

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA GESTANTE
SEROPOSITIVA. CONDUCTA Y TRATAMIENTO.
PROTOCOLO DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN
VERTICAL**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR**

Eloy Muñoz Gállego

Bajo la dirección de los Doctores:

José Manuel Hernández García
Jesús Salvador Jiménez López

Madrid, 2003

ISBN: 84-669-2126-5

TESIS DOCTORAL

**Evolución y pronóstico de la
gestante seropositiva.
Conducta y tratamiento.
Protocolo de prevención de
la transmisión vertical.**

Autor:

Eloy Muñoz Gáligo

Directores:

Prof. Dr. José Manuel Hernández García

Dr. Jesús Salvador Jiménez López

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

DON JOSE MANUEL HERNANDEZ GARCIA, PROFESOR TITULAR DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA Y DON JESUS SALVADOR JIMENEZ LOPEZ PROFESOR ASOCIADO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA AMBOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

HACEN CONSTAR:

Que el trabajo titulado "EVOLUCION Y PRONOSTICO DE LA GESTANTE SENOPOSITIVA. CONDUCTA Y TRATAMIENTO. PROTOCOLO DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL", realizado por **DON ELOY MUÑOZ GÁLLIGO** reúne las condiciones precisas y adecuadas para su defensa por su actualidad, elevada casuística, metodología analítico-estadística, así como por sus conclusiones de gran impacto en la práctica clínica y adaptadas al objetivo del estudio.

Fdo.: _____
(Fecha y firma)

DNI

Fdo.: *Jose Manuel Hernandez Garcia*
(Fecha y firma) *Jesús Jiménez López*

DNI 7.741.560 J - 2.4136.262 R

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

REUNIDA LA COMISIÓN PERMANENTE DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, ACUERDA INFORMAR FAVORABLEMENTE LA PRESENTACIÓN DEL TRABAJO PARA TESIS DOCTORAL QUE HA REALIZADO **DON ELOY MUÑOZ GÁLLIGO**.

Fecha reunión
Consejo Departamento

21 - 04 - 2003



El Director del Departamento

Fdo.: *M. Escudero Fernández*

(Fecha y firma)

23 de abril de 2003

“Un proverbio no es un proverbio hasta que la vida no lo ilustra para ti”

John Keats (poeta inglés, Londres 1795 - Roma, 1821)

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor de la Fuente, director de nuestro Departamento, por la oportunidad dada para realizar este trabajo y por el estímulo y confianza depositados en mí, para llevarlo a cabo.

A mis directores de tesis, el Prof. Hernández García y el Dr. Jesús Jiménez, por sus indicaciones, su estímulo, su colaboración y su paciencia conmigo.

A la Unidad de Inmunodeficiencias Pediátricas de nuestro hospital, por la generosidad con la que han compartido sus datos conmigo, sin los cuales hubiera sido imposible realizar esta tesis. Al Dr. José Tomás Ramos, cuya labor inestimable se ha puesto de manifiesto en la elaboración de la tesis en muchos de sus aspectos. Su orientación y comentarios han supuesto una enorme ayuda.

A la Dra. Isabel Solís, que muy generosamente me ha ayudado en la recogida de datos y de referencias bibliográficas, así como en el seguimiento en la consulta de obstetricia de estas pacientes.

Al Dr. Braulio Péramo y al Dr. Antonio Gosálvez por su gran colaboración en la elaboración de la base de datos y por la paciencia con que han resuelto mis dudas.

Al Dr. José Manuel Puente por su generosidad en la cesión desinteresada de material informático y por su ánimo constante.

A las matronas Blanca González, Carmen García Sanz y a la auxiliar Mari Luz Galán por su ayuda en la consulta de obstetricia en el control y seguimiento de estas pacientes.

A todos aquellos que han tenido una palabra de ánimo para mí. Sería imposible nombrarlos a todos: residentes, adjuntos, compañeros de otras especialidades, familiares y amigos. De todas formas, quiero acordarme, especialmente, de la Dra. Gema Vaquero

y de la Dra. María Rey que, en las muchas horas que hemos compartido de guardia, siempre se han interesado por la marcha de mi trabajo y me han impulsado a continuar con él.

A mis padres.

A María Angeles y a nuestro hijo.

ÍNDICE

ÍNDICE

	<i>PAG.</i>
1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	1
2. <u>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u>	5
2.1 EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	6
2.1.1 Características de los lentivirus.....	7
2.1.2 Nomenclatura y clasificación del VIH.....	8
2.1.3 Estructura del VIH.....	9
2.1.4 Genoma viral.....	9
2.1.5 Ciclo viral.....	11
2.1.6 Ciclo infeccioso.....	14
2.2 PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	16
2.2.1 Fases clínicas de la infección.....	16
2.2.1.1 Los primeros pasos de la infección por el VIH. Primoinfección.....	16
2.2.1.2 Establecimiento de la infección.....	16
2.2.1.2.1 Curso clínico de la infección. Tipos de progresión.....	17
2.2.1.2.1.1 Progresión típica.....	17
2.2.1.2.1.2 Progresión rápida.....	17
2.2.1.2.1.3 No progresión a largo plazo.....	17
2.2.1.2.1.4 Supervivencia a largo plazo.....	18
2.2.1.3 Fase sintomática y SIDA.....	18
2.2.2 Fenómenos inmunológicos y virológicos en las distintas fases de la infección.....	18

	<i>PAG.</i>
2.2.3 Mecanismos por los que el sistema inmune fracasa en la contención de la infección.....	19
2.2.3.1 Mecanismos virológicos.....	20
2.2.3.2 Mecanismos inmunológicos.....	20
2.2.4 Mecanismos de destrucción y alteración de la función de los linfocitos CD4+.....	22
2.2.5 Efectos sobre el sistema inmune: inmunodepresión.....	23
2.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	24
2.3.1 El inicio de la epidemia.....	24
2.3.2 Situación mundial de la epidemia. Previsiones y evolución del número de afectados.....	24
2.3.3 Patrones de infección.....	25
2.3.4 Análisis por zonas geográficas.....	27
2.3.4.1 África.....	27
2.3.4.2 Asia.....	28
2.3.4.3 Caribe e Iberoamérica.....	29
2.3.4.4 Europa oriental y Asia central.....	29
2.3.4.5 Europa occidental y América del Norte.....	30
2.3.4.6 La epidemia en España.....	31
3. <u>OBJETIVOS</u>.....	35

	<i>PAG.</i>
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	38
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	39
4.2 MATERIAL.....	39
4.2.1 Características del grupo estudio.....	39
4.2.2 Características del grupo control.....	40
4.3 MÉTODOS.....	40
4.3.1 Metodología general del grupo estudio.....	40
4.3.2 Metodología general del grupo control.....	46
4.3.3 Variables del estudio.....	47
4.3.3.1 Prevalencia.....	47
4.3.3.2 Variables maternas.....	47
4.3.3.3 Variables relacionadas con la infección por el VIH.....	48
4.3.3.4 Variables del curso del embarazo, parto y puerperio.....	50
4.3.3.5 Variables inmunológicas y virológicas.....	52
4.3.3.6 Variables perinatales.....	52
4.3.3.7 Transmisión vertical.....	53
4.3.4 Método informático.....	55
4.3.5 Método estadístico.....	55
4.3.5.1 Variables cuantitativas.....	55
4.3.5.2 Variables cualitativas.....	57
4.3.5.3 Cálculo del odds ratio.....	57
4.3.5.4 Regresión logística múltiple.....	57
4.3.6 Definiciones.....	59
4.3.7 Abreviaturas utilizadas.....	60
4.3.8 Bibliografía.....	61

5. RESULTADOS.....62

**5.1 ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LOS PARTOS EN GESTANTES
SEROPOSITIVAS EN NUESTRA POBLACIÓN.....63**

- 5.1.1 Prevalencia según el año de parto.....63
- 5.1.2 Evolución de la prevalencia según el periodo estudiado.....64

5.2 CARACTERÍSTICAS MATERNAS.....67

- 5.2.1 Edad materna.....67
 - 5.2.1.1 Edad materna en el grupo estudio y grupo control.....67
 - 5.2.1.2 Edad media materna en la gestante seropositiva según el periodo estudiado.....68
- 5.2.2 Paridad.....69
 - 5.2.2.1 Paridad en la gestante seropositivas según el periodo estudiado.....70
- 5.2.3 Abortos espontáneos previos.....71
- 5.2.4 Nivel socioeconómico.....71
 - 5.2.4.1 Nivel socioeconómico en el grupo estudio y grupo control.....71
 - 5.2.4.2 Nivel socioeconómico en la gestante seropositiva según el periodo estudiado.....72
- 5.2.5 Hábitos durante el embarazo.....73
 - 5.2.5.1 Hábitos en el grupo estudio y grupo control.....73
 - 5.2.5.2 Hábitos en la gestante seropositiva según el periodo estudiado.....73
 - 5.2.5.3 Hábitos en la gestante seropositiva según el nivel socioeconómico.....75

5.3 CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LAS GESTANTES SEROPOSITIVAS.....	76
5.3.1 Modo de adquisición de la infección por el VIH.....	76
5.3.1.1 Modo de adquisición.....	76
5.3.1.2 Modo de adquisición según el periodo estudiado.....	77
5.3.2 Estadio clínico en el embarazo de la infección por el VIH (Clasificación de los CDC).....	78
5.3.2.1 Estadio clínico.....	78
5.3.2.2 Enfermedades que catalogan los estadios sintomáticos en la gestante seropositiva	79
5.3.2.3 Estadio clínico en el embarazo según el periodo estudiado.....	79
5.3.2.4 Estadio clínico en el embarazo según el modo de adquisición de la infección por el VIH.....	81
5.3.3 Diagnóstico de la infección por el VIH en la gestante seropositiva en relación con la gestación.....	81
5.3.3.1 Diagnóstico de la infección por el VIH en relación con la gestación.....	81
5.3.3.2 Diagnóstico de la infección por el VIH en relación con la gestación según el periodo estudiado.....	82
5.3.3.3 Diagnóstico de la infección por el VIH en relación con la gestación según el modo de adquisición.....	84
5.3.4 El tratamiento antirretroviral en la gestante seropositiva.....	85
5.3.4.1 Tratamiento antirretroviral previo al embarazo.....	85
5.3.4.1.1 Evolución del tratamiento antirretroviral previo según el año de parto.....	85
5.3.4.1.2 Pautas de tratamiento antirretroviral combinado previo al embarazo.....	87

	<i>PAG.</i>
5.3.4.2 Tratamiento antirretroviral durante el embarazo.....	87
5.3.4.2.1 Evolución del tratamiento antirretroviral durante el embarazo según el año de parto.....	88
5.3.4.2.2 Pautas de tratamiento antirretroviral combinado durante el embarazo.....	89
5.4 CURSO DEL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO.....	91
5.4.1 Curso del embarazo.....	91
5.4.1.1 Control del embarazo.....	91
5.4.1.1.1 Control del embarazo en el grupo estudio y grupo control.....	91
5.4.1.1.2 Control del embarazo en la gestante seropositiva.....	92
5.4.1.1.2.1 Control del embarazo en la gestante seropositiva según el periodo estudiado.....	92
5.4.1.1.2.2 Media de visitas durante el embarazo en la gestante seropositiva según el año de parto.....	92
5.4.1.2 Complicaciones durante el embarazo.....	94
5.4.1.2.1 Complicaciones durante el embarazo en el grupo estudio y grupo control.....	94
5.4.1.2.2 Patología durante el embarazo en la gestante seropositiva.....	96
5.4.1.2.2.1 Patología infecciosa en la gestante seropositiva.....	96
5.4.1.2.2.2 Test de Mantoux en la gestante seropositiva.....	97
5.4.1.2.2.3 Otras patologías en la gestante seropositiva.....	98
5.4.1.2.2.4 Patología genital en la gestante seropositiva.....	98

5.4.1.2.2.4.1 Citología cérvico-vaginal.....	99
5.4.1.2.2.4.2 Exudado vaginal.....	100
5.4.1.2.2.4.3 Cultivo de virus en vagina.....	101
5.4.2 Parto.....	103
5.4.2.1 Edad gestacional en el momento del parto.....	103
5.4.2.1.1 Edad gestacional en el momento del parto en el grupo estudio y grupo control.....	103
5.4.2.1.2 Edad gestacional en el momento del parto en la gestante seropositiva según el periodo estudiado...	103
5.4.2.1.3 Análisis multivariante del parto pretérmino en la gestante seropositiva.....	106
5.4.2.2 Modo del parto.....	108
5.4.2.2.1 Modo del parto en el grupo estudio y grupo control.....	108
5.4.2.2.2 Indicaciones de la cesárea en el grupo estudio y grupo control.....	108
5.4.2.3 Complicaciones del parto en el grupo estudio y grupo control.....	109
5.4.3 Puerperio.....	110
5.4.3.1 Complicaciones en el puerperio en el grupo estudio y grupo control.....	110
5.4.3.2 Complicaciones en el puerperio en el grupo estudio según el modo de parto.....	111

5.5 VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA.....	113
5.5.1 Variables inmunológicas.....	113
5.5.1.1 Linfocitos CD4+ totales.....	113
5.5.1.2 Porcentaje de linfocitos CD4+.....	115
5.5.1.3 Linfocitos CD8+ totales.....	116
5.5.1.4 Cociente CD4+ /CD8+.....	117
5.5.1.5 Linfocitos CD3+ totales.....	118
5.5.1.6 Linfocitos totales.....	119
5.5.1.7 β 2- microglobulina.....	120
5.5.1.8 Inmunoglobulinas séricas.....	121
5.5.2 Carga viral.....	122
5.5.2.1 Descripción de la carga viral en mujeres tratadas y no tratadas durante la gestación.....	122
5.5.2.2 Evolución de la carga viral a lo largo de la gestación según el tratamiento recibido.....	123
5.5.2.3 Análisis estadístico de la evolución de la carga viral.....	124
5.5.2.4 Carga viral indetectable en el momento del parto.....	127
5.6 CARACTERÍSTICAS PERINATALES.....	129
5.6.1 Peso fetal.....	129
5.6.1.1 Peso fetal en el grupo estudio y grupo control.....	129
5.6.1.2 Distribución del bajo peso al nacimiento en el grupo estudio y grupo control.....	129
5.6.1.3 Peso fetal medio en la gestante seropositiva según el periodo estudiado.....	130
5.6.1.4 Análisis multivariante del bajo peso fetal en la gestante seropositiva.....	131
5.6.2 Test de Apgar.....	133

	<i>PAG.</i>
5.6.3 pH en arteria umbilical.....	134
5.6.4 Reanimación neonatal.....	135
5.7 TRANSMISIÓN VERTICAL.....	136
5.7.1 Tasa de transmisión vertical.....	136
5.7.1.1 Tasa de transmisión vertical según el año de parto.....	136
5.7.1.2 Evolución de la tasa de transmisión vertical según el periodo estudiado.....	138
5.7.2 Factores de riesgo y transmisión vertical.....	139
5.7.2.1 Factores maternos.....	139
5.7.2.2 Factores obstétricos.....	142
5.7.2.3 Factores perinatales.....	144
5.7.2.4 Análisis multivariante de la transmisión vertical.....	145
6. <u>DISCUSIÓN</u>.....	148
6.1 PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS MATERNAS, CURSO DEL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO.....	149
6.1.1 Prevalencia.....	149
6.1.2 Características maternas.....	151
6.1.2.1 Edad materna.....	151
6.1.2.2 Paridad.....	152
6.1.2.3 Abortos espontáneos.....	152
6.1.2.4 Nivel socioeconómico y hábitos.....	153
6.1.3 Curso del embarazo, parto y puerperio.....	155

6.1.3.1 Control del embarazo.....	155
6.1.3.2 Patología ginecológica: displasia cervical e infecciones vaginales.....	155
6.1.3.3 Complicaciones durante el embarazo.....	159
6.1.3.4 Patología infecciosa en la gestante seropositiva: hepatitis C.....	160
6.1.3.5 Modo del parto.....	161
6.1.3.6 Complicaciones postparto.....	162

**6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA, VARIABLES INMUNOLÓGICAS
Y VIROLÓGICAS.....164**

6.2.1 Características de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	164
6.2.1.1 Modo de adquisición.....	164
6.2.1.2 Diagnóstico de la infección por el VIH y estadio clínico.....	165
6.2.1.2.1 Diagnóstico de la infección por el VIH.....	165
6.2.1.2.2 Estadio clínico.....	166
6.2.1.3 El tratamiento antirretroviral en la embarazada.....	168
6.2.2 Variables inmunológicas y virológicas en la gestante seropositiva.....	170
6.2.2.1 Variables inmunológicas.....	170
6.2.2.2 Carga viral.....	173

6.3 PRONÓSTICO PERINATAL	175
6.3.1 Diferencias geográficas en el pronóstico perinatal.....	175
6.3.2 Hábitos tóxicos, cuidados prenatales y nivel socioeconómico y pronóstico perinatal.....	176
6.3.3 Edad materna, estadio clínico de la infección por el VIH e infecciones vaginales y pronóstico perinatal.....	179
6.3.4 Tratamiento antirretroviral y pronóstico perinatal.....	182
6.4 TRANSMISIÓN VERTICAL	184
6.4.1 Tasa de transmisión vertical.....	184
6.4.2 Factores de riesgo y transmisión vertical.....	185
6.4.2.1 Factores maternos.....	185
6.4.2.1.1 Edad materna.....	185
6.4.2.1.2 Hábitos.....	185
6.4.2.1.3 Modo de adquisición.....	186
6.4.2.1.4 Estado inmune materno.....	187
6.4.2.1.5 Momento del diagnóstico de la infección por el VIH.....	188
6.4.2.2 Factores obstétricos.....	190
6.4.2.2.1 Técnicas invasivas.....	190
6.4.2.2.2 Fiebre intraparto.....	191
6.4.2.2.3 Duración de la rotura de las membranas.....	192
6.4.2.3 Tratamiento antirretroviral y transmisión vertical.....	193
6.4.2.3.1 Protocolo de prevención de la transmisión vertical con AZT.....	193
6.4.2.3.2 Pautas cortas de tratamiento antirretroviral.....	195
6.4.2.3.3 Seguridad del tratamiento antirretroviral en el embarazo.....	196

	<i>PAG.</i>
6.4.2.4 Carga viral y transmisión vertical.....	198
6.4.2.5 Modo del parto y transmisión vertical.....	201
6.4.2.6 Factores perinatales.....	204
6.4.2.6.1 Parto pretérmino y bajo peso fetal.....	204
6.4.2.6.2 Infección congénita por citomegalovirus.....	205
6.4.2.7 Otros factores y transmisión vertical.....	206
7. <u>CONCLUSIONES</u>	208
8. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	211

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1. <u>ÍNDICE DE TABLAS</u>	PAG.
TABLA 1.....	26
TABLA 2.....	41
TABLA 3.....	48
TABLA 4.....	63
TABLA 5.....	65
TABLA 6.....	67
TABLA 7.....	68
TABLA 8.....	69
TABLA 9.....	70
TABLA 10.....	71
TABLA 11.....	71
TABLA 12.....	72
TABLA 13.....	73
TABLA 14.....	74
TABLA 15.....	75
TABLA 16.....	76
TABLA 17.....	77
TABLA 18.....	78
TABLA 19.....	79
TABLA 20.....	79
TABLA 21.....	80
TABLA 22.....	81
TABLA 23.....	82
TABLA 24.....	83
TABLA 25.....	84
TABLA 26.....	85
TABLA 27.....	86
TABLA 28.....	87
TABLA 29.....	88

	PAG.
TABLA 30.....	88
TABLA 31.....	89
TABLA 32.....	91
TABLA 33.....	92
TABLA 34.....	93
TABLA 35.....	95
TABLA 36.....	96
TABLA 37.....	97
TABLA 38.....	98
TABLA 39.....	98
TABLA 40.....	99
TABLA 41.....	99
TABLA 42.....	100
TABLA 43.....	100
TABLA 44.....	101
TABLA 45.....	101
TABLA 46.....	102
TABLA 47.....	103
TABLA 48.....	104
TABLA 49.....	105
TABLA 50.....	106
TABLA 51.....	107
TABLA 52.....	108
TABLA 53.....	108
TABLA 54.....	109
TABLA 55.....	110
TABLA 56.....	111
TABLA 57.....	111
TABLA 58.....	113
TABLA 59.....	114
TABLA 60.....	115
TABLA 61.....	116
TABLA 62.....	117

	PAG.
TABLA 63.....	118
TABLA 64.....	119
TABLA 65.....	120
TABLA 66.....	121
TABLA 67.....	122
TABLA 68.....	123
TABLA 69.....	123
TABLA 70.....	125
TABLA 71.....	126
TABLA 72.....	126
TABLA 73.....	127
TABLA 74.....	128
TABLA 75.....	129
TABLA 76.....	130
TABLA 77.....	130
TABLA 78.....	132
TABLA 79.....	133
TABLA 80.....	134
TABLA 81.....	134
TABLA 82.....	135
TABLA 83.....	136
TABLA 84.....	137
TABLA 85.....	138
TABLA 86.....	140
TABLA 87.....	142
TABLA 88.....	144
TABLA 89.....	146
TABLA 90.....	147

2. ÍNDICE DE FIGURAS

PAG.

