Newell, M. L., Peckham, C. S., Lepage, P. "HIV-1 infection in pregnancy: implications for women and children". *Aids* 1990.

Nielsen, T., Hakegaard, K. " Postoperative cesarean section morbidity: a prospective study." *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146(6): 911-915.

Oberlin, E., Amara, A., Bachelier, F., et al. "The CXC chemokine SDF-1 is the ligand for LESTR/fusin and prevents infection by T-cell-line-adapted HIV-1". *Nature* 1996; 382: 833-835.

Ohlsson, A. "Treatment of preterm premature rupture of the membranes. A meta-analysis". *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 890-906.

OMS/ONUSIDA. Resumen de la epidemia mundial de VIH/SIDA (AIDS epidemic update December 2001) 2001.

O'Sullivan, M., Lai, S., Yasin, S., Helfgott, A. "The effect of pregnancy on lymphocyte counts in HIV infected women". *HIV infected Women Conf* (1995).

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

Palasanthiran, P., Ziegler, J., Stewart, G., et al. "Breast-feeding during primary maternal human immunodeficiency virus infection and risk of transmission from mother to infant". *J Infect Dis* 1993; 167: 441-4.

Palefsky, J. M., Minkoff, H., Kalish, L. A., Levine, A., Sacks, H. S., Garcia, P., Young, M., Melnick, S., Miotti, P., Burk, R. "Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women". *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3): 226-36.

Pantaleo G, et al. "Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infections". *N Engl J Med* 1995; 332: 209.

Panther, L. A., Tucker, L., Xu, C., Tuomala, R. E., Mullins, J. I., Anderson, D. J. "Genital tract human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) shedding and inflammation and HIV-1 env diversity in perinatal HIV-1 transmission". *J Infect Dis* 2000; 181(2): 555-63.

Patterson, T. A., Binienda, Z. K., Lipe, G. W., Gillam, M. P., Slikker, W., Jr., Sandberg, J. A. "Transplacental pharmacokinetics and fetal distribution of azidothymidine, its glucuronide, and phosphorylated metabolites in late-term rhesus macaques after maternal infusion". *Drug Metab Dispos* 1997.

Paxton, W., Kang, S. "Chemokine receptor allelic polymorphisms: relationships to HIV resistance and disease progression." *Semin Immunol* 1998; 10: 187-94.

Payà, A., Rovira, M., Carreras, R. "Patología cervical intraepitelial en pacientes gestantes infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)". *Ginecología Clínica y Quirúrgica* 2000; 1(1): 24-26.

Perinatal HIV Guidelines Working Group. 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, <http://www.hivatis.org> 2002.

Petersen, R., Connelly, A., Martin, S. L., Kupper, L. L. "Preventive counseling during prenatal care. Pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS)". *Am J Prev Med* 2001; 20(4): 245-50.

Plummer, F. "Heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type-1 (HIV): interactions of conventional sexually transmitted diseases, , hormonal contraception and HIV-1." *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14 (suppl 1): S5-10.

Plummer, F., Simonsen, J., Cameron, D., et al. "Cofactors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1." *J Infect Dis* 1991; 163: 233-9.

Poiesz, B., Ruscetti, F., Gazdar, A., Bunn, P., Minna, J., Gallo, R. "Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma". *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415-7419.

Pope, M., Frankel, S., Mascola, J., Trkola, A., Isdell, F., Birx, D., Burke, D., Ho, D., Moore, J. "Human immunodeficiency virus type 1 strains of subtypes B and E replicate in cutaneous dendritic cell-T-cell mixtures without displaying subtype-specific tropism". *J Virol* 1997; 71(10): 8001-7.

Price, R. "Neurological complications of HIV infection". *Lancet* 1996; 348: 44.

Public-Health-Service. "Recommendations of the U.S. Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994; 43(Rr-11): 1-20.

Public-Health-Service. "Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. Centers for Disease Control and Prevention [published errata appear in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 Apr 17;47(14):287 and 1998 Apr 24;47(15):315]". *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47(Rr-2): 1-30.