FIGURA 1.....	10
FIGURA 2.....	11
FIGURA 3.....	13
FIGURA 4.....	65
FIGURA 5.....	69
FIGURA 6.....	72
FIGURA 7.....	74
FIGURA 8.....	75
FIGURA 9.....	78
FIGURA 10.....	80
FIGURA 11.....	83
FIGURA 12.....	84
FIGURA 13.....	86
FIGURA 14.....	89
FIGURA 15.....	94
FIGURA 16.....	105
FIGURA 17.....	112
FIGURA 18.....	114
FIGURA 19.....	115
FIGURA 20.....	116
FIGURA 21.....	117
FIGURA 22.....	118
FIGURA 23.....	119
FIGURA 24.....	120
FIGURA 25.....	121
FIGURA 26.....	124
FIGURA 27.....	125
FIGURA 28.....	131
FIGURA 29.....	138

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

En junio de 1981, los Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta, en los Estados Unidos, comunicaron la aparición inexplicable de neumonía por *Pneumocystis carinii* en cinco varones homosexuales previamente sanos de Los Angeles ¹, y de sarcoma de Kaposi ² en varios varones homosexuales, también sanos, en Nueva York y Los Angeles. En julio del mismo año, se descubren tres casos de inmunodeficiencia no explicada en tres hemofílicos estadounidenses ³, y se empieza a hablar del “síndrome de inmunodeficiencia adquirida”. Este fue descrito, originariamente, por los CDC, como la presencia de una enfermedad “oportunist”, diagnosticada de manera fiable y, al menos, moderadamente indicativa de un defecto subyacente de la inmunidad celular, en ausencia de causas conocidas de defectos inmunitarios subyacentes, como la inmunosupresión yatrógena o los tumores malignos ^{4,5}. En este año aparece, también, el primer caso de SIDA en nuestro país ⁶, en un paciente homosexual. Se estaba, pues, ante una nueva enfermedad, que atacaba de una forma desconocida hasta entonces el sistema inmune y que, aparentemente, se transmitía por contacto homosexual, o por la sangre ⁷. En 1982 ⁸ se describen una serie de cuatro casos de inmunodeficiencia en niños que no habían recibido sangre o productos sanguíneos, nacidos de madres que habían sufrido una neumonía por *Pneumocystis* o que eran drogadictas, y se postulaba la transmisión del posible “agente infeccioso” del SIDA de la madre al niño. No mucho más tarde, en enero de 1983 ⁹, se describen los primeros casos en hombres y mujeres heterosexuales, con lo que se pone de manifiesto que la nueva enfermedad es también transmisible por vía sexual de hombre a mujer y viceversa.

En mayo del mismo año, el laboratorio de Luc Montaigner, del Instituto Pasteur de París, aísla, en unas muestras de tejidos de pacientes con SIDA un nuevo virus, del grupo de los retrovirus ¹⁰. Este descubrimiento es confirmado por Robert Gallo, del National Cancer Institute de Bethesda (EEUU) ^{11, 12} y fue denominado, originariamente, HTLV-III ¹³, por su semejanza con los dos retrovirus ya conocidos, el HTLV-I y el HTLV-II, causantes de la leucemia humana de células T ^{14, 15}. Posteriormente, se desarrolla una prueba serológica para su detección en pacientes infectados por él y, a partir de entonces, se le denomina virus de la inmunodeficiencia humana, o VIH, y es reconocido como el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Posteriormente

te, se identifica otro subtipo de este virus, el VIH-2, que también produce el síndrome, aunque más infrecuentemente y con menor virulencia que el anterior, el VIH-1, con el que tiene, aproximadamente un 40% de identidad genética ¹⁴. Este virus tiene también una relación estrecha con ciertos virus causantes de inmunodeficiencia en el simio (VIS) y se ha detectado en Africa occidental, en grupos de población distintos de los infectados por el VIH-1. Nosotros, al ser el VIH-1 el virus predominante globalmente, y el casi exclusivo del mundo occidental, al hablar de infección por VIH nos referiremos a la infección por el VIH-1, salvo indicación en contrario.

Así pues, entre principios y mediados de los años ochenta, había hecho aparición una pandemia de consecuencias mortales, de la que se habían identificado algunos de sus más importantes aspectos clínicos; sus agentes causales, que ya eran detectables en individuos infectados que no habían desarrollado la enfermedad; y sus vías de transmisión: la sexual, la primera reconocida y la más importante, en número, en todo el mundo; a través de la sangre o sus productos o por objetos contaminados con ellos; y la vertical, o transmisión del agente infeccioso de la madre al hijo durante el embarazo, parto o lactancia. Aquí, cobra una nueva y gran dimensión la infección en la mujer, pues además de las consecuencias que para ella misma tiene, cabe la posibilidad de que la mujer embarazada infectada por el VIH transmita a su descendencia una enfermedad, potencialmente mortal; siendo ésta, además, la vía principal, y casi única de adquisición del SIDA pediátrico ¹⁶. Hay que reseñar, por último, que a pesar del aislamiento del VIH en distintas secreciones, no se conoce hasta la fecha ningún caso de infección por el virus en todo el mundo que no se haya producido por una de las vías antes mencionadas ⁵.

En esta tesis trataremos de dilucidar algunos aspectos relacionados con la infección por el VIH durante el embarazo y con la transmisión vertical del mismo. En la revisión bibliográfica que sigue a continuación, presentamos una revisión de las características virológicas del VIH, de la inmunopatogenia de la infección por este agente y de la epidemiología de esta pandemia. Posteriormente, describimos los objetivos del estudio y el material y métodos empleados, para proseguir con la presentación de los resultados obtenidos. En la discusión hacemos referencia a los resultados, comparándolos con diversos trabajos de la literatura mundial, y a otros aspectos que ayudan a clarificar los pun-

tos tratados. Por último, presentamos las conclusiones derivadas del estudio y la bibliografía empleada.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El virus de la inmunodeficiencia humana, o VIH, es un lentivirus de la familia *Retroviridae*, que incluye un gran número de diferentes virus que infectan a distintas especies de vertebrados ^{17, 18} tales como caballos, ovejas, gatos y primates, dando lugar a alteraciones del sistema inmune, encefalopatía y otros procesos. En los primeros años 80 se logró aislar un virus que, conteniendo transcriptasa inversa, se hallaba en pacientes con encefalopatía, con lo que se empezó a sospechar que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) podría estar causado por un retrovirus, cuyas características eran similares al virus de la leucemia humana de células T (HTLV, del inglés *human T-lymphotropic virus*) y que había sido denominado previamente como virus asociado a linfadenopatía y SIDA (LAV, *lymphadenopathy-AIDS-virus*) ¹⁰ o virus relacionado con el SIDA (ARV, *AIDS-related virus*). Se observó que este virus, aunque como el HTLV infectaba los linfocitos CD4+, presentaba propiedades distintas, como la capacidad de destruir a los linfocitos (efecto citopático) en vez de inducir la producción de una línea celular estable, por lo que se le nombró separadamente de los dos virus conocidos de la leucemia humana de células T como HTLV-III ¹³. También se comprobó la presencia del virus en pacientes asintomáticos, lo que indicó por vez primera la existencia de un estado de portador, y en pacientes que no padecían linfadenopatía. En último término, por los rasgos distintivos descritos y tras la caracterización de su genoma, el Comité Internacional de Taxonomía Viral recomendó nombrar este virus como un virus separado, el virus de la inmunodeficiencia humana o VIH. Tras el descubrimiento del VIH-1 se identificó otro virus en Africa, el VIH-2 (llamado primero LAV-2) en dos pacientes con procesos pertenecientes al SIDA cuyos tests serológicos para el VIH-1 eran repetidamente negativos ¹⁹. Hoy, estos dos virus son reconocidos como los lentivirus humanos causantes del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

2.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS LENTIVIRUS

Los lentivirus (del latín *lenti*, lento) ²⁰ son un género de virus, perteneciente a la familia Retroviridae ^{20, 21}, caracterizada por que su material genético está formado por ácido ribonucleico (ARN) ^{21, 22} y por la presencia de la enzima transcriptasa inversa ^{21, 22} que cataliza la formación de un provirus, en forma de doble cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) que se integra en el genoma de la célula huésped ²². Otras características de los retrovirus son la existencia de una doble cápside (en forma de cono y otra icosaédrica) y el ser virus envueltos por parte de la membrana de la célula huésped ²¹. Existen dos géneros de retrovirus que se hospedan en el ser humano: los lentivirus (VIH-1 y VIH-2) y los oncovirus (HTLV-I y HTLV-II) ²¹. Los lentivirus son virus que producen infecciones que tardan en desarrollarse, siendo su prototipo el virus maedi/visna, que produce las infecciones lentas de las ovejas. Los lentivirus tienen muchas propiedades comunes que ayudan mucho a entender la biología y patogenia del VIH, siendo sus propiedades principales ²⁰:

- **Los lentivirus pueden infectar a las células que no se dividen.** Al contrario que los oncoretrovirus, los lentivirus pueden infectar de modo eficiente las células diferenciadas como los macrófagos. Los macrófagos residentes en tejidos, como los macrófagos del cerebro (o microglía) pueden desempeñar un papel importante para el desarrollo de aspectos específicos de las enfermedades inducidas por virus.
- **Los genomas de los lentivirus codifican proteínas regulatorias.** Además de las proteínas estructurales (*gag*, *env*) y de las proteínas enzimáticas (*pol*), que también se encuentran en los oncoretrovirus, los lentivirus codifican proteínas reguladoras.
- **Los lentivirus persisten durante toda la vida.** Es una función que nace, tanto de su habilidad para integrarse en los cromosomas del huésped, como la de evadir la inmunidad del huésped. La propiedad para evadir la inmunidad del huésped está relacionada tanto con el alto grado de mutación de estos virus como de su poder para infectar a las células del sistema inmune.

- **Los lentivirus tienen un alto grado de mutación.** Los lentivirus se replican, mutan y son seleccionados por la respuesta inmunitaria del huésped.
- **Hay una variación en la presentación de la enfermedad.** La enfermedad puede presentarse en forma de tumores ó de otras infecciones (debido a la inmunodeficiencia inducida por el virus) como la encefalitis, caquexia, neumonía y artritis.
- **Hay una variación en el tiempo, en cuanto al inicio de la enfermedad.** Varios cofactores influyen en el tiempo que debe pasar antes de que aparezca la enfermedad, entre otros: la historia genética del huésped, edad del huésped (en los más jóvenes, mayor susceptibilidad y rapidez en la aparición de la enfermedad) y factores virales (la virulencia del virus es variable de una cepa viral a otra).

2.1.2 NOMENCLATURA Y CLASIFICACIÓN DEL VIH

Dentro del VIH-1 existen dos grupos: el grupo M (*main* o principal) que es el dominante, y el grupo O (*outlier* o extraño) que incluye variantes divergentes del primero ^{22, 23, 24, 25}. El grupo M está formado por nueve subtipos, nombrados de la A a la K ²², que pueden identificarse por el análisis de las secuencias genómicas ^{25, 26}. De ellos, los subtipos E y G son, principalmente, mosaicos, compartiendo fragmentos del subtipo A, y el subtipo I parece compuesto de otros tres o cuatro subtipos. El subtipo dominante en los países occidentales es el B ^{22, 23, 27}, aunque constituye solamente el 16% del total de virus circulantes; en Europa oriental son relativamente frecuentes los subtipos no B ²², mientras que en Africa oriental el más frecuente es el A ²⁷; y en Africa del Sur e India el C que es, en la actualidad, el mayoritario en todo el mundo ²².

A su vez, existen fenómenos de recombinación entre los subtipos, dando lugar a complejos patrones de intersubtipos (combinaciones de dos o más subtipos ²⁸), a menudo asociados al origen geográfico del virus ²⁴. La mayor parte de virus recombinantes proceden de Africa y casi todos incluyen segmentos del subtipo A.

El estudio de los subtipos e intersubtipos tiene importantes implicaciones para la determinación del origen de la epidemia, para anticipar la evolución del virus y para el

desarrollo de vacunas ^{24, 27}, así como para el estudio de la relación del VIH con otros retrovirus que infectan a primates, como el virus de la inmunodeficiencia del simio (*simian immunodeficiency virus*, SIV) ¹⁸. A partir del análisis filogenético realizado en una muestra de plasma conservada desde 1959, cuya secuencia se encuentra cerca del nodo común de origen de los subtipos virales B y D, los autores postulan que en la evolución de los virus pertenecientes al grupo M debió existir un ancestro común en los años 40 o inicios de los 50, donde sitúan el probable comienzo de la epidemia ²⁹.

2.1.3 ESTRUCTURA DEL VIH

El VIH es una partícula esférica de 80 a 100 nm de diámetro, cuya estructura ^{17, 22, 23, 30} consta de 4 capas básicas: en su centro existe un **core** en forma de cono, asimétrico, que contiene dos cadenas idénticas de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, con la ADN polimerasa de ARN (Pol o transcriptasa inversa –TI-) y las proteínas de la nucleocápside –NC- (p9 y p6). Rodeando al núcleo, se encuentra una capa de **proteínas de la cápside**, formada por el antígeno p24. La porción interna de la membrana viral está rodeada por la proteína p17 del core que proporciona la **matriz de la cápside** –MC- que también sirve como revestimiento interno de la envoltura viral externa y es vital para la integridad del virión. La última capa es la **cubierta viral**, que es una doble capa lipídica, derivada de la membrana plasmática de la célula huésped. Incluida en esta capa externa se encuentra una proteína transmembrana llamada gp41 en la que se fija la glucoproteína principal de la superficie -gp120-, formando proyecciones globulares en la superficie viral, que son utilizadas por las partículas virales como lugares de fijación primaria a las moléculas de superficie CD4 que se encuentran en las células huésped. Estas dos últimas proteínas derivan de un precursor común (gp160). La **Figura 1** muestra una representación esquemática de la estructura del virus.

2.1.4 GENOMA VIRAL

El genoma (Figura 2) del VIH-1, que fue caracterizado por completo en 1986³¹, está formado^{23, 31, 32} por dos cadenas idénticas de ARN de unos 9 kilobases de longitud. En él se encuentran nueve genes, que son los mismos en el VIH-1 y VIH-2 con la excepción del gen *vpu* del VIH-1 que es sustituido por el *vpx* en el VIH-2.²³

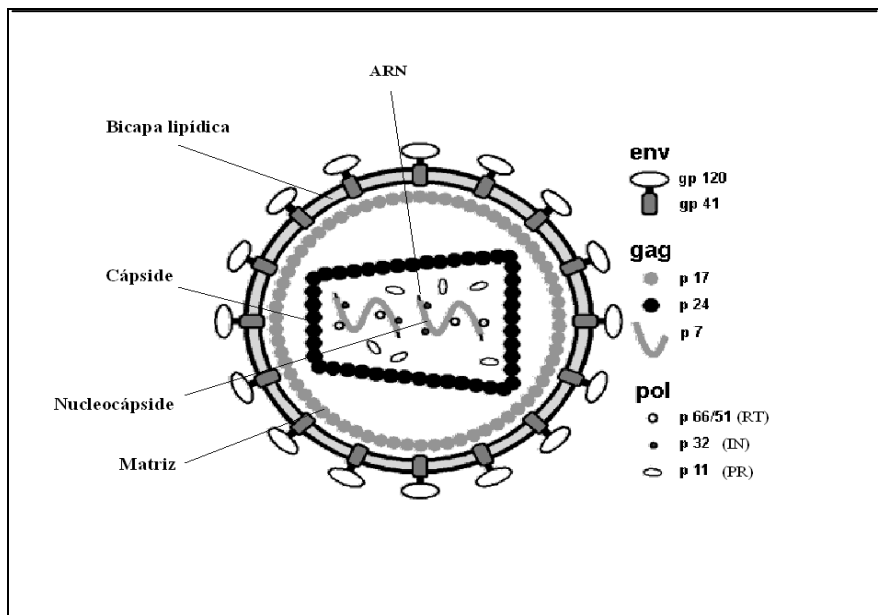


FIGURA 1. Estructura del VIH (Tomado de <http://unav.es/organica/miguel/imagenes/estructura.gif>).

Estos genes codifican, en el VIH-1, quince proteínas: los genes *gag*, *env* y *pol* dan lugar a poliproteínas que luego se dividen en proteínas individuales. El gen *gag* es el origen de cuatro proteínas estructurales: MA (matriz, p17), CA (cápside, p24), NC (nucleocápside, p9) y p6. El gen *env* codifica para las proteínas estructurales SU (superficie, gp120) y transmembrana (TM, gp41). El gen *pol* es la fuente de las tres enzimas esenciales: PR (proteasa), TI (transcriptasa inversa) e IN (integrasa). Además de éstas, el VIH-1 produce seis proteínas adicionales o accesorias: *vif*, *vpr* y *nef* se

encuentran en la partícula viral; *tat* y *rev* ejercen funciones reguladoras y *vpu* ayuda al ensamblaje del virión. La **Figura 2** muestra un esquema del genoma del VIH-1.

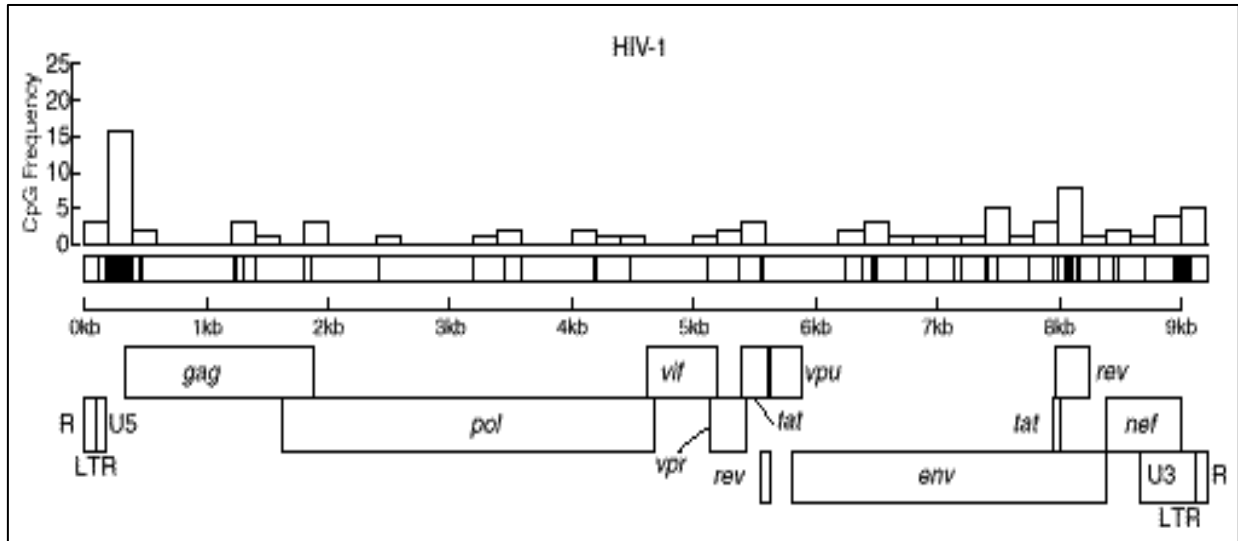


FIGURA 2. Esquema del genoma viral. (Tomado de <http://www.rigto.com/theories/cg.html>).

2.1.5 CICLO VIRAL

Según Frankel y Young³² el ciclo vital del virus (**Figura 3**) se puede resumir en 15 etapas, comenzando con el genoma viral integrado en la célula huésped y finalizando con la reintegración de dicho genoma en otra célula:

1. El primer paso es la transcripción viral desde el genoma integrado, proceso que es facilitado por *tat*.

2. A continuación el ARN mensajero (mARN) y genómico son transportados desde el núcleo al citoplasma (paso regulado por *rev*).
3. Se produce la translación del mARN en el citoplasma, dando lugar a las poliproteínas de *gag/pol*: una proteína de fusión *gag/pol* conocida como p160 y una poliproteína de *gag* (p55), que pasan a localizarse cerca de la membrana de la célula. La translación del mARN de *env* se produce en el retículo endoplásmico.
4. Se ensambla la partícula del core a partir de las poliproteínas de *gag* y *pol* (que se dividirán, más tarde, en las proteínas individuales) y del ARN genómico, y el virión maduro comienza a surgir en la superficie celular. Para que el virión adquiera las proteínas de la membrana externa (SU y TM) la poliproteína de *env* ha de ser liberada de los complejos en los que está incluida junto con CD4 (receptor de superficie celular del VIH) que es coexpresado junto con *env* en el retículo endoplásmico.
5. En el quinto paso, *vpu* facilita la liberación de la poliproteína de *env* ayudando a la degradación de CD4.
6. Transporte de *env* a la superficie celular, donde se ha de evitar que se una de nuevo a CD4.
7. Endocitosis y degradación de los receptores CD4 de superficie (promovidas por *nef*). El sentido de la internalización y destrucción de los receptores CD4 es evitar la infección múltiple de la célula por otros virus y facilitar la liberación del virión y la incorporación de la proteína *env* a la membrana.
8. La partícula viral emerge en la superficie, donde es recubierta por SU y TM. El precursor gp160 derivado de la expresión de *env* es modificado en el retículo endoplásmico por una proteasa celular para originar los componentes funcionales gp120 y gp41. Esta división es necesaria para dar lugar a virus infecciosos.
9. El virión sufre cambios morfológicos conocidos como maduración: es la proteólisis de las poliproteínas *gag* y *pol*, ejercida por la proteasa viral. La poliproteína *gag/pol* p160 da lugar a la proteasa (p10), al heterodímero TI/ARNasa H (p51/p66) y a la integrasa (p32). La poliproteína p55 de *gag* da lugar a la proteína de la matriz (p17), de la cápside (p24) y a p9 y p6. Sin esta división se forman viriones no infecciosos. La TI cataliza las reacciones de polimerización de ADN dependientes tanto de ARN como de ADN y la ARNasa divide la porción de ARN de los híbridos de ADN-ARN formada en la reacción de transcripción.

10. El virión infecta una nueva célula mediante interacciones entre SU y el receptor CD4 y los correceptores de quimioquinas.
11. Se produce la fusión de las membranas viral y de la célula, permitiendo que el core viral entre en la misma.
12. El core viral pierde su cobertura para exponer un complejo nucleoproteico que contiene MA, TI, IN, vpr y ARN.
13. El complejo es transportado al núcleo.
14. Se produce la transcripción inversa del ARN genómico por la TI, dando lugar a un ADN lineal doble.
15. Con la integración del ADN en el genoma del huésped (proceso catalizado por IN) y la reparación del ADN se completa el ciclo viral.

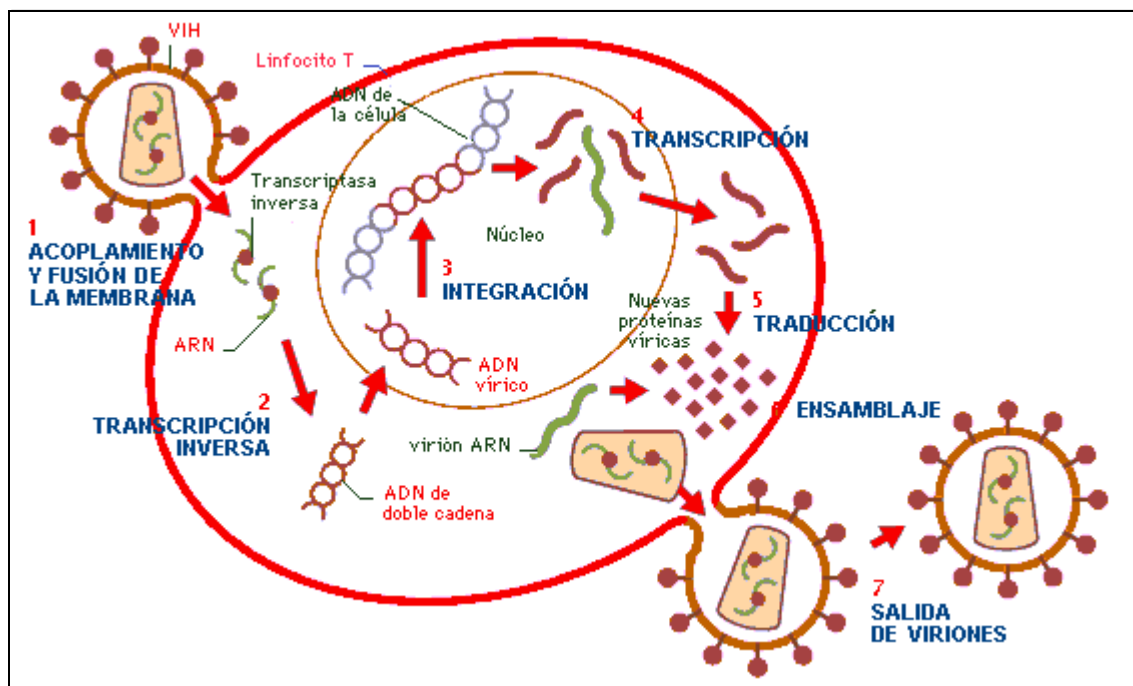


FIGURA 3. Esquema del ciclo vital del VIH. (Tomado de <http://www.ctv.es/USERS/fpardo/virus.html>).

2.1.6 CICLO INFECTIVO

El primer paso de la infección celular por el VIH se produce cuando una partícula viral se une a una célula huésped susceptible de ser infectada. La entrada del virus está mediada por la unión de la glucoproteína SU (gp120) de la superficie viral a receptores celulares específicos ^{17, 32}. El principal receptor es el CD4, una proteína semejante a las inmunoglobulinas, expresada en la superficie de un subgrupo de células T y macrófagos.

Esta interacción gp120-CD4 no es suficiente para la infección. Además, existe un grupo de receptores de quimioquinas (una familia de receptores G transmembrana) que movilizan el calcio intracelular e inducen la quimiotaxis en los leucocitos que actúan como correceptores esenciales para el virus ^{33, 34, 35}. Existen dos clases principales de VIH-1: los virus M-trópicos, que infectan sobre todo a los macrófagos y no inducen la formación de sincitios celulares; y los T-trópicos, que infectan a las células T e inducen la formación de sincitios. El correceptor CXCR4 fue el primero en ser identificado, y permite la entrada virus T-trópicos, pero no M-trópicos; mientras que el correceptor CCR5 es el empleado por los virus M-trópicos ³⁶. Existen otros correceptores para algunas subespecies de VIH-1, como CCR3, CCR2b, Bonzo/STLR33, etc ^{36, 37}. La unión inicial del VIH al receptor CD4+ es mediada por cambios conformacionales en la gp120, pero dichos cambios conformacionales no son suficientes para la fusión. Los receptores de quimioquinas producen un cambio conformacional en la gp41 que permite la fusión del VIH. En el proceso de infección también tiene un papel importante la proteína transmembrana (TM, gp41) permitiendo el anclaje y la fusión de las envolturas viral y celular tras la unión al receptor. Se ha observado que los defectos genéticos en los receptores, junto con otros factores del huésped, como las citoquinas, pueden influir en la patogenia de la infección por el VIH ³⁸.

Los tipos celulares susceptibles a la infección por el VIH ^{17, 23} además de los linfocitos T CD4+ y los macrófagos son los monocitos sanguíneos, linfocitos B, linfocitos natural killer (NK), células dendríticas (células de Langerhans de los epitelios y células foliculares dendríticas de los ganglios linfáticos), células stem hematopoyéticas, células endoteliales, microglía del cerebro, células epiteliales del tracto gastrointestinal y células trofoblásticas y de las vellosidades coriales ³⁹. Como

consecuencia de ello, se ha detectado la presencia del virus en una multitud de tejidos: cerebro, membrana sinovial, intestino, miocardio, pulmón, próstata, placenta...

2.2 PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Una vez estudiados algunos aspectos de la estructura del VIH, haremos ahora algunas referencias a los efectos que sobre el sistema inmune causa la infección por este virus y que son, en último término, los responsables del cuadro clínico a ella asociado.

2.2.1 FASES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN

En la infección por el VIH se distinguen tres periodos²²: la primoinfección, en la que el virus se disemina por los órganos linfoides, la infección establecida o crónica asintomática, y la infección avanzada, en la que aparecen las enfermedades oportunistas.

2.2.1.1 LOS PRIMEROS PASOS DE LA INFECCIÓN POR EL VIH. PRIMOINFECCIÓN

Tras la infección por el VIH aparece un rápido aumento de la viremia en plasma sanguíneo (pico de viremia) y altos niveles de expresión viral y copias de ADN viral en las células mononucleares periféricas^{40, 41}, lo que refleja la diseminación sistémica del VIH. En esta fase, conocida como infección primaria, algunos sujetos experimentan un cuadro clínico febril similar a una mononucleosis⁴² pero, debido a la falta de especificidad, a la severidad variable del cuadro clínico, y a la negatividad de los tests diagnósticos (detección de anticuerpos frente al VIH) la infección primaria suele pasar desapercibida.⁴³

2.2.1.2 ESTABLECIMIENTO DE LA INFECCIÓN

Tras la fase de infección primaria, se entra en la conocida como fase de latencia clínica, en la que la mayoría de los sujetos sin tratamiento permanecen varios años, siendo la media de ocho a diez⁴⁴. A este respecto, ya en el inicio de la epidemia se

observó que la tasa de progresión de los infectados por el VIH difería enormemente entre los distintos individuos ^{44, 45}; así, se describieron cuatro grupos ⁴³ de pacientes según el tipo de progresión a la siguiente fase de la infección, la aparición de enfermedades y procesos característicos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

2.2.1.2.1 Curso clínico de la infección. Tipos de progresión

Lo característico de la fase de latencia clínica es la ausencia de síntomas en el sujeto infectado, algo general a todos ellos; pero, como se ha dicho, ha sido posible caracterizar cuatro tipos distintos de evolución ⁴³ de esta fase a la siguiente, según el tiempo de latencia: progresión típica, progresión rápida, no progresión a largo plazo y supervivencia a largo plazo.

2.2.1.2.1.1 Progresión típica

La mayor parte de los sujetos infectados (70-80%) experimentan una progresión típica, en la que la fase de latencia se prolonga durante entre seis u ocho años a pesar de la replicación activa del virus y de la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ ⁵. Mientras que el número de estos linfocitos sea superior a 500 por microlitro el individuo suele estar libre de síntomas. Una vez que los linfocitos han disminuido por debajo de 200 por microlitro es altamente probable la aparición de signos y síntomas característicos del cuadro de inmunodeficiencia.

2.2.1.2.1.2 Progresión rápida

En la progresión rápida (10-15% de los sujetos infectados) el paso a la siguiente fase se produce en, tan solo, dos o tres años desde la infección primaria por lo que el periodo de latencia puede ser muy breve. En ellos, puede que no se produzca la fase de disminución de la viremia tras el pico de la infección primaria, y que estos niveles de viremia aumenten rápidamente.

2.2.1.2.1.3 No progresión a largo plazo

Cierto porcentaje (5%) de los individuos infectados no experimentan progresión de la enfermedad durante un largo periodo de tiempo, mantienen un buen nivel de linfocitos T CD4+ y sus niveles de viremia son bajos ⁴⁶.

2.2.1.2.1.4 Supervivencia a largo plazo

Un pequeño porcentaje de los individuos que experimentan progresión de la enfermedad dentro de los parámetros de la progresión típica permanecen clínicamente estables durante largo tiempo, aunque su sistema inmune se haya deteriorado.

2.2.1.3 FASE SINTOMÁTICA Y SIDA

Independientemente del tipo de evolución y tiempo transcurrido, esta fase se caracteriza por niveles muy bajos de linfocitos CD4+ (inferiores a 200 cel/ μ l) y por la aparición de infecciones oportunistas.

2.2.2 FENÓMENOS INMUNOLÓGICOS Y VIROLÓGICOS EN LAS DISTINTAS FASES DE LA INFECCIÓN

Tras la entrada del virus en el organismo (acompañada o no del síndrome viral antes mencionado) se produce un rápido aumento de la viremia plasmática al tiempo que en los ganglios linfáticos numerosas células expresan el virus. Tras el pico de viremia plasmática se produce una rápida y marcada disminución de la misma y de la expresión del virus en las células mononucleares en sangre periférica ⁴⁷, mientras que aparece una hiperplasia folicular en los ganglios linfáticos que ocasiona el atrapamiento de los viriones en los mismos, disminuyendo (pero no desapareciendo, lo que puede significar el deficiente control por parte del sistema inmune de la infección por el VIH) la expresión viral en el ganglio linfático.

La disminución de la viremia acompaña a la desaparición del síndrome viral agudo, marca la transición de la fase aguda de la infección a la crónica ⁴⁸ y suele coincidir con la aparición de respuestas inmunes específicas ⁴⁷: altos títulos de anticuerpos (respuesta humoral) contra una serie de proteínas virales que sirven de base a los tests diagnósticos (ELISA y Western blot), lo que se conoce como seroconversión. Estos anticuerpos contribuyen a la disminución de la viremia formando complejos inmunes con el virus y haciendo que estos complejos sean atrapados en la red folicular

dendrítica de los ganglios o en el sistema retículo endotelial. También se detecta una respuesta inmune celular, caracterizada por el aumento en el número de linfocitos CD8+, que indica la presencia de una reacción inmune contra el virus, y la aparición de una respuesta linfocitaria citotóxica específica contra el VIH, dirigida contra proteínas tanto estructurales como reguladoras del mismo. Los linfocitos CD8+ también tienen un papel central en el patrón de secreción de citoquinas (aunque son secretadas por distintos tipos celulares) de la infección primaria, en la que destacan el aumento de la expresión de TNF- α , IFN- γ e IL-10, mientras que la producción de IL-2, IL-4 e IL-6 suele ser baja o ausente.

En la fase crónica de la infección persiste la replicación viral en el tejido linfático siendo la presencia viral aquí marcadamente mayor que en sangre periférica (aunque la viremia plasmática no llega a desaparecer). Al avanzar la enfermedad a un estadio intermedio (cuando los linfocitos CD4+ comienzan a descender) aumenta la viremia plasmática por la destrucción parcial del tejido linfático que empieza a ser incapaz de atrapar y retener a los virus, observándose que el nivel de viremia está claramente relacionado con el grado de replicación viral en dicho tejido ⁴⁹. En esta fase se siguen detectando respuestas citotóxicas dirigidas contra el VIH, así como actividad supresora mediada por los linfocitos CD8+, que ayudan a controlar la diseminación del virus y la progresión de la enfermedad; y respuestas humorales consistentes en distintos anticuerpos contra una serie de proteínas virales que contribuyen a la eliminación de las células infectadas por el virus. Tanto la respuesta humoral como celular tienden a desaparecer en el estadio final de la enfermedad por el VIH, disminuyendo los títulos de anticuerpos. Respecto a las citoquinas, TNF- α , IFN- γ e IL-10 están aumentadas durante todo el curso de la infección, mientras que IL-2, IL-4 e IL-6 siguen disminuidas. Este patrón no cambia en las fases finales de la enfermedad lo que pone de relieve el hecho de que los linfocitos CD8+ y los monocitos/macrófagos son casi las únicas células mononucleares circulantes tras la práctica desaparición de los linfocitos CD4+.