Quinn, T., Wawer, M., Sewankambo, N., et al. "Viral load and risk of heterosexual transmission of HIV-1 among sexual partners". 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2000.

Quinn, T. C., Mann, J. M., Curran, J. W., Piot, P. "AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm". *Science* 1986; 234(4779): 955-63.

Ramos Amador, J. T., Contreras, J. R., Bastero, R., Barrio, C., Moreno, P., Delgado, R., Munoz, E., Jimenez, J. "Estimate of HIV-1 infection prevalence in pregnant women and effectiveness of zidovudine administered during pregnancy in the prevention of vertical transmission". *Med Clin (Barc)* 2000; 114(8): 286-91.

Rasheed, S., Li, Z., Xu, D., Kovacs, A. "Presence of cellfree human immunodeficiency virus in cervicovaginal secretions is independent of viral load in the blood of human immunodeficiency virusinfected women." *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1): 122-129.

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

Read, J. S., Tuomala, R., Kpamegan, E., Zorrilla, C., Landesman, S., Brown, G., Vajaranant, M., Hammill, H., Thompson, B. "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.

Renaud, M., Katlama, C., Mallet, A. "Determinants of paradoxical CD4 cell reconstitution after protease-inhibitor-containing antiretroviral regimen". *AIDS* 1999; 13: 669-676.

Robinson, W. R., Barnes, S. E., Adams, S., Perrin, M. S. "Histology/cytology discrepancies in HIV-infected obstetric patients with normal pap smears". *Gynecol Oncol* 1997; 65(3): 430-3.

Roos, M., Lange, J., de Goede, R., et al. "Viral phenotype and immune response in primary human immunodeficiency virus type 1 infection." *J Infect Dis* 1992; 165: 427-32.

Roques, P., Marce, D., Courpotin, C., Mathieu, F. P., Herve, F., Boussin, F. D., Narwa, R., Meyohas, M. C., Dollfus, C., Dormont, D. "Correlation between HIV provirus burden and in utero transmission". *Aids* 1993.

Rouzioux, C., Costagliola, D., Burgard, M., Blanche, S., Mayaux, M. J., Griscelli, C., Valleron, A. J. "Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group". *Am J Epidemiol* 1995; 142(12): 1330-7.

Ryder, R. W., Nsa, W., Hassig, S. E., Behets, F., Rayfield, M., Ekungola, B., Nelson, A. M., Mulenda, U., Francis, H., Mwandagalirwa, K., 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.

Sandberg JA, Binienda Z, Lipe G, Slikker Jr W. "Placental transfer and fetal disposition of dideoxycytidine (ddC) dideoxyinosine (ddI) (abstract)". *Toxicologist* 1994; 14: 434.

Scott, G., Fischl, M., Kumas, N., et al. "Mothers of infants of acquired immunodeficiency syndrome: evidence for both symptomatic and asymptomatic carriers". *JAMA* 1985; 253: 363-366.

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

Semba, R. D. "Overview of the potential role of vitamin A in mother-to-child transmission of HIV-1". *Acta Paediatr Suppl* 1997.

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.

Sewankambo, N., Gray, R., Wawer, M., et al. "HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis." *Lancet* 1997; 350: 546-50.

Sha, B., D'Amico RD, Landay AL, Spear GT, Massad LS, Rydman RJ, Warner NA, Padnick J, Ackatz L, Charles LA, CA., B. "Evaluation of immunologic markers in cervicovaginal fluid of HIV-infected and uninfected women: implications for the immunologic response to HIV in the female genital tract." *J-Acquir-Immune-Defic-Syindr-Hum-Retrovirol.* 1997; 16(3): 161-168.

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.* P. J. Berrebi A, Tricoire J, Pontonnier G eds. Toulouse 1988. 105-125.

Shaffer, N., Chuachoowong, R., Mock, P., et al. "Shortcourse zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial." *Lancet* 1999; 353(9155): 773-780.