2.2.3 MECANISMOS POR LOS QUE EL SISTEMA INMUNE FRACASA EN LA CONTENCIÓN DE LA INFECCIÓN

En la revisión de Pantaleo y Fauci ⁴³ se describen los posibles mecanismos por los que, a pesar de la intensa respuesta inmune que el VIH evoca, el organismo no es capaz de eliminar por completo la infección, dividiéndolos en mecanismos virológicos e inmunológicos:

2.2.3.1 MECANISMOS VIROLÓGICOS

- Formación de un reservorio de células con infección latente. La incorporación del ADN del virus a la dotación genética de la célula huésped permite que se forme un reservorio estable en el que el virus permanece fuera del alcance de la respuesta inmune del huésped y del tratamiento antirretroviral ⁵⁰ y, bajo ciertas circunstancias, se pueda reactivar la replicación viral en ellas.
- El atrapamiento de las partículas virales en los ganglios mantiene la infección a lo largo del tiempo y es la fuente de la replicación viral. Además, la reacción inflamatoria que se produce puede destruir el ganglio.
- Los cambios en el fenotipo y genotipo viral permiten que el virus escape de la respuesta inmune. La aparición de estos mutantes se ve favorecida por la atracción de los linfocitos citotóxicos CD8+ que disminuyen la viremia inicial, pero cuya presión induce al virus a mutar ⁵⁰.

2.2.3.2 MECANISMOS INMUNOLÓGICOS

- Respuestas inmunes cuantitativa y cualitativamente inadecuadas. El VIH infecta a varios tipos celulares, como los monocitos/macrófagos y las células dendríticas, que son células presentadoras de antígeno esenciales para la inducción de respuesta celular y humoral ⁵⁰. Además, se ha visto que los anticuerpos producidos durante la infección primaria carecen de actividad neutralizante, que se piensa que podría ser

por la destrucción precoz de los linfocitos CD4+, por lo que su papel en la limitación de la diseminación del virus podría ser pequeño.

- Papel de la respuesta citotóxica. Ante una infección los linfocitos citotóxicos son producidos en el tejido linfoide y rápidamente se dirigen a los sitios periféricos de replicación viral. Sin embargo, en la infección por el VIH, la replicación viral se efectúa en el sitio de producción de los linfocitos, en el propio tejido linfático, y es posible que estos linfocitos citotóxicos sean secretados antes de llevar a cabo su misión (destruir las células que expresan el VIH).
- Desaparición de los clones citotóxicos específicos para el VIH. Tras una infección aparecen unos pocos clones de linfocitos CD8+ específicos para el agente, de los cuales sólo un 10-30% son movilizados, desapareciendo en unos días, generalmente tras eliminar el agente en cuestión. En la infección por el VIH, la replicación viral masiva hace que todos los clones sean movilizados y que luego todos desaparezcan, lo que podría hacer que la infección persistiera tras la infección primaria. La detección de células que expresan el virus en los ganglios linfáticos en la fase crónica, como ya se ha comentado, es una muestra de que el virus ha escapado a la acción citotóxica.
- Delección de los linfocitos CD4+ específicos para el VIH por efecto citopático viral directo y/o indirecto ⁵⁰, observada incluso en pacientes tratados con terapia antirretroviral de gran actividad, que puede afectar negativamente a la iniciación, maduración y persistencia de la respuesta inmune humoral y celular al VIH.

Así pues, la infección por el VIH invariablemente resulta en el establecimiento de una infección crónica ^{43, 50} en la que los linfocitos T CD4+ progresivamente disminuyen en número ⁵ durante el periodo asintomático de la enfermedad, a pesar de la presencia de niveles relativamente bajos de virus en la sangre periférica ⁵¹. Cuando el virus es atrapado, como en cualquier otra infección, se produce una respuesta estimuladora de los linfocitos T CD4+, haciendo que migren al ganglio linfático en respuesta al cambio antigénico, siendo precisamente los linfocitos T CD4+ activados los más susceptibles a la infección ⁵¹. Son los órganos linfoides los puntos críticos para la patogenia y persistencia de la infección, y es donde siempre existe replicación activa, a pesar de la no evidencia de la presencia de virus en sangre periférica. El virus, que también se encuentra en los macrófagos tisulares, linfocitos T CD4+ que portan el genoma viral en forma pre-integrada y como viriones atrapados en la red folicular

dendrítica; persiste, sobre todo, en los linfocitos CD4+ de memoria en forma integrada, formando un reservorio latente que representa el mayor obstáculo para su erradicación^{52, 53}; habiéndose logrado recuperar el virus a partir de células mononucleares en sangre periférica en pacientes cuya viremia había permanecido indetectable durante uno a dos años⁵⁴. Otros “santuarios” de la infección por el VIH son los macrófagos con infección latente y otros órganos y tejidos como el cerebro, ojo, testículo, timo y médula espinal⁵⁵ y los linfocitos B⁵⁶.

2.2.4 MECANISMOS DE DESTRUCCIÓN Y ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LOS LINFOCITOS CD4+

La infección por el VIH se acompaña de defectos cualitativos y cuantitativos en los linfocitos T CD4+⁵⁶. La deplección del número de linfocitos se produce por efecto citopático directo^{17, 51} cuando se producen grandes cantidades de virus que emergen a través de la superficie celular; por la destrucción de las células infectadas por la respuesta celular citotóxica dependiente de anticuerpos y por apoptosis de las células T infectadas, mediada por la unión de gp120 a receptores CD4+^{51, 56}. También se ve afectada la propia calidad de la respuesta inmune de las células T frente al VIH y otros antígenos (mecanismo que también puede ayudar a la persistencia del virus, como se ha mencionado), lo que supone un fenómeno complejo que incluye la alteración de las vías de señalización: quinasas, patrón de secreción de citoquinas, alteración en la expresión de receptores de interleucinas, etc⁵⁶.

2.2.5 EFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE: INMUNODEPRESIÓN

El VIH infecta selectiva y preferentemente a las células con antígenos CD4+ en su superficie: una subpoblación de los linfocitos T y células de la estirpe monocito-macrófago. Los linfocitos T son las células alrededor de las cuales pivota toda la respuesta inmune⁵⁷ pues su población más importante, los CD4+, es la primera que se

estimula. Esta célula es la encargada de colaborar en todo tipo de respuesta inmune a través de interacciones celulares y de la producción de mediadores solubles. La población T CD4+ es la mayoritaria en sangre periférica (relación CD4/CD8 = 2, en condiciones normales). Tiene actividad reguladora (sobre todo cooperadora) y produce las respuestas de hipersensibilidad retardada y algunas células CD4+ tienen actividad citotóxica. Dado el papel central de estas células, su desaparición provoca un fallo global muy acentuado del sistema inmune que es, a la larga, incompatible con la vida.

Los linfocitos CD8+ son, fundamentalmente, citotóxicos; su capacidad para reconocer antígenos HLA de clase I, presentes en todas las células del organismo salvo los hematíes, les permite destruir cualquier célula que se vea modificada en su membrana (por estar infectada o tras transformación neoplásica).

Las alteraciones del sistema inmune son de tipo celular y humoral ⁵⁸:

- La disminución en el número de linfocitos T CD4+ da lugar a linfopenia, inversión del cociente CD4/CD8, disminución de la respuesta a antígenos, disminución de la hipersensibilidad retardada y disminución de la producción de linfoquinas.
- Los linfocitos CD8+ y las células asesinas naturales (“natural killer” o NK) no se ven parasitadas por el virus, pero sufren alteraciones funcionales importantes, disminuye la cooperación con los linfocitos B y se altera su actividad citotóxica.
- Los macrófagos ven alterada la quimiotaxis y fagocitosis, se altera la presentación de antígeno a las células T y disminuye la producción de interleucina-1, lo que favorece el aumento de todo tipo de infecciones.
- Los linfocitos B se ven estimulados, desde fases tempranas de la infección, de forma policlonal, lo que da lugar a hipergammaglobulinemia y a disminución de la producción de anticuerpos tras estímulo antigénico. Los linfocitos B muestran signos de inmadurez (expresión de CD10 y producción excesiva de IgD y responden mal tanto a la proliferación como a la producción de inmunoglobulinas. La alteración en la respuesta humoral favorece el aumento de infecciones bacterianas.

2.3 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

2.3.1 EL INICIO DE LA EPIDEMIA

Como hemos visto, los primeros casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida se describieron en hombres homosexuales. En los años siguientes se encontraron grupos adicionales de riesgo, tales como drogadictos por vía intravenosa que compartían jeringuillas entre sí, y sus parejas sexuales. Coincidentemente, un número creciente de mujeres fueron diagnosticadas de SIDA, o como infectadas por el virus⁵⁹. Esta epidemia fue asociada, inicialmente, al sexo masculino, por la aparición de los primeros casos en ellos, por la afectación más precoz en el tiempo, y por una frecuencia de casos comparativamente más alta. Las vías de transmisión descritas tras su aparición en 1981 eran las prácticas homosexuales, el consumo de drogas inyectadas y la recepción de hemoderivados, todas ellas relacionadas, más o menos estrechamente, con los hombres. Así, la transfusión de hemoderivados es el tratamiento de elección de la hemofilia, que mayoritariamente afecta a los hombres, y la mayor parte de usuarios a drogas por vía parenteral (UDVP) son hombres también⁶. Esta asociación inicial entre infección por el VIH y sexo masculino se repetía en todos los países industrializados, siendo la proporción entre hombres y mujeres, en los primeros años de la epidemia en estos países, superior a 10:1⁶⁰; proporción que, como veremos, no tardó en descender.

2.3.2 SITUACIÓN MUNDIAL DE LA EPIDEMIA. PREVISIONES Y EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE AFECTADOS

La epidemia por el VIH afecta, hoy en día, a todos los continentes en mayor o menor medida, y las sucesivas revisiones por parte del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reflejan su rápida progresión en el mundo; basta para ello observar las distintas estimaciones y estadísticas a lo largo de estos años y como en 1991 se predijo

que, para el fin de la década, habría 9 millones de personas infectadas en el África subsahariana, una predicción que resultó ser tres veces inferior a la real ⁶¹. Según la OMS, hasta junio de 1996 se habían notificado 1.393.649 casos de SIDA, aunque se sospechaba que esta cifra suponía sólo una parte del número real de casos; que la OMS estimaba en 7,7 millones, el 77% de ellos (5.9 millones) localizados en África. Quizás de mayor interés era el número estimado de personas infectadas por el VIH que, a esa fecha, era de 27.9 millones desde el inicio de la enfermedad, de las cuales 21.8 millones permanecían vivas en ese momento. La mayoría (64%, 14 millones) habitaban en el África subsahariana, seguidas por el sur y sureste de Asia (4.8 millones) ⁶². También se estimaba, en 1996, que la cifra aproximada de nuevas infecciones por VIH que se producían en el mundo excedía de dos millones y las previsiones para el año 2.000 eran que se habrían producido más de 40 millones de infecciones por el VIH y 10 millones de casos de SIDA en adulto; el 90% de los cuales habrán tenido lugar en países en desarrollo ^{62, 63}. Al observar los datos de la OMS ⁶⁴ vemos que en diciembre de 2000 la cifra estimada de personas infectadas por el VIH/SIDA es de 36.1 millones, de las cuales 5.3 millones se habrían infectado ese año, 16 millones de afectados serían mujeres, y 1.4 millones, niños menores de 15 años. La cifra global de infectados es un 50% superior a la predicha por la propia OMS en 1991, pero se acerca bastante a la previsión de 1996. La evolución de la epidemia en el último año es bastante similar a la del año 2000. A diciembre de 2001 se habían alcanzado los 40 millones de infectados, con una cifra semejante de nuevas infecciones globales (5 millones). Las mujeres infectadas en todo el mundo suman 17.6 millones, y sí se ha apreciado una disminución en el número de nuevas infecciones en los niños, que serían de 800.000 en este año ⁶⁵. La **Tabla 1** presenta estas cifras junto con el número estimado de defunciones causadas por el SIDA en el año 2001.

2.3.3 PATRONES DE INFECCIÓN

Debido a las evidentes diferencias inicialmente observadas en la prevalencia, incidencia, desarrollo de la enfermedad y modo de adquisición de la infección entre las distintas áreas del mundo, siendo los factores responsables de los modelos de transmisión el momento en que el VIH entró o comenzó a diseminarse en la población y la frecuencia relativa de cada uno de los tres modos de infección por el VIH; para

catalogar y unificar los datos epidemiológicos que caracterizan a la infección por el VIH en las distintas partes del mundo, la OMS describió, hace años, tres patrones de infección^{66, 67}.

**TABLA 1. RESUMEN MUNDIAL DE LA EPIDEMIA DE VIH/SIDA.
DICIEMBRE DE 2001**

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

Fuente: ONUSIDA (www.unaids.org)

En las áreas con patrón I, los grupos principalmente afectados eran los varones homosexuales y los drogadictos por vía intravenosa. La diseminación de la enfermedad comenzó en los últimos 70 y a principios de los 80. No había muchos casos de SIDA pediátrico en estas áreas, ya que la transmisión heterosexual, aunque en aumento, era relativamente pequeña. Este modelo se observaba en América del Norte, Europa occidental y Oceanía.

En las áreas con patrón II, la infección se observaba, sobre todo, en heterosexuales, comenzando su diseminación, probablemente, entre mediados y finales de los años 70. Debido al gran número de mujeres infectadas, la transmisión perinatal es

un problema muy importante. Se clasificaban aquí el África subsahariana y algunas áreas del Caribe. América latina, clasificada inicialmente como patrón I, pasó a clasificarse como I/II.

Las áreas con patrón III incluían Asia, la mayoría de los países del Pacífico (excepto Australia y Nueva Zelanda), Europa oriental y África del norte. El HIV se introdujo en estas zonas entre primeros y mediados de los años 80. No predomina ningún modo de transmisión y la prevalencia era baja; así, en Europa oriental, la prevalencia en mujeres entre 15 y 49 años de edad era de 5 por 100.000 ⁶⁸. No obstante, en estos países ya se advertía que podía alterarse la situación, ya que los cambios sociales habidos en ellos y la grave depresión económica que padecen constituyen un caldo de cultivo para la propagación del VIH ⁶². Como veremos, en estos países se ha asistido a un rápido aumento en el número de infecciones, siendo el lugar donde más velozmente se ha propagado la epidemia en los últimos años.

2.3.4 ANÁLISIS POR ZONAS GEOGRÁFICAS

2.3.4.1 ÁFRICA

La región mundial más afectada por el VIH es el África subsahariana sobre todo el este de África y el África central con una prevalencia, para la población general de adultos sexualmente activos del 5-10%. Esta región es, además, la única del mundo en la que el número de hombres infectados no supera al de mujeres; en ellas, se calculó hace años que el número de casos de infección por el VIH era de 2.500 por cada 100.000 mujeres en edad adulta, entre los 15 y 49 años ⁶⁸ y, hoy en día, en algunos países la prevalencia en la mujer embarazada supera el 30%. Se piensa que en el año 2000 se produjeron 3.8 millones de nuevas infecciones en esta región y que el número total de infectados era de 25.3 millones ⁶⁴. Ese año, por vez primera, se observó que la incidencia en África podía haberse estabilizado, pues en 1999 se detectaron 4.0 millones de nuevos casos; tendencia que ha continuado en el año 2001, en el que se produjeron 3.4 millones de nuevas infecciones, alcanzándose los 28.1 millones de infectados totales ⁶⁵. Según el análisis de la OMS este descenso de las nuevas infecciones puede deberse a dos factores: por un lado, en muchos países la epidemia ha llegado tan lejos que ya

afectado a una parte muy importante de la población sexualmente activa, dejando poco espacio para mayores grados de afectación y, por otro lado, está el efecto de las políticas de prevención en algunos países. En cualquier caso, la prevalencia sigue aumentando, pues cada año el número de nuevas infecciones supera al de personas que mueren a causa de la enfermedad; pero si, como hasta ahora, una gran parte de los infectados africanos no tiene acceso a las terapias antirretrovirales, se espera que el número total de infectados en África vaya disminuyendo en los próximos años, conforme se estabilicen las nuevas infecciones y mueran por la evolución natural de la enfermedad los ya infectados. La transmisión heterosexual sigue siendo la principal forma de contagio de la enfermedad.

África del Norte y Oriente Medio continúan como áreas de baja prevalencia, aunque parece que las nuevas infecciones están aumentando. Se cree que han sido 80.000 las nuevas infecciones en el año 2001 y que el número total de infectados es de 440.000 ⁶⁵. La principal ruta de infección en esta área es la sexual, aunque casi todos los países han comunicado casos de infección por el consumo de drogas intravenosas.

2.3.4.2 ASIA

Asia, región donde tardó en llegar la epidemia (finales de los años 80), tiene una distribución de la epidemia muy desigual, pero que puede estar cambiando rápidamente. En Asia sudoriental se produjo un aumento espectacular de la infección en los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) del sudeste asiático ⁶⁸ donde, en 1996, se estimaban 700.000 afectados en Tailandia ⁶². En la India también, desde un primer momento, había una importante tasa de afectados. En su conjunto se cree que en esta región se produjeron 700.000 nuevas infecciones en 2000 ⁶⁴ y 1.07 millones de nuevas infecciones en 2001 ⁶⁵, alcanzándose los 7.1 millones de infectados. La infección predomina en varones drogadictos pero que contribuyen grandemente a la transmisión sexual, sobre todo a través de la prostitución, destacando cifras tan impresionantes de prevalencia como las observadas en las prostitutas de algunas ciudades de Tailandia y la India, donde supera el 50% ⁶⁸. Durante este último año es de destacar la aparición de “bolsas” de infectados en países que parecían no expuestos o poco afectados, como China, donde se estima que un millón de personas viven con el VIH. Aunque Asia

sudoriental permanece como el área de más alta prevalencia, ya no se puede separar de forma tajante del resto de Asia y del Pacífico, zonas donde hasta hace poco apenas se registraban infecciones ⁶². En toda la región son el comercio sexual sin protección, las relaciones homosexuales y la drogadicción intravenosa los principales factores de riesgo para contraer la infección.