Shaheen, F., Sison, A., McIntosh, L., et al. "Analysis of HIV-1 in cervicovaginal secretions and blood of pregnant and non-pregnant women." *J Hum Virol* 1999; 2(3): 154-166.

Shearer, W. T., Langston, C., Lewis, D. E., Pham, E. L., Hammill, H. H., Kozinetz, C. A., Kline, M. W., Hanson, I. C., Popek, E. J. "Early spontaneous abortions and fetal thymic abnormalities in maternal-to-fetal HIV infection". *Acta Paediatr Suppl* 1997.

Siegal, F., López C, Hammer GS, et al. "Severe acquired immunodeficiency in male homosexual manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions". *N Engl J Med* 1981; 305: 1439-1444.

Simonds, R. J., Steketee, R., Nesheim, S., Matheson, P., Palumbo, P., Alger, L., Abrams, E. J., Orloff, S., Lindsay, M., Bardeguez, A. D., Vink, P., Byers, R., Rogers, M. "Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies". *Aids* 1998; 12(3): 301-8.

Sola, R., Cruz De Castro, E., Hombrados, M., Planas, R., Coll, S., Jordi, R., Sunyer, J., Covas, M. I., Marrugat, J. "Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study". *Med Clin (Barc)* 2002; 119(3): 90-5.

Soto-Ramirez LE, R. B., McLane MF, Marlink R, O'Hara C, Sutthent R, Wasi C, Vithayasai P, Vithayasai V., Apichartpiyakul C, A. P., Pena Cruz V, Chui DS, Osathanondh R, Mayer K, Lee TH, Essex M. "HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV." *Science* 1997; 271(5253): 1291-3.

Sperling, R., Shapiro DE, Coombs RW, et al.. "Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant". *N Engl J Med* 1996; 335: 1621-1629.

Sperling, R. S., Shapiro, D. E., Coombs, R. W., Todd, J. A., Herman, S. A., McSherry, G. D., O'Sullivan, M. J., Van Dyke, R. B., Jimenez, E., Rouzioux, C., Flynn, P. M., Sullivan, J. L. "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.

Spinillo, A., Iasci, A., Dal Maso, J., Di Lenardo, L., Grella, P., Guaschino, S. "The effect of fetal infection with human immunodeficiency virus type 1 on birthweight and length of gestation. SIGO Study Group of HIV Infection in Pregnancy". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 57(1): 13-7.

Spinillo, A., Tenti, P., Baltaro, F., Piazzzi, G., Iasci, A., De Santolo, A. "Cervical intraepithelial neoplasia in pregnant intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus type 1". *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996.

Sprecher, S., Levy, J., Puissant, F., G., Z. « Modes de transmission du virus HIV chez l'enfant. Infection chez la mère et l'enfant ». P. J. Berrebi A, Tricoire J, Pontonnier G. Toulouse: Privat 1988. 57-61.

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, M. E., Kamenga, M., Brown, C., Nelson, A. M., Manzila, T., Batter, V., Behets, F., Kabagabo, U., Ryder, R. W., Oxtoby, M., et al. "Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors". *Jama* 1993; 269(22): 2853-9.

Stott, E. "Anti-cell antibody in macaques". *Nature* 1991; 353: 393.

Stratton, P., Gupta, P., Riester, K., Fox, H., Zorrilla, C., Tuomala, R., Eriksen, N., Vajaranant, M., Minkoff, H., Fowler, M. G. "Cervical dysplasia on cervicovaginal Papanicolaou smear among HIV-1-infected pregnant and nonpregnant women. Women and Infants Transmission Study". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20(3): 300-7.

Stratton, P., Tuomala, R. E., Abboud, R., Rodriguez, E., Rich, K., Pitt, J., Diaz, C., Hammill, H., Minkoff, H. "Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infants transmission study". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20(2): 179-86.

Strauss, A., Bennet, M., Rinaldo, P., et al. "Inherited long-chain 3-hydroxycacyl-CoA dehydrogenase deficiency and a fetal-maternal interaction cause maternal liver disease and other pregnancy complications". *Semin Perinatol* 1999; 23 (2): 100-112.