2.3.4.3 CARIBE E IBEROAMÉRICA

Ya se ha mencionado que en esta área el patrón de transmisión es complejo, mezclándose la transmisión homosexual, heterosexual y por el uso de drogas intravenosas. Se estima que 150.000 personas han contraído la infección en el año 2000 ⁶⁴, 190.000 en el año 2001 ⁶⁵ y que el número total de infectados es de 1.8 millones ⁶⁵. En el Caribe (420.000 infectados) y América Central la transmisión heterosexual ha desplazado a la homosexual y es la responsable del 75% de las nuevas infecciones, suponiendo un riesgo inmediato para una proporción mucho mayor de personas; esta región es la de mayor seroprevalencia del mundo (4% de los adultos en Haití), excluyendo África.

En otros países como México y la región andina predomina la transmisión a través de las relaciones homosexuales entre varones, y en Brasil y en otros países de Sudamérica es muy importante la transmisión por el uso de drogas intravenosas.

2.3.4.4 EUROPA ORIENTAL Y ASIA CENTRAL

Al hablar de los patrones de infección se comentó cómo ésta era un área de baja prevalencia, pero en la que los cambios sociales podían hacer estallar la infección. El tiempo ha venido a dar la razón a la predicciones; pues, así, se estimaba que en 1999 eran 420.000 los infectados, pero sólo un año después la cifra pasó a ser de 700.000, con 250.000 nuevas infecciones ⁶⁴, y en el año 2001 ha continuado la misma tendencia al aumento rápido de la epidemia, alcanzándose el millón de infectados ⁶⁵. La mayor parte de estas infecciones son debidas al uso de drogas intravenosas, detectándose

nuevos focos de infecciones entre drogodependientes en las antiguas repúblicas soviéticas y otros países de Europa oriental. Este consumo se ve favorecido por la inestabilidad socioeconómica, que también alienta el comercio sexual, lo que extiende el problema más allá de la población drogadicta. El cambio en el patrón de infección se pone también de manifiesto por el cambio en la proporción de infecciones en los varones y mujeres, que ha pasado de ser de 4:1 a 2:1 ⁶⁵. El país de la región con una mayor prevalencia es Ucrania (1% de la población adulta).

2.3.4.5 EUROPA OCCIDENTAL Y AMÉRICA DEL NORTE

Se estima que el número de nuevas infecciones en el año 2001 en Europa ha sido de 30.000, mientras que en América del Norte han sido 45.000 ⁶⁵. En ambas zonas ha aumentado la prevalencia global debido a la disminución del número de fallecimientos por la terapia antirretroviral. El aspecto negativo es que esta modalidad de tratamiento, accesible en los países ricos a una gran proporción de la población infectada, ha podido hacer creer que el SIDA es una enfermedad curable y, lo que en un principio era un temor (que se relajasen las medidas de prevención), ha pasado a ser una realidad, pues el aumento de las infecciones entre homosexuales (y también heterosexuales, sobre todo de las capas sociales más desfavorecidas, minorías étnicas y grupos de menores ingresos) ya ha sido confirmado.

En América del Norte se calculan en 940.000 los infectados ⁶⁵, la mayoría en los Estados Unidos, predominando sobre todo en las grandes ciudades de la costa. La vía de infección más importante son las relaciones homosexuales masculinas (53%), seguida del consumo de drogas por vía intravenosa (30%) y de la transmisión heterosexual que, junto con la anterior, da cuenta del aumento de la epidemia en las mujeres. El principal aumento del número de infectados tuvo lugar en la década de los 80, en los 90 siguió aumentando este número, pero a un ritmo más moderado. La transmisión heterosexual y por drogas han progresado más rápidamente que la homosexual, lo que tiene un gran interés epidemiológico, así como que se haya pasado de una afectación mayoritaria de los hombres de raza blanca a atacar, sobre todo, a negros e hispanos, los grupos de menor nivel socio económico ⁶⁹. Hasta diciembre de 2000, se habían registrado casi 775.000 casos de SIDA en los Estados Unidos, de los cuales 448.000 ya habían

fallecido. El 79% de estos casos de SIDA eran hombres y el 61% eran negros o hispanos ⁷⁰. Según los últimos datos disponibles, en los Estados Unidos se registraron más de 16.000 nuevos casos de SIDA en 2000, habiéndose detectado una disminución importante desde el pico de incidencia, entre los años 1992 y 1993, hasta la actualidad ⁷¹. Respecto, no a los casos de SIDA, sino al número de infecciones totales por el VIH en los Estados Unidos, existe un estudio de seroprevalencia de la infección en 25 estados que, en el año 2000, comunicó la ocurrencia de 12.600 nuevas infecciones. También se observa un descenso marcado en el número de infecciones entre los años 1994 y 1997, pero que después se ha estabilizado entre 1998 y 2000 ⁷². La mayor disminución en el número de nuevas infecciones se ha producido en el grupo de edad entre 25 y 44 años, que son las personas que se vieron más afectadas por la epidemia en los últimos años 80.

En Europa occidental se estima un número de 560.000 infectados ⁶⁵ y la epidemia es más heterogénea. Al principio predominó la infección homosexual, sobre todo en Europa occidental, pero la infección por drogas aumentó rápidamente y de forma muy importante, afectando en especial grado a los países del sur, siendo estos los países con mayores tasas de incidencia del continente. También es importante la transmisión heterosexual que ocasionan, en mayor grado, los consumidores de drogas ⁶². En el conjunto de Europa se ha observado un aumento de las infecciones por el VIH del 14% entre 1997 y 2001, sobre todo debido al aumento de la transmisión sexual (+64%) mientras que han disminuido las infecciones entre los drogadictos (-15%) ⁷³. Aunque han aumentado, globalmente, los individuos infectados, se aprecia una importante disminución en los casos de SIDA (de 25.000 en 1995 a 9.000 en 2001). En este caso, la disminución ha sido mucho mayor entre los infectados por vía sexual (-32%) que entre los usuarios de drogas (-7%) ⁷³. El mayor aumento en el número de infecciones se ha observado en los países de Europa oriental, como ya se ha comentado ^{65,73}.

2.3.4.6 LA EPIDEMIA EN ESPAÑA

En los años 80 se produjo una gran extensión del VIH en nuestro país en un colectivo numeroso de UDVP, y también entre los homosexuales, pero de forma menos

marcada. Al ser la mayor parte de infectados adultos jóvenes sexualmente activos, se comenzó a producir la transmisión secundaria del VIH por vía heterosexual y perinatal. En aquellos años, desde mediados de 1987 hasta mediados de 1997, España se convirtió en el país europeo con más casos de SIDA, llegando a alcanzar casi 200 casos por millón de habitantes en 1994 ^{73, 74}. Hoy día es el segundo país europeo en casos de SIDA (60 por millón de habitantes) tras Portugal (102 casos por millón de habitantes). Italia es el tercer país en número de casos de SIDA (31 por millón) ⁷³.

Se estima que en España viven entre 110.000 y 150.000 personas infectadas por el VIH ^{75, 76} siendo la prevalencia de seropositividad de 5-6 por 1.000 habitantes de 18 a 39 años, con una relación hombre-mujer de 3:1 ⁷⁵.

Desde 1981 hasta 2001 se han registrado más de 62.000 casos de SIDA en España ^{77, 78}, el 53% de los cuales ya han fallecido ⁷⁷. La mayor incidencia de SIDA en España se observó en 1994 (183.6 casos por millón) ⁷⁴, registrándose ese año 7.300 nuevos casos ⁷⁶, a partir de entonces ha disminuido la incidencia, mientras que ha aumentado la prevalencia ⁷⁴. La mayor caída en la incidencia de casos de SIDA se produjo entre los años 1996 y 1997, debido a la generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), luego la disminución ha sido más lenta ⁷⁶, apareciendo unos 2.000 nuevos casos en 2001 y unos 1.200 en el primer semestre de 2002 ⁷⁹. En cualquier caso, la mayor disminución en los casos de SIDA se ha producido en el grupo de niños infectados por transmisión vertical, observándose una disminución del 75% entre 1994 y 1998 ⁸⁰.

En la actualidad, el 52% de los casos de SIDA en España están relacionados con el consumo de drogas por vía parenteral ^{78, 79, 80}, apreciándose una disminución en la transmisión por el consumo de drogas (del 69.4% en 1990 al 55% en 2000) y un aumento paralelo en la transmisión heterosexual (del 7.6% en 1990 al 22.1% en 2000) ⁷⁶. El aumento en la transmisión sexual ha llevado aparejado el aumento en los casos de SIDA en las mujeres: en 1990 suponían el 18% del total de afectados, mientras que en 2000 ya eran el 23% ^{76, 79}. También se ha observado, en su conjunto, el aumento de la edad media en el momento del diagnóstico ⁷⁹ que era de 35.4 años en el periodo 1994-1996 y de 38.3 años en 1997-2000 ⁸¹. La mejoría en la supervivencia global de los enfermos, que hace que disminuyan los casos de SIDA, ha supuesto este aumento de la edad media en el momento del diagnóstico y ha conducido al aumento de la prevalencia ^{74, 81}.

La distribución de los casos de SIDA no es homogénea en nuestro país, pues se concentran, sobre todo, en las áreas urbanas y en ciertas comunidades como Madrid, Cataluña y Baleares ⁷⁸. Según los datos obtenidos en la Comunidad de Madrid, hasta abril de 2002 se habían diagnosticado más de 15.000 casos de SIDA, el 61.3% de los cuales ya habían fallecido, habiendo aumentado levemente la prevalencia de la infección en los últimos años, de 2 por cada 1.000 habitantes en 1996, a 2.7 en 2001. La estimación del número de infectados vivos por el VIH en nuestra comunidad, a finales de 2001 se sitúa entre 14.000 y 19.500 personas, habiendo aumentado, también, la relación de mujeres infectadas en comparación con los hombres, de 5.2 hombres infectados por cada mujer en 1990, a 3.3 en 2000 ⁸².

Hasta ahora hemos hablado, principalmente, de casos de SIDA, pues casi todos los registros epidemiológicos se basan en ellos pero, según algunos autores ^{69, 78} los casos de SIDA no son la información más adecuada para evaluar la transmisión reciente y, por tanto, la dinámica de la infección por el VIH, siendo mejores las encuestas de seroprevalencia y los sistemas de notificación de la infección por el VIH. En los Estados Unidos se han realizado estudios de seroprevalencia en determinadas poblaciones (consultorios de enfermedades de transmisión sexual, militares, donantes de sangre) ⁶⁹ y también en nuestro país, en pacientes que acuden a consultas de enfermedades de transmisión sexual ⁸³. En este trabajo, se aprecia una prevalencia global de la infección por el VIH del 1.7% (que ha disminuido en 2000, respecto a años anteriores: 3.7 en 1998 y 2.8 en 1999). Dentro de este grupo el colectivo con mayor prevalencia de la infección siguen siendo los UDVP, que suponen el 31.3% de los casos, pero las parejas heterosexuales de personas con infección VIH conocida son el 14.3% de los casos. La mayor parte de los pacientes estudiados son mujeres prostitutas pero, curiosamente, en este grupo la prevalencia de la infección es baja (0.9%), a no ser que tuvieran antecedentes de consumo de drogas, en cuyo caso es del 10%. Este tipo de estudios sirven para detectar la disminución global de la seroprevalencia por la disminución de la misma en algunas categorías de exposición, que refleja los cambios en las características de las personas analizadas, y para estimar la seropositividad al VIH en personas con conductas sexuales de alto riesgo aunque, obviamente, los resultados no son extrapolables a la población general.

Otro método de estudio de la seroprevalencia se ha llevado a cabo, en distintos países, mediante el análisis anónimo de la presencia de anticuerpos frente al VIH en recién nacidos, generalmente en sangre de cordón, o en la muestra que se obtiene con motivo de la realización de las pruebas metabólicas al neonato. Este tipo de estudio refleja, con precisión, la prevalencia de la infección en la embarazada, por el paso de anticuerpos maternos al recién nacido. De ellos hablaremos con motivo de la Discusión de la prevalencia de la infección por VIH en la gestante, en dicho apartado de esta tesis.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

En la Introducción y en la Revisión Bibliográfica hemos hecho referencia al inicio de la epidemia de la infección por el VIH y a varios aspectos relacionados con las características del virus, la patogenia de la infección y su epidemiología. Hemos visto como, de ser una infección que afectaba predominantemente a los hombres, ha pasado a ser una infección con cada vez mayor extensión entre las mujeres. La infección en las mujeres tiene una doble vertiente: las repercusiones en la propia salud de la mujer, y la posibilidad de transmisión del virus a la descendencia, lo que se conoce como transmisión vertical. Así, de los distintos aspectos relacionados con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana uno de los que más atención ha recabado, una vez que se tuvo conocimiento de su existencia, es la transmisión vertical, al tratarse de una infección vírica con consecuencias potencialmente graves y para la cual no existe aún un tratamiento definitivo. Esta tesis se plantea como un estudio de distintas cuestiones relacionadas con la infección por el VIH en la gestante y con la transmisión vertical del mismo, al escoger como población de estudio la existente en el área atendida por nuestro hospital: un área urbana de características socioeconómicas poco favorecidas en la que la infección por el VIH no es un problema menor. Así, establecemos como objetivos del estudio los siguientes:

- 3.1 Determinar la prevalencia del parto en mujeres seropositivas en nuestra población, con respecto al total de partos, y los cambios habidos en la prevalencia a lo largo de los años del estudio.
- 3.2 Estudio de ciertas características básicas de esta población de gestantes seropositivas: edad, paridad, abortos previos, nivel socioeconómico y hábitos tóxicos durante el embarazo; en relación a una población de gestantes no seropositivas, y evaluación de los cambios habidos en estos parámetros a lo largo de los años del estudio.
- 3.3 Estudio de los aspectos relacionados con la infección por el VIH en las gestantes seropositivas: modo de adquisición, estadio clínico y enfermedades que lo catalogan, momento del diagnóstico de la infección por el VIH en la gestante y frecuencia y tipo de tratamiento antirretroviral recibido durante el embarazo.

- 3.4 Estudio del curso del embarazo, parto y puerperio en la gestante seropositiva, atendiendo a la calidad de los cuidados prenatales y a la presencia de distintas patologías, incluyendo la patología genital.
- 3.5 Análisis de las variables inmunológicas y virológicas y su variación durante el curso del embarazo, y con el tratamiento antirretroviral en nuestra población de gestantes.
- 3.6 Análisis de las características perinatales de los niños nacidos de las gestantes seropositivas, en comparación con una población de gestantes no seropositivas y evaluación de los factores que influyen, en las gestantes seropositivas, sobre el pronóstico perinatal.
- 3.7 Determinación de la tasa de transmisión vertical en nuestra población de gestantes seropositivas y de su evolución a lo largo de los años del periodo estudiado.
- 3.8 Estudio de los distintos factores de riesgo relacionados con la transmisión vertical en nuestra población: maternos, obstétricos y perinatales.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio primario observacional, longitudinal, realizado sobre la cohorte de gestantes seropositivas que han parido en el hospital Materno Infantil “12 de Octubre”, en dos etapas:

- Una primera etapa **retrospectiva** sobre la cohorte de madres seropositivas que han parido en nuestro hospital.
- Una segunda etapa **prospectiva** sobre el grupo de madres seropositivas que, a partir de 1995, han seguido un protocolo específico de seguimiento y tratamiento durante el embarazo en la consulta de infección por el VIH y embarazo de nuestro hospital.

Paralelamente, se ha procedido a un estudio de casos y controles, comparando la cohorte de gestantes seropositivas con un grupo control de gestantes seronegativas.

4.2 MATERIAL

4.2.1 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO ESTUDIO

El grupo de estudio está constituido por las gestantes seropositivas que parieron en el hospital Materno Infantil “12 de Octubre” desde la identificación de los primeros casos, en 1984, hasta el 31 de diciembre de 1999, y por los niños nacidos vivos de tales partos. Así, el grupo queda constituido por 339 niños y 335 gestaciones, al haberse registrado 4 embarazos gemelares. El número total de madres registrado es de 298 pues existen 31 madres con más de un hijo; pese a todo, a la hora del análisis estadístico cada gestación ha sido considerada de forma individual, puesto que las características maternas, perinatales y el pronóstico del embarazo pueden cambiar entre cada gestación ⁸⁴. No se han incluido, como se deduce de lo anterior, las gestaciones que terminaron en aborto espontáneo, interrupción voluntaria del embarazo, o muerte fetal anteparto.

4.2.2 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO CONTROL

Como grupo control se ha escogido a una serie de 7.476 mujeres que parieron en el hospital “12 de Octubre” en el mismo periodo de tiempo y los 7546 recién nacidos vivos de estas gestaciones (control de base poblacional ^{85, 86}), siendo el único criterio de inclusión en el mismo la seronegatividad al VIH.

4.3 MÉTODOS

4.3.1 METODOLOGÍA GENERAL DEL GRUPO ESTUDIO

Para la recogida de datos en el grupo estudio se diseñó un formulario específico (**Tabla 2**) que detalla las distintas variables: características maternas, curso del embarazo, parto y puerperio, características perinatales y variables inmunológicas y virológicas. En los dos grupos de gestantes (prospectivo y retrospectivo) con el objetivo de homogeneizar la recogida de datos, se ha aplicado el mismo formulario pues, aunque el protocolo de seguimiento y tratamiento se diseñó para la atención de las gestantes seropositivas y para la recogida prospectiva de los datos, es en todo aplicable a la fase retrospectiva del estudio, donde se ha procedido a la revisión de las historias clínicas. En ambas fases, la ausencia de respuesta en una variable concreta no ha sido considerada como respuesta negativa, sino que el cálculo estadístico se ha realizado sobre el total de respuestas válidas en cada una de las variables.

Se han realizado análisis comparativos con el grupo control, en las variables en las que era aplicable, y adicionales en distintas variables dentro del mismo grupo de mujeres seropositivas, entre subgrupos claramente definidos según distintos criterios (modo de adquisición, estadio clínico, modo del parto, etc). A este respecto, dado que el estudio abarca un número considerable de años, en los que se han producido cambios en las características y pronóstico de la infección por el VIH, hemos analizado la evolución de distintas variables a lo largo del tiempo en el grupo de mujeres seropositivas; para

ello hemos dividido los años del estudio en tres periodos: de 1986 a 1990, de 1991 a 1995 y de 1996 a 1999.

TABLA 2. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS

1. NOMBRE MADRE
 2. NUMERO HISTORIA MADRE
 3. FECHA PARTO
 4. EDAD MATERNA
 5. PARIDAD
 6. ABORTOS
 7. PARTOS
 8. CESÁREAS
 9. CONTROL GESTACIONAL, NÚMERO DE VISITAS
 10. HÁBITOS (Sí/no)
 - a. Tabaco
 - b. Alcohol
 - c. Cocaína
 - d. Heroína
 - e. Otros
 11. TTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO (Sí/no)
 12. TTO ANTIRRETROVIRAL EN EL EMBARAZO (Sí/no)
 13. TIEMPO TTO ANTIRRETROVIRAL EMBARAZO
 14. TTO. AZT PARTO (Sí/no)
 15. MECANISMO TRANSMISIÓN
 - a. UDVP
 - b. transfusión
 - c. Sexual
 - d. Otros
 - e. Desconocido
-

TABLA 2. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS (continuación)

16. FACTORES DE RIESGO

- a. UDVP activa
- b. Ex UDVP
- c. Promiscuidad
- d. Otros

17. INFECCIONES CONNATALES

- a. VHC
- b. Sífilis
- c. VPH
- d. VHB
- e. TBC
- f. Herpes
- g. VHD
- h. Otros

18. MANTOUX (Positivo/negativo)

19. ESTADIO CLÍNICO

- a. A
- b. B
- c. C

20. IgG primer trimestre

21. IgA primer trimestre

22. IgM primer trimestre

23. β 2-microglobulina primer trimestre

24. Linfocitos totales primer trimestre

25. CD3+ totales primer trimestre

26. CD4+ totales primer trimestre

27. CD4+ porcentaje primer trimestre

TABLA 2. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS (continuación)

- 28. CD8+ totales primer trimestre
 - 29. Relación CD4+/CD8+ primer trimestre
 - 30. PCR primer trimestre
 - 31. ANTÍGENO p24 (Positivo/negativo)
 - 32. NIVEL SOCIOECONÓMICO
 - a. Bajo
 - b. Medio
 - c. Alto
 - 33. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH
 - a. Antes de la gestación
 - b. Durante la gestación
 - c. Después de la gestación
 - 34. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN EN EL EMBARAZO
 - a. Primer trimestre
 - b. Segundo trimestre
 - c. Tercer trimestre
 - d. Parto
 - 35. PATOLOGÍA EN EL EMBARAZO
 - 36. EDAD GESTACIONAL EN EL PARTO
 - 37. β 2-microglobulina segundo trimestre
 - 38. Linfocitos totales segundo trimestre
 - 39. CD3+ totales segundo trimestre
 - 40. CD4+ totales segundo trimestre
 - 41. CD4+ porcentaje segundo trimestre
 - 42. CD8+ totales segundo trimestre
 - 43. Relación CD4+/CD8+ segundo trimestre
 - 44. PCR segundo trimestre
-

TABLA 2. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS (continuación)

- 45. β 2-microglobulina tercer trimestre
 - 46. Linfocitos totales tercer trimestre
 - 47. CD3+ totales tercer trimestre
 - 48. CD4+ totales tercer trimestre
 - 49. CD4+ porcentaje tercer trimestre
 - 50. CD8+ totales tercer trimestre
 - 51. Relación CD4+/CD8+ tercer trimestre
 - 52. PCR tercer trimestre
 - 53. TIPO PARTO
 - a. Eutócico
 - b. Instrumental
 - c. Cesárea
 - 54. INDICACIÓN CESÁREA
 - a. SFA
 - b. Distocia
 - c. Otras/programada
 - 55. INCIDENCIAS CESÁREA
 - 56. MONITORIZACIÓN INTERNA (Sí/no)
 - 57. PH INTRAPARTO (Sí/no)
 - 58. TIEMPO BOLSA ROTA
 - 59. DURACIÓN DILATACIÓN
 - 60. DURACIÓN EXPULSIVO
 - 61. FIEBRE INTRAPARTO (Sí/no)
 - 62. ESTADO INFECCIOSO NIÑO
 - a. No infectado
 - b. Infectado
 - c. Indeterminado
-

TABLA 2. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS (continuación)

63. CULTIVO CMV ORINA (Positivo/negativo)

64. LÍQUIDO AMNIÓTICO

- a. Claro
- b. Teñido

65. APGAR PRIMER MINUTO

66. APGAR QUINTO MINUTO

67. PESO NEONATO

68. TIPO REANIMACIÓN

- a. I
- b. II
- c. III
- d. IV
- e. V

69. PH CORDÓN UMBILICAL

70. CITOLOGÍA VAGINAL

- a. Normal
- b. VPH
- c. CIN I
- d. CIN II
- e. CIN III
- f. Ca. Invasor

71. EXUDADO VAGINAL

- a. Normal
 - b. Trichomonas
 - c. Candidas
 - d. Vaginosis
-

TABLA 2. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS (continuación)

72. CULTIVO DE VIRUS EN VAGINA

- a. Normal
- b. VPH
- c. VHS

73. PUERPERIO

- a. Normal
- b. Fiebre puerperal, endometritis
- c. Hemorragia y restos
- d. Anemia
- e. Infección de la herida

74. β 2-microglobulina parto

75. Linfocitos totales parto

76. CD3+ totales parto

77. CD4+ totales parto

78. CD4+ porcentaje parto

79. CD8+ totales parto

80. Relación CD4+/CD8+ parto

81. PCR parto

82. LACTANCIA MATERNA (Sí/no)

4.3.2 METODOLOGÍA GENERAL DEL GRUPO CONTROL

Para la elaboración del grupo control se escogieron las gestantes comentadas previamente, siguiendo los criterios de momento del parto y de seronegatividad a la infección por el VIH. Las variables recogidas son las mismas que en el grupo estudio y con los mismos criterios, exceptuando aquellas no aplicables (características de la infec-

ción por el VIH, variables inmunológicas y virológicas, transmisión vertical) y aquellas con un alto porcentaje de ausencia de respuesta que hacía inválida su elección.

A continuación describimos las variables recogidas junto con el método utilizado para su clasificación.

4.3.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

4.3.3.1 PREVALENCIA

Para el cálculo de la prevalencia de la infección por el VIH en el momento del parto en nuestra población de gestantes se ha tomado la proporción de gestantes que parieron en un periodo determinado (año natural o periodo de años) respecto al total de partos en ese periodo ⁸⁷, expresada en tantos por cien. En este apartado en concreto se ha recogido el total de partos, no sólo los partos de recién nacido vivo, según estadísticas de nuestro hospital, publicadas previamente ⁸⁸.

4.3.3.2 VARIABLES MATERNAS

Respecto a las **características maternas**, se han registrado la edad en el momento del parto y el número de gestaciones previas incluyendo los abortos espontáneos previos. También se obtuvo información respecto al estatus socioeconómico, clasificando las clases sociales como baja, media y alta, según la combinación de variables de ocupación o categoría profesional ⁸⁹, utilizando el criterio de la ocupación actual o pasada de la gestante o, en su defecto (amas de casa) la del cabeza de familia; y el nivel mínimo de estudios completado ⁹⁰; y sobre el uso de sustancias tóxicas durante el embarazo (tabaco, alcohol, cocaína, heroína). En este sentido se ha considerado como drogadicción activa durante el embarazo el uso de cualquier sustancia ilícita comunicado por la propia paciente en cualquier momento del embarazo, independientemente de la vía de administración.

4.3.3.3 VARIABLES RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VIH

Mediante anamnesis y de la historia clínica se obtuvieron datos referentes a la infección materna por el VIH. Respecto al modo de adquisición, se ha dividido en transmisión sexual cuando la paciente refería haber tenido conductas sexuales de riesgo o ser pareja de un seropositivo; transmisión en relación con el uso de sustancias por vía parenteral, si refería el consumo previo o actual de las mismas, o transmisión en relación con el uso de hemoderivados si tal circunstancia se había documentado en la historia médica en una paciente con ausencia de otros factores de riesgo. Se ha registrado el estadio clínico materno (A, B o C) de la infección por el VIH en el momento del parto, de acuerdo con la clasificación de la infección por el VIH de los Centers for Disease Control (CDC) de Estados Unidos de 1993 ⁹¹ (**Tabla 3**) incluyendo las enfermedades que, en la gestante, catalogaban el estadio clínico. Se anotó el diagnóstico de la infección por el VIH en la gestante seropositiva en relación con la gestación (antes del embarazo, durante el embarazo y el trimestre en el que se llevó a cabo, en el momento del parto o tras el parto). El diagnóstico de la infección en la gestante se ha llevado a cabo según el protocolo recomendado ⁹², mediante dos inmunoensayos enzimáticos (EIA-ELISA) y un test confirmatorio (Western Blot). Asimismo se ha recogido la medicación antirretroviral recibida por la paciente antes y durante el embarazo, tanto zidovudina como otros fármacos.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL ADULTO

<u>Categoría A</u>

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Infección primaria2. Pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada |
|--|

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL ADULTO (continuación)

Categoría B. Enfermedades que definen la inclusión en esta categoría:

1. Angiomatosis bacilar
2. "Muguet" (candidiasis oral)
3. Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento.
4. Displasia cervical, moderada o severa, o carcinoma in situ.
5. Fiebre o diarrea de más de un mes de duración.
6. Leucoplasia oral vellosa
7. Herpes zóster (2 episodios o 1 episodio que afecte más de un dermatoma.
8. Púrpura trombocitopénica idiopática.
9. Listeriosis.
10. Enfermedad inflamatoria pélvica, sobre todo si se complica con abscesos tubo-ováricos.
11. Neuropatía periférica

Categoría C. Enfermedades que definen la inclusión en esta categoría:

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar.
2. Candidiasis esofágica
3. Carcinoma de cérvix invasivo
4. Coccidioidomicosis diseminada
5. Criptococosis extrapulmonar
6. Criptosporidiosis, con diarrea de más de 1 mes
7. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos.
8. Retinitis por citomegalovirus
9. Encefalopatía por VIH
10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad
11. Histoplasmosis diseminada
12. Isosporiasis intestinal crónica (de más de 1 mes de duración).
13. Linfoma de Burkitt
14. Linfoma inmunoblástico o equivalente
15. Linfoma cerebral primario
16. Infección por *Mycobacterium avium complex* o *M kansasii* diseminada o extrapulmonar.
17. Tuberculosis pulmonar
18. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada.

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN EL ADULTO (continuación)

- Categoría C.** Enfermedades que definen la inclusión en esta categoría (continuación):
19. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
 20. Neumonía por *P. carinii*
 21. Neumonía recurrente
 22. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
 23. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*
 24. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad.
 25. Síndrome "wasting" o síndrome caquético.

Fuente: Centers for Disease Control and Prevention ⁹¹.

4.3.3.4 VARIABLES DEL CURSO DEL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO

En los datos relativos al **curso del embarazo** se ha incluido si el embarazo fue controlado o no y el número total de visitas; la presencia de complicaciones en el embarazo, tanto propias de la gestación (metrorragia en el segundo y tercer trimestres, amenaza de parto pretérmino, crecimiento intrauterino retardado, diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, oligoamnios, polihidramnios) como asociadas al embarazo (infecciones del tracto urinario y alteraciones hematológicas – anemia y trombocitopenia-). En las gestantes seropositivas se registró la presencia de distintas patologías infecciosas (hepatitis C, sífilis, condilomatosis genital, hepatitis B, tuberculosis, herpes genital, hepatitis D, salmonelosis, varicela, herpes zóster) diagnosticadas mediante la realización de las serologías oportunas y por criterios clínicos en el seguimiento del embarazo y en un grupo de ellas se realizó la prueba de Mantoux. En el grupo estudio se han utilizado la citología cervico-vaginal, el exudado vaginal y el cultivo de virus en vagina para la determinación de la presencia de patología del tracto genital en este grupo de pacientes; tanto la toma citológica como el cultivo de virus en vagina se realizaron de forma sistemática, sin presencia de sintomatología o de sospecha clíni-

ca, así como el exudado vaginal a partir de 1995. La toma citológica, cuya evaluación ha sido llevada a cabo por el Departamento de Anatomía Patológica de nuestro hospital, se ha clasificado, de acuerdo con los criterios de Bethesda ⁹³ como normal, con signos de infección por el virus del papiloma humano (VPH), sugestiva de neoplasia cervical intraepitelial grado I (CIN I), neoplasia cervical intraepitelial grado II (CIN II), neoplasia cervical intraepitelial grado III (CIN III), o de carcinoma cervical invasor. En el exudado vaginal (evaluado por el Servicio de Microbiología) se ha procedido a la observación de la presencia de *Trichomonas vaginalis* en fresco, al cultivo de *Candida* en medio de Saboraud y al cultivo de vaginosis bacteriana en medio de Haemophilus agar sangre. Se procedió al cultivo de virus en vagina en medio celular con objeto de detectar la infección vaginal por el virus del papiloma humano (VPH) y el virus del herpes simple (VHS).

Respecto al **parto**, se recogió la edad gestacional en días en el momento del parto dividiendo ésta para el análisis estadístico en tres periodos: parto pretérmino, como aquel que tuvo lugar antes de los 259 días de gestación (antes de las 37 semanas cumplidas de amenorrea), parto a término, al ocurrido entre los 259 y 294 días de gestación (entre semanas 37 y menos de 42 semanas completas), y parto postérmino si sucedió después de los 294 días de gestación (después de la semana 42 o más de amenorrea). La edad gestacional se calculó mediante la fecha del último periodo menstrual y mediante la primera ecografía disponible, otorgando preferencia a esta última en caso de discordancia con la fecha de la última regla.

También se determinó el modo del parto (eutócico, instrumental- fórceps, espátulas-, cesárea). Si el parto se produjo mediante cesárea se ha recogido la indicación de la misma (por sufrimiento fetal agudo, por distocia : desproporción pélvico-cefálica, no progresión del parto o fracaso de inducción; o programada) y las incidencias, si las hubo, durante la misma. Se han registrado la presencia de complicaciones: fiebre intra-parto y líquido meconial.

También se ha evaluado el curso del **puerperio**, si había tenido una evolución normal o, en caso contrario, anotando el tipo de patología (fiebre puerperal y endometritis, persistencia de restos placentarios y hemorragia puerperal, anemia e infección de la herida quirúrgica).

4.3.3.5 VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS

En las gestantes seropositivas, durante el embarazo, se han recogido distintas determinaciones **inmunológicas** realizadas en el Servicio de Inmunología de nuestro hospital: inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) y linfocitos totales y subpoblaciones linfocitarias (linfocitos CD4+, linfocitos CD8+, linfocitos CD3+) y el cociente linfocitos CD4+/CD8+ en distintos momentos de la gestación (primer, segundo, tercer trimestre y puerperio). La concentración de inmunoglobulinas se ha medido en miligramos/decilitro de sangre (mg/dl) mediante nefelómetro y los linfocitos y subpoblaciones en células/microlitro (cel/ μ l) mediante citometría de flujo y marcaje con anticuerpos monoclonales, registrando, también, el porcentaje respecto al total de linfocitos. Los valores de las células CD4+ se han dividido, a la hora del análisis estadístico, en tres subgrupos: <199 cel/ μ l (<14%), 200-499 cel/ μ l (14-28%), y \geq 500 cel/ μ l (\geq 29%), siguiendo los criterios de los CDC ⁹¹. También se ha recogido la **carga viral** materna, en copias de ácido ribonucleico viral (ARN)/mililitro de sangre, determinada en el laboratorio de Microbiología Molecular del Servicio de Microbiología del Hospital 12 de Octubre, mediante dos técnicas distintas con resultados equiparables: 1) reacción en cadena de la polimerasa cuantitativo-competitiva (*Quantitative-competitive Polymerase Chain Reaction* QC-PCR) ⁹⁴ [Amplicor Monitor HIV Roche Molecular Systems] y 2) mediante la técnica de hidridación con ácido desoxirribonucleico (ADN) ramificado (bDNA) [Quantiplex HIV1 Bayer Diagnostics]. La carga viral viene expresada, además, en logaritmo decimal, en los periodos antes mencionados. Se ha definido como carga viral indetectable la inferior a 500 copias/ml de sangre.

4.3.3.6 VARIABLES PERINATALES

En cuanto a las **características perinatales** (recogidas en la evaluación del neonato por el Servicio de Neonatología del Departamento de Pediatría de nuestro hospital) se obtuvieron el peso del recién nacido en gramos en el momento del parto dividiendo éste en tres subgrupos: recién nacido de bajo peso (<2500 gramos), recién nacido de peso adecuado (2500-4000 gramos) y recién nacido macrosómico (> 4000 gramos); la puntuación del test de Apgar al minuto y a los cinco minutos (dividida dicha puntuación

en <7 y ≥ 7); el valor del pH en sangre arterial del cordón umbilical (dividido en los subgrupos <7.20 y ≥ 7.20), y el tipo de reanimación neonatal requerido (I, II, III, IV, V) según la clasificación de la reanimación neonatal utilizada en el Servicio de Neonatología del Hospital “12 de Octubre”.

4.3.3.7 TRANSMISIÓN VERTICAL

El **estado infeccioso** del niño, cuyo seguimiento ha sido llevado a cabo por la Unidad de Inmunodeficiencias Pediátricas del Departamento de Pediatría de nuestro hospital, se ha clasificado como infectado, no infectado o indeterminado. Un niño se ha considerado infectado si, al menos, dos pruebas virológicas para el VIH (PCR, antígeno p24 o cultivo viral) han resultado positivas en dos momentos distintos, o bien ante la persistencia de anticuerpos positivos a VIH más allá de los 18 meses de edad, o bien ante la presencia de enfermedades diagnósticas de SIDA y como no infectado si dos pruebas virológicas han resultado negativas (siendo realizada la última a ≥ 2 meses de edad, o si una o más pruebas son seronegativas a \geq tres meses de edad), o bien si los test serológicos para la detección de anticuerpos son negativos después de los 18 meses de edad sin ninguna otra prueba de infección por el VIH ⁹⁵. Los niños clasificados como con estado infeccioso indeterminado son aquellos que se han perdido para el seguimiento o bien murieron por una causa no directamente relacionada con la infección por el VIH antes de la realización de los tests diagnósticos necesarios.

Para el cálculo de la **tasa** ⁸⁷ de transmisión vertical se ha tomado el número de niños con diagnóstico confirmado de infección por el VIH en relación al total de niños nacidos de madres seropositivas en un año natural o periodo de años, excluyendo a los niños con diagnóstico indeterminado y a los nacidos de aquellas madres en las que se realizó el diagnóstico de la infección después del parto. Esto se ha realizado así para evitar el posible sesgo de seleccionar, preferentemente, a los niños que hubieran resultado infectados, lo que daría una tasa de transmisión vertical artificialmente alta.