Study, E. C., Cohort, a. t. S. H. P. "Immunological markers in HIV-infected pregnant women". *AIDS* 1997; 11: 1859-65.

Sunstrum, J., Meriwether, C., Sobel, J. "HIV does no replicate in human vaginal epithelial cells". V Conferencia Internacional sobre el SIDA., Montreal 1989.

Taha, T., Kumwenda, N., Liomba, G., et al. "Heterosexual and perinatal transmission of HIV-1: associations with Bacterial Vaginosis (BV)". *Int Conf of AIDS* 1998.

Taha, T. E., Dallabetta, G. A., Canner, J. K., Chipangwi, J. D., Liomba, G., Hoover, D. R., Miotti, P. G. "The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child mortality in urban Malawi". *Int J Epidemiol* 1995; 24(5): 1022-9.

Temmerman, M., Chomba, E. N., Ndinya-Achola, J., Plummer, F. A., Coppens, M., Piot, P. "Maternal human immunodeficiency virus-1 infection and pregnancy outcome". *Obstet Gynecol* 1994; 83(4): 495-501.

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.

Thea, D. M., Steketee, R. W., Pliner, V., Bornschlegel, K., Brown, T., Orloff, S., Matheson, P. B., Abrams, E. J., Bamji, M., Lambert, G., Schoenbaum, E. A., Thomas, P. A., Heagarty, M., Kalish, M. L. "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.

Thorne, C. "Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. The European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study". *AIDS* 2000; 14: 2913-2920.

Thorne, C., Newell, M. L., Dunn, D., Peckham, C. "The European Collaborative Study: clinical and immunological characteristics of HIV 1-infected pregnant women". *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102(11): 869-75.

Thorne, C., Rudin, C., Newell, M., Kind, C., Hug, I., Grey, L., Peckham, C. "Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. European Collaborative Study and the Swiss Mother+Child HIV Cohort Study". *Aids* 2000; 14(18): 2913-20.

Tibbs, C. J. "Methods of transmission of hepatitis C". *J Viral Hepat* 1995; 2(3): 113-9.

Tokars, J., Marcus, R., Culver, D., et al. "for the CDC Cooperative Needlestick Surveillance Group. Surveillance of HIV infection and Zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood". *Ann Intern Med* 1993; 118: 913-9.

Tuomala, R., Shapiro, D., Samelson, R., et al. "Antepartum antiretroviral therapy and viral load in 464 HIV-infected women in 1998-1999 (PACTG 367)". *Am J Obstet Gynecol.* 2000

Turner, B. J., Cocroft, J., Newschaffer, C. J., Hauck, W. W., Fanning, T. R., Berlin, M. "Sources of prenatal care data and their association with birth outcomes of HIV-infected women". *Am J Public Health* 2000; 90(1): 118-21.

Turner, B. J., Markson, L., Hauck, W., Cocroft, J., Fanning, T. "Prenatal care of HIV-infected women: analysis of a large New York State cohort". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 9(4): 371-8.

Turner, B. J., McKee, L. J., Silverman, N. S., Hauck, W. W., Fanning, T. R., Markson, L. E. "Prenatal care and birth outcomes of a cohort of HIV-infected women". *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996.

US_Public_Health_Service_Task_Force. "Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women for maternal health and reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States". *MMWR* 2000; 47: 1-31.

van Benthem, B. H., de Vincenzi, I., Delmas, M. C., Larsen, C., van den Hoek, A., Prins, M. "Pregnancies before and after HIV diagnosis in a european cohort of HIV-infected women. European Study on the Natural History of HIV Infection in Women [In Process Citation]". *Aids* 2000; 14(14): 2171-8.

Van de Perre, P., Simonon, A., Hitimana, D.-G., et al. "Infective and anti-infective properties of breastmilk from HIV-1-infected women". *Lancet* 1993; 341: 914-8.