Respecto a los posibles **factores** de riesgo para la transmisión vertical, se han recogido diversas variables, divididas en maternas, obstétricas y perinatales. Algunas de estas variables ya han sido descritas en otros apartados y otras se describen aquí por primera vez:

- Factores maternos: edad materna, paridad, hábitos durante el embarazo (consumo de tabaco, cocaína, heroína), nivel socioeconómico, modo de adquisición de la infección por el VIH, estadio clínico según la clasificación de los CDC, momento del diagnóstico (antes de la gestación, durante la gestación, en el parto), linfocitos CD4+ totales, porcentaje de linfocitos CD4+ y cociente linfocitos CD4+/CD8+ en el momento del parto, carga viral en el momento del parto y antigenemia p24 durante el embarazo.
- Factores obstétricos: número de visitas durante el embarazo, tratamiento antirretroviral en el embarazo, duración en minutos del tiempo de rotura de la bolsa amniótica y de los distintos periodos del parto: dilatación y expulsivo. Otros datos a evaluar en el parto fueron el uso o no de la monitorización interna y la determinación o no del pH en la calota fetal, las características del líquido amniótico (claro o teñido de meconio), la presencia o no de fiebre intraparto, el modo del parto (vaginal, cesárea urgente o cesárea programada) y la administración o no de medicación antirretroviral (zidovudina) durante el parto.
- Factores perinatales: edad gestacional en el momento del parto, peso del recién nacido en gramos (inferior a 2.500 gramos, o igual o superior a 2.500 gramos), puntuación del test de Apgar en el primer y quinto minuto, pH en arteria umbilical, tipo de reanimación neonatal y presencia de infección congénita por citomegalovirus, En algunos niños se realizó un cultivo de citomegalovirus en orina dentro de las dos primeras semanas de vida ⁹⁶, con objeto de evaluar la posibilidad de infección congénita por este agente, clasificando su resultado como positivo o negativo.

4.3.4 MÉTODO INFORMÁTICO

Todos los cálculos estadísticos han sido realizados con el programa informático Rsigma Babel (Horus Hardware S.A., 1992, Madrid) tras el diseño de un formulario de recogida de datos y de una base de datos dentro del mismo programa.

Para la elaboración de los textos y figuras se ha utilizado un ordenador personal PC compatible con el sistema operativo Windows 95 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos) y el siguiente software: Microsoft Word 97, Microsoft Power Point 97 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, Estados Unidos) y la base de datos File Maker Pro 2.1 (Claris Corporation, 1993)

4.3.5 MÉTODO ESTADÍSTICO

Enumeramos a continuación los distintos test estadísticos y condiciones de aplicación empleados en esta tesis. En todos los casos se ha procedido al contraste bilateral de hipótesis^{97, 98} para el cálculo de p, tomando como estadísticamente significativos los valores inferiores a 0.05.

4.3.5.1 VARIABLES CUANTITATIVAS

Para las variables cuantitativas se han empleado la t de Student para datos no apareados cuando los datos procedían de poblaciones distintas y la misma prueba para datos apareados cuando la variable era medida en la misma población en dos o más momentos distintos. Antes de aplicar este test, sobre todo cuando el tamaño de la muestra era pequeño⁹⁷ se ha procedido a la comprobación del ajuste de la población a la distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y, si las diferencias obtenidas respecto a la normal no eran significativas, se ha escogido el test paramétrico. En estos casos se presenta, para cada variable, el tamaño de la muestra, la media y la desviación típica. En los casos de diferencias significativas, o cuando no se podía asegurar el ajuste a la normal, se ha escogido, para el análisis de las muestras apareadas, el test de Wilcoxon (indicado en cada resultado) y el test de Mann-Whitney para datos no apareados.

dos, presentando el tamaño de la muestra y la mediana. En otras variables (carga viral) se ha procedido a la transformación a logaritmos decimales de cada valor para normalizar la distribución ⁹⁷ antes de realizar el test estadístico. En los casos en los que se han comparado más de dos muestras, se ha realizado el análisis de la varianza (ANOVA) para un factor y, a continuación, una prueba de comparación múltiple de las medias de los grupos mediante el test de Newman-Keuls. En esta prueba se ordenan las medias y se obtiene para cada diferencia entre las medias el valor estadístico “q” y se compara con un valor teórico que sería el límite atribuible al azar ⁹⁸.

También se ha realizado el cálculo de la diferencia de medias y del intervalo de confianza de dicha diferencia.

En ciertas variables cuantitativas se ha procedido a la categorización de la variable según criterios clínicos y, además de los test cuantitativos, se ha aplicado un test para el análisis de variables cualitativas:

- edad materna: inferior a 20 años, entre 20 y 35 años y superior a 35 años
- paridad: nulíparas, primíparas y multíparas
- número de visitas: embarazo no controlado (0 visitas), embarazo mal controlado (1 a 3 visitas), embarazo controlado (cuatro o más visitas)
- peso fetal: bajo peso (inferior a 2.500 gramos), peso normal (igual o superior a 2.500 gramos)
- pH en arteria umbilical: acidosis fetal (pH inferior a 7.20) normal (igual o superior a 7.20)
- linfocitos CD4+ totales y porcentaje de linfocitos CD4+ sobre el total, según los criterios de los CDC ⁹¹: <199 cel/ μ l (<14%), 200-499 cel/ μ l (14-28%), y \geq 500 cel/ μ l (\geq 29%)
- duración de la rotura prematura de membranas: inferior a cuatro horas, entre cuatro y doce horas y superior a doce horas.
- Duración del periodo de dilatación: inferior a seis horas, entre seis y doce horas y superior a doce horas.
- Duración del periodo expulsivo: inferior a treinta minutos, igual o superior a treinta minutos.

Cálculo de proporciones: las proporciones se han calculado como el cociente entre el número de casos a estudio y el total de casos y están expresadas en tantos por cien. El intervalo de confianza de una proporción se ha calculado bien mediante la distribución

binomial ⁹⁸ en el caso de porcentajes cercanos a la unidad, o mediante la distribución normal para el resto de casos.

4.3.5.2 VARIABLES CUALITATIVAS

Las variables cualitativas, las variables cuantitativas categorizadas y las escalas ordinales (Apgar, tipo de reanimación tras ser categorizadas) se ha utilizado el test de Chi cuadrado (χ^2) tras su distribución en tablas de contingencia, aplicando la corrección de Yates (disminuir en cada casilla la diferencia valor experimental/valor teórico en 0.5) cuando era necesario ⁹⁸ (menos de 200 casos en el total de la tabla). Cuando no se cumplían los criterios de aplicabilidad de la prueba (valor teórico inferior a 5 en el 20% o más de las casillas) se ha realizado el test exacto de Fisher.

4.3.5.3 CÁLCULO DEL ODDS RATIO

En las comparaciones entre grupos, cuando el valor de P era significativo, se ha calculado la razón de ventaja, u odds ratio (OR), como razón de los productos cruzados en una tabla de contingencia de 2x2, figurando en el numerador la población de interés ⁹⁹ y el intervalo de confianza al 95%, correspondiente ¹⁰⁰. No se ha calculado el OR ni su intervalo de confianza en los sucesos que no alcanzaban la significación estadística ¹⁰¹. Se ha escogido el OR para las diferencias entre grupos y no el riesgo relativo por ser un estudio de casos y controles en el que no se puede estimar el riesgo relativo y porque permite ajustar la relación en estudio por el efecto de otras variables mediante la regresión logística ¹⁰².

4.3.5.4 REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

En determinados eventos, que presentaban un número suficiente de casos para hacerlo posible, se ha realizado una regresión logística múltiple tomando como variable dependiente dicotómica la presencia o ausencia del evento en sí, y como variables inde-

pendientes o explicativas distintas variables cualitativas y cuantitativas de la base de datos (enumeradas en cada caso) para tratar de definir la contribución de cada variable a la aparición del suceso. En cada uno de los análisis efectuados se comentan todas las variables que en algún momento han sido incluidas con su nivel de significación (contraste mediante t de Student) y el OR e intervalo de confianza del OR. El método de inclusión y exclusión de variables ha sido el conocido como “stepwise” o “paso a paso”¹⁰³ buscando el modelo que mejor se ajustaba. Para estimar los coeficientes de la ecuación de regresión se utiliza el método de máxima verosimilitud, que define la probabilidad de obtener unos coeficientes dadas las observaciones obtenidas; el conjunto de coeficientes que hace máxima la probabilidad se selecciona como el más posible y la ecuación que indica la probabilidad de obtener esos coeficientes es la función de máxima verosimilitud. El cociente de la razón de verosimilitud de cada pareja de modelos se contrasta con una prueba de χ^2 que se distribuye con grados de libertad igual a la diferencia en el número de variables independientes entre los modelos¹⁰⁴ para ver cuán más probable (verosímil) es un modelo frente al otro.

En algún caso, es posible que al añadir una variable, el nuevo modelo no fuera en el contraste significativamente superior al modelo previo pero, si la significación global no empeoraba, se ha podido escoger este modelo si la variable en cuestión merecía ser incluida.¹⁰⁵ En cualquier caso, se ha procurado que la variable dicotómica tuviera, al menos, diez casos en cada uno de sus valores posibles, para que los resultados fueran fiables.^{98, 106}

En cada modelo se define la variable dependiente, las independientes que han entrado en algún momento en el modelo, presentando una tabla con todas ellas en la que figura el nivel de significación y el OR y el intervalo de confianza. Se detalla el modelo final escogido con el contraste de verosimilitud con los modelos previos, y es presentado en otra tabla con el tamaño del modelo, el valor de p global del modelo y las variables que lo integran, cada una con su valor del coeficiente de regresión, del estadístico t, de p y de OR con su intervalo de confianza.

4.3.6 DEFINICIONES

- **Aborto:** expulsión o extracción de un feto o embrión de menos de 500 gramos de peso (22 semanas completas de gestación, o 154 días) o de cualquier producto de la gestación. ¹⁰⁷
- **Acidosis fetal:** aumento de la concentración de iones hidrógeno en sangre de arteria umbilical que da como resultado un pH inferior a 7.20. ^{108, 109}
- **Anemia** en el embarazo: valor de hemoglobina inferior a 10 gramos/decilitro de sangre o hematocrito inferior al 30%. ¹¹⁰
- **Crecimiento intrauterino retardado (CIR):** disminución del peso fetal en el momento del parto por debajo del percentil 10 para la edad gestacional ¹¹¹. Para el cálculo del percentil 10 se han utilizado las tablas publicadas por Alexander y cols ¹¹², que son las empleadas en el Departamento de Pediatría de nuestro hospital.
- **Depresión neonatal:** puntuación del test de Apgar al primer y quinto minuto de vida inferior a 7. Si la puntuación está entre 0 y 3 es grave; entre 4 y 6, moderada. ¹⁰⁸
- **Diabetes gestacional:** diabetes que aparece por primera vez en el embarazo, diagnosticada mediante sobrecarga oral de glucosa de 100 gramos y extracciones sanguíneas seriadas a la hora, dos horas y tres horas, superando en dos o más determinaciones los valores límites de la normalidad. ¹¹³
- **Hipertensión inducida por el embarazo:** tensión arterial diastólica mayor o igual a 100 mm de Hg en una ocasión o mayor o igual a 90 mm de Hg en dos ocasiones, desarrollada durante el embarazo por una gestante sin este cuadro previamente, a las 20 o más semanas, excepto en casos de gestación molar o múltiple. ¹¹⁴
- **Infeción puerperal:** proceso séptico originado en el aparato genital femenino, localizado o generalizado, que se presenta en el puerperio. Se manifiesta por fiebre igual o superior a 38° C, al menos en dos ocasiones, y entre los días segundo y décimo tras el parto. ¹¹⁵
- **Parto:** expulsión o extracción de un feto de más de 500 gramos de peso, lo que corresponde, aproximadamente, a 22 semanas completas de gestación. ¹⁰⁷
- **Parto pretérmino:** el que se produce antes de las 37 semanas completas de gestación (259 días). ¹⁰⁷
- **Parto a término:** el acaecido entre las 37 semanas completas y menos de 42 semanas completas (259 a 293 días). ¹⁰⁷
- **Parto postérmino:** el acaecido a las 42 o más semanas completas (294 o más días).

- **Peso bajo al nacimiento**, neonato que presenta un peso inferior a 2.500 gramos en el nacimiento.¹⁰⁷
- **Reanimación del recién nacido**: asistencia prestada al neonato según la valoración del especialista en neonatología. Los niveles de reanimación en el Hospital “12 de Octubre” son los siguientes:
 - I: aspiración de secreciones de vías altas.
 - II: administración de oxígeno, con o sin mascarilla, de forma indirecta.
 - III: administración de oxígeno a presión.
 - IV: administración de oxígeno mediante intubación.
 - V: canalización de vasos para la administración de fármacos.
- **Trombocitopenia**: recuento plaquetario inferior a 150.000 plaquetas/mm³.^{110, 116}

4.3.7 ABREVIATURAS UTILIZADAS

3TC: lamivudina

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

APP: Amenaza de parto pretérmino

AZT: Azidotimidina o zidovudina

CDC: Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos

CIN: neoplasia cervical intraepitelial

d4T: estavudina

ddI: didanosina

ddC: zalcitabina

EFV: efavirenz

IC: intervalo de confianza

INTI: inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa

INNTI: inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa

IP: inhibidor de la proteasa

NFV: nelfinavir

NVP: nevirapina

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

RIT: ritonavir

RR: riesgo relativo

SAQ: saquinavir

TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad

TBC: tuberculosis

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral

VHC: virus de la hepatitis C

VHS: virus del herpes simple

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VPH: virus del papiloma humano

4.3.8 BIBLIOGRAFÍA

La bibliografía es presentada de acuerdo con los Requisitos de Uniformidad para la elaboración de manuscritos en publicaciones biomédicas (criterios de Vancouver).¹¹⁷

RESULTADOS

5.1 RESULTADOS. ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE LOS PARTOS EN GESTANTES SEROPOSITIVAS EN NUESTRA POBLACIÓN

5.1.1 PREVALENCIA SEGÚN EL AÑO DE PARTO

En este apartado presentamos (**Tabla 4**) el número de partos en mujeres con infección por el VIH y la prevalencia estimada en función del número total de partos (en tantos por cien) en nuestro Departamento, según el año de parto.

TABLA 4. PREVALENCIA DE GESTANTES SEROPOSITIVAS EN NUESTRO DEPARTAMENTO SEGÚN EL AÑO DE PARTO

AÑO	Número total de partos	Número de partos en gestantes seropositivas	Proporción respecto al total de partos	IC (95%)
1986	9252	10	0.10	0.05-0.19
1987	8270	22	0.26	0.16-0.40
1988	7853	22	0.28	0.17-0.42
1989	7799	26	0.33	0.21-0.48
1990	7598	35	0.46	0.32-0.63
1991	7693	33	0.42	0.29-0.60
1992	7016	37	0.52	0.37-0.72
1993	6669	25	0.37	0.24-0.55
1994	6446	30	0.46	0.31-0.66

**TABLA 4. PREVALENCIA DE GESTANTES SEROPOSITIVAS EN
NUESTRO DEPARTAMENTO SEGÚN EL AÑO DE PARTO
(continuación)**

AÑO	Número total de partos	Número de partos en gestantes seropositivas	Proporción respecto al total de partos	IC (95%)
1995	6112	23	0.37	0.23-0.56
1996	5770	18	0.31	0.18-0.49
1997	5596	21	0.37	0.23-0.57
1998	5213	17	0.32	0.18-0.52
1999	5586	21	0.37	0.23-0.57
TOTAL	96873	340	0.35	0.24-0.49

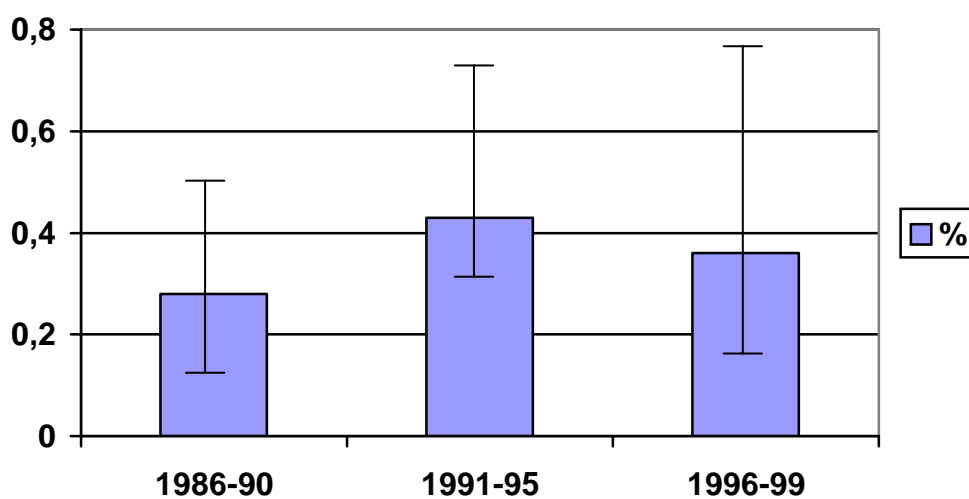
Además de los casos aquí presentados, en el año 1984 se registraron dos partos en mujeres seropositivas que, aunque incluidos en el estudio, no se han introducido en la Tabla.

5.1.2 EVOLUCIÓN DE LA PREVALENCIA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

Hemos analizado la prevalencia del parto de gestantes seropositivas en la población total según los años agrupados en tres periodos (**Tabla 5**), encontrando diferencias significativas, en el contraste global, entre los tres periodos ($p < 0.01$)

TABLA 5. PREVALENCIA DE GESTANTES SEROPOSITIVAS EN NUESTRO DEPARTAMENTO SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

AÑOS	Número total de partos	Número de partos en gestantes seropositivas	Proporción respecto al total de partos	IC (95%)
1986-90	40772	115	0.28	0.13-0.48
1991-95	33936	148	0.43	0.24-0.73
1996-99	21165	77	0.36	0.16-0.74



$\chi^2 = 12.414$
 $p = 0.55$

FIGURA 4. PREVALENCIA DE GESTANTES SEROPOSITIVAS EN NUESTRO DEPARTAMENTO EN SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

También hemos comparado los tres periodos entre sí; el menor valor de p (< 0.001) se obtuvo al comparar el primer periodo con el segundo, momento en el que se observa un mayor aumento de la prevalencia. El resto de los contrastes de hipótesis (al comparar el último periodo con los dos primeros) no son significativos (0.10 y 0.20, respectivamente).