Van Ham, M., van Dongen, P., Mulder, J. "Maternal consequences of caesarean section. A retrospective study of intra-operative and postoperative maternal complications of caesarean section during a 10-year period". *Eur J Obstet Gynecol Repro Biol* 1997; 74(1): 1-6.

Verhoeff, F. H., Brabin, B. J., van Buuren, S., Chimsuku, L., Kazembe, P., Wit, J. M., Broadhead, R. L. "An analysis of intra-uterine growth retardation in rural Malawi". *Eur J Clin Nutr* 2001; 55(8): 682-9.

Vernazza, P., Eron, J., Fiscus, S., Cohen, M. "Sexual transmission of HIV: infectiousness and prevention." *AIDS* 1999; 13: 155-66.

viruses, ICotTo. "What to call the AIDS virus". *Nature* 1986; 321: 10.

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

Wattre, P. "[Molecular biology at the service of the daily medical virology. 2. Applications to virological diagnosis]^ La biologie moleculaire au service de la virologie medicale quotidienne. 2. Applications au diagnostic virologique". *Ann Biol Clin* 1997.

Watts, D. H., Lambert, J. S., Stiehm, E. R., Bethel, J., Whitehouse, J., Fowler, M. G., Read, J. "Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus-infected women with CD4 lymphocyte counts of $\leq 500/\mu\text{L}$ ". *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): 100-7.

Whalen, C., et al. "Accelerated course of human immunodeficiency virus infection after tuberculosis." *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 129.

WHO. "Breast-feeding/ breast milk and human immunodeficiency virus (HIV)". *Weekly Epidemiol Rec* 1987; 33: 245-6.

WHO-EC. HIV/AIDS Surveillance in Europe, end year report 1999. Paris 2000.

Willerford, D., Bwayo, J., Hensel, M. et al. "Human immunodeficiency virus infection among high risk seronegative prostitutes in Nairobi." *J Infect. Dis* 1993; 167: 1414-7.

Wilson, T. E., Ickovics, J. R., Fernandez, M. I., Koenig, L. J., Walter, E. "Self-reported zidovudine adherence among pregnant women with human immunodeficiency virus infection in four US states". *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184(6): 1235-40.

Wofsy, C., Cohen, J., Haver, L., et al. "Aislamiento del retrovirus asociado al SIDA en secreciones genitales de mujeres con anticuerpos frente al mismo." *Lancet (ed. Esp)* 1986; 2: 30-2.

Wyatt, R., Kwong, P., Desjardins, E., Sweet, R., Robinson, J., Hendrickson, W., Sodroski, J. "The antigenic structure of the HIV gp120 envelope glycoprotein". *Nature* 1998; 393: 705-711.

Wyatt, R., Sodroski, J. "The HIV-1 envelope glycoproteins: fusogens, antigens, and immunogens." *Science* 1998; 280: 1949-1953.

Zagury, D., Bernard, J., Leibowitch, J., Safai, B., Groopman, J., Feldman, M., Sarngadharan, M., Gallo, R. "HTLV-III in cells cultured from semen of two patients with AIDS." *Science* 1984; 226(4673): 449-451.

Zagury, D., Lachgar, A., Chams, V., et al. "C-C chemokines, pivotal in protection against HIV-1 type infection." *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3857-61.

Zarcone, R., Bellini, P., Carfora, E., Longo, M., Monarca, M., Tomasillo, G., Lizza, R.
"Incidence of CIN in HIV-positive women". *Minerva Ginecol* 1998; 50(5): 181-3.

Ziegler, J. B., Cooper, D. A., Johnson, R. O., Gold, J. "Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant". *Lancet* 1985; 1(8434): 896-8.

Zurrer, M., Biedermann, K., Rudin, C., Lauper, U. "[Premature labor in HIV infected women. Swiss "HIV and Pregnancy" Study Group]^ Fruhgeburtlichkeit bei HIV-infizierten Frauen. Schweizerische Arbeitsgruppe "HIV und Schwangerschaft"". *Z Geburtshilfe Neonatol* 1995; 199(2): 58-64.