5.2 RESULTADOS. CARACTERÍSTICAS MATERNAS

En este apartado presentamos el análisis de varias características maternas (edad en el momento del parto, paridad, nivel socioeconómico, abortos previos y hábitos) en el grupo de estudio y en el grupo control. A la hora del análisis hemos procedido a comparar las medias en las variables cuantitativas (edad y paridad) en ambos grupos y, también, a la categorización de estas variables cuantitativas en distintas series, presentando estos análisis por separado, para una mejor descripción de la variable en cuestión. En las variables cualitativas se ha realizado el análisis según la frecuencia relativa de cada categoría.

5.2.1 EDAD MATERNA

5.2.1.1 EDAD MATERNA EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

Al analizar la edad materna observamos como la media de edad en el grupo de gestantes seropositivas es significativamente menor que en el grupo estudio. Si separamos la edad por intervalos, en las menores de 20 años no existe tal diferencia, que sí aparece en los grupos de 20-35 años y mayores de 35, donde existe un menor porcentaje de gestantes seropositivas (**Tabla 6**).

TABLA 6. EDAD MATERNA EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL			
	GRUPO ESTUDIO (N= 335)	GRUPO CONTROL (N=7476)	RESULTADOS (p)
Media ± DT (rango)	25.9 ± 4.4 (16-39)	28.9 ± 4.9 (15-46)	t = -12.14 0.004^a
N (%)			
• < 20 años	15 (4.4%)	359 (4.8%)	χ ² = 0.01 0.08
• 20- 35 años	308 (91.9%)	6430 (86%)	χ ² = 9.02 0.002
• > 35 años	12 (3.5%)	687 (9.2%)	χ ² = 11.69 0.006

^a Diferencia de medias (IC 95% para la diferencia de medias): -3 (-3.48, -2.51)

5.2.1.2 EDAD MEDIA MATERNA EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

Hemos evaluado la edad materna en el grupo de estudio según el año de parto, observando como el valor medio de dicho parámetro ha aumentado significativamente a lo largo de los años. En la **Tabla 7** se presentan el número de casos, media, desviación típica y rango de la edad materna para cada periodo considerado y el nivel de significación.

TABLA 7. EDAD MEDIA MATERNA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO			
Año parto	N	Media ± DT (rango)	ANOVA para el factor edad (p)
1986-90	116	23.6 ± 3.9 (16-37)	Varianza: 500.42 F= 29.04 < 0.001
1991-95	145	25.9 ± 3.7 (17-38)	
1996-99	78	29.3 ± 4 (21-39)	

Comp. múltiple de medias (test de Newman-Keuls) Varianza residual: 17.232				
COMPARACIÓN	Diferencia	Q experimental	Nivel significación	Q teórico
3 con 1	5.67	13.2	< 0.01	4.4
3 con 2	3.39	8.24	< 0.01	4.12
1 con 2	2.27	6.21	< 0.01	2.77

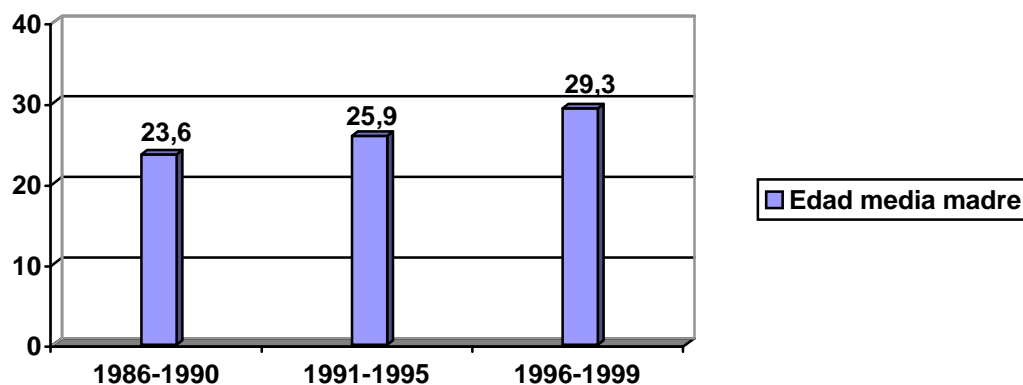


FIGURA 5. EDAD MEDIA MATERNA EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

5.2.2 PARIDAD

No hemos observado diferencias en cuanto a la paridad entre ambos grupos.

	GRUPO ESTUDIO (N= 335)	GRUPO CONTROL (N=7476)	RESULTADOS (p)
Media ± DT (rango)	0.63 ± 0.98 (0-7)	0.68 ± 0.96 (0-8)	T = -0.99 0.35
N (%)			
• Nulíparas	189 (56.4%)	3906 (52.2%)	$\chi^2= 2.07$ 0.15
• Primíparas	103 (30.7%)	2626 (35.1%)	$\chi^2= 2.51$ 0.11
• Multíparas	43 (12.8%)	944 (12.6%)	$\chi^2= 0.0008$ 0.91

5.2.2.1 PARIDAD EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

Hemos evaluado la paridad en el grupo de estudio según el año de parto, observando como el valor medio de dicho parámetro ha aumentado significativamente a lo largo de los años. En la **Tabla 9** se presentan el número de casos, media, desviación típica y rango de la paridad para cada periodo considerado y el nivel de significación.

TABLA 9. PARIDAD SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO			
Año parto	N	Media ± DT (rango)	ANOVA para el factor paridad (p)
1986-90	113	0.43 ± 0.91 (0-7)	Varianza: 7.647 F= 9.02 < 0.001
1991-95	143	0.58 ± 0.80 (0-4)	
1996-99	78	1 ± 0.6 (0-6)	

Comp. múltiple de medias (test de Newman-Keuls)				
Varianza residual: 0.8471				
COMPARACIÓN	Diferencia	Q experimental	Nivel significación	Q teórico
3 con 1	0.67	5.91	< 0.01	4.12
3 con 2	0.41	4.50	< 0.01	3.64
1 con 2	0.15	1.87	N.S.	2.72

5.2.3 ABORTOS ESPONTÁNEOS PREVIOS

En el análisis de los abortos espontáneos previos no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo estudio y el control.

TABLA 10. ABORTOS ESPONTÁNEOS PREVIOS EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL			
	GRUPO ESTUDIO (N= 335)	GRUPO CONTROL (N=7476)	RESULTADOS (p)
N (%)	28 (8.3%)	676 (9%)	$\chi^2= 0.09$ 0.75

5.2.4 NIVEL SOCIOECONÓMICO

5.2.4.1 NIVEL SOCIOECONÓMICO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

Las diferencias en el nivel socioeconómico entre ambos grupos son altamente significativas, destacando un 82.7% de gestantes de nivel socioeconómico desfavorable en el grupo de estudio.

TABLA 11. NIVEL SOCIOECONÓMICO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL			
	GRUPO ESTUDIO (N= 335)	GRUPO CONTROL (N=7476)	RESULTADOS (p)
N (%)			
• Bajo	273 (82.7%)	2647 (35.4%)	$\chi^2= 301.57$ < 0.001 ^a
• Medio	57 (17.2%)	4223 (56.5%)	
• Alto	0	606 (8.1%)	

^a OR (para el nivel socioeconómico bajo): 7.63 IC (95%): 5.81-9.97

5.2.4.2 NIVEL SOCIOECONÓMICO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

Hemos procedido a analizar el nivel socioeconómico en el grupo estudio según el año de parto, sin que hayamos visto diferencias significativas en cuanto a las proporciones relativas de cada estrato socioeconómico en los distintos periodos (**Tabla 12** y **Figura 6**).

TABLA 12. NIVEL SOCIOECONÓMICO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO			
Año parto (n° de partos)	Nivel socioeconómico bajo (%)	Nivel socioeconómico medio (%)	p
1986-90 (n=110)	97 (88.8%)	13 (11.8%)	$\chi^2= 3.82$ 0.14
1991-95 (n= 142)	115 (80.9%)	27 (19%)	
1996-99 (n= 77)	60 (77.2%)	17 (22%)	

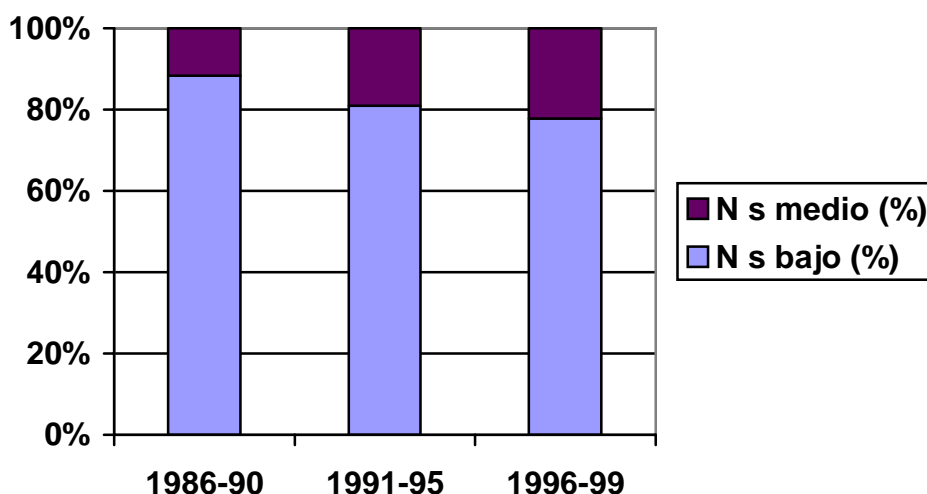


FIGURA 6. NIVEL SOCIOECONÓMICO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO (%)

5.2.5 HÁBITOS DURANTE EL EMBARAZO

5.2.5.1 HÁBITOS EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

Analizamos el consumo de tabaco, de drogas y de alcohol durante el embarazo en el grupo estudio y grupo control (**Tabla 13**). No se han visto diferencias respecto al consumo de alcohol en el embarazo, pues sólo dos mujeres del grupo de estudio manifestaron su ingesta durante el mismo.

TABLA 13. HÁBITOS DURANTE EL EMBARAZO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL			
	GRUPO ESTUDIO (N= 335)	GRUPO CONTROL (N=7476)	RESULTADOS (P)
N (%)			
• Tabaco	215 (64.1%)	1816 (24.3%)	$\chi^2= 263.06 < 0.001^a$
• Drogadicción activa	134 (40%)	32 (0.43%)	$\chi^2= 2379.22 < 0.001^b$
• Alcohol	2 (0.6%)	12 (0.16%)	0.23*

^a OR (IC 95%): 5.58 (4.43- 6.88)

^b OR (IC 95%): 155.08 (50.55- 472.23)

* Test exacto de Fisher

5.2.5.2 HÁBITOS EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

Hemos analizado la evolución de los hábitos (tabaquismo y consumo activo de drogas en el embarazo) en el grupo estudio con relación al año de parto. Para ambas conductas las diferencias son significativas con respecto al año de parto. Así, el consumo de drogas es mayor en el primer periodo respecto a los otros dos (con una significación < 0.001), mientras que el consumo de tabaco es superior en los dos últimos periodos (significación igualmente inferior a 0.001). En la **Tabla 14** y en la **Figura 7** se presentan estos datos.

TABLA 14. HÁBITOS DURANTE EL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO		
Año parto (n° de partos)	Tabaquismo (%)	Consumo de drogas (%)
1986-90 (n=116)	65 (56%)	13 (62.7%)
1991-95 (n= 142)	111 (71.1%)	49 (34.5%)
1996-99 (n= 77)	48 (62.3%)	22 (28.5%)
p	$\chi^2= 17.28 < 0.001$	$\chi^2= 23.55 < 0.001$

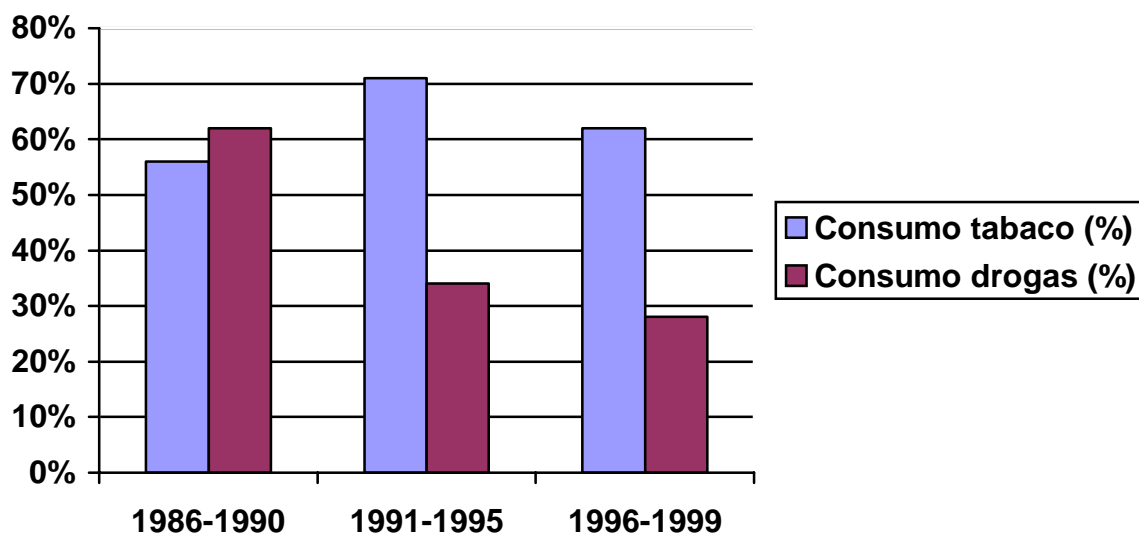


FIGURA 7. HÁBITOS EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO (%)

5.2.5.3 HÁBITOS EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL NIVEL SOCIOECONÓMICO

Hemos estudiado los hábitos según el nivel socioeconómico; encontramos diferencias significativas respecto al consumo activo de drogas en el embarazo, más frecuente en las gestantes del nivel socioeconómico bajo (Tabla 15 y Figura 8).

TABLA 15. HÁBITOS DURANTE EL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL NIVEL SOCIOECONÓMICO		
Nivel socioeconómico (n°)	Tabaquismo (%)	Consumo de drogas (%)
Bajo (n=273)	175 (63.6%)	132 (48.3%)
Medio (n= 57)	36 (63.1%)	2 (3.5%)
p	$\chi^2= 0.0002$ 0.98	$\chi^2= 37.47$ < 0.001

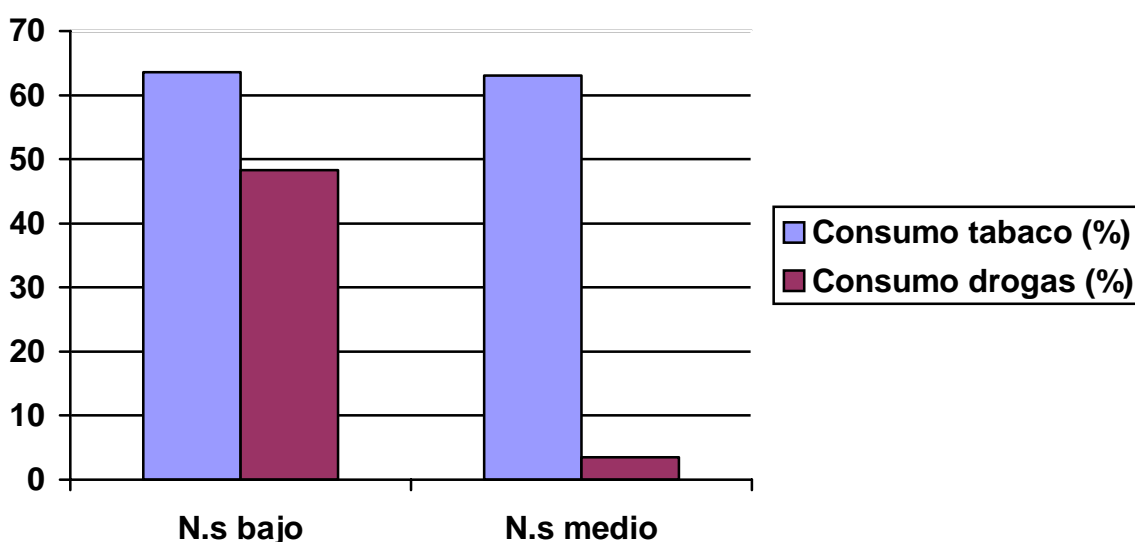


FIGURA 8. HÁBITOS EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL NIVEL SOCIOECONÓMICO (en %)

5.3 RESULTADOS. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN LAS GESTANTES SEROPOSITIVAS

5.3.1 MODO DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

5.3.1.1 MODO DE ADQUISICIÓN

En la **Tabla 16** presentamos el modo de adquisición de la infección por el VIH en las gestantes seropositivas en tantos por ciento y con el intervalo de confianza al 95%, de forma global. Para la infección debida al consumo intravenoso de drogas (usuarias de drogas por vía parenteral, UDVP), diferenciamos aquellas gestantes que continuaron su consumo durante el embarazo, de aquellas que ya lo habían abandonado en el momento de quedarse embarazadas. En la adquisición por transmisión heterosexual, distinguimos aquellas gestantes que presentaban una conducta sexual de alto riesgo (múltiples parejas sexuales o prostitución), de aquellas que fueron contagiadas por su pareja habitual (generalmente hombres adictos a drogas por vía parenteral). En nuestro grupo se registraron cuatro casos de gestantes infectadas por una transfusión sanguínea (cuyos partos se produjeron en 1987, 1990, 1991 y 1994), y en seis casos el mecanismo de la transmisión era desconocido (el último en 1993).

TABLA 16. MODO DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA (N = 335)

Modo de adquisición	N (%)	IC (95%)
UDVP	<u>246 (73.4%)</u>	68.6-78.1
- UDVP activa	136 (40.5%)	
- Ex UDVP	110 (33.1%)	
• Sexual	<u>79 (23.6%)</u>	18.9-28.2
- Promiscuidad	35 (10.4%)	
- Pareja seropositiva	42 (12.5%)	
• Transfusión hemoderivados	<u>4 (1.2%)</u>	0.4-3.2
• Desconocido	<u>6 (1.8%)</u>	0.7-4.0

5.3.1.2 MODO DE ADQUISICIÓN SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

Hemos analizado los dos principales modos de transmisión (adicción a drogas por vía parenteral y sexual) en el grupo de gestantes seropositivas según el año de parto, observando cómo en los tres periodos predomina la transmisión derivada de la adicción a drogas, pero con una diferencia estadísticamente significativa entre las frecuencias relativas de cada modo de transmisión en los distintos periodos en el contraste global (Tabla 17).

Al estudiar el modo de adquisición entre los distintos periodos, vemos cómo entre los dos primeros no hay diferencias ($\chi^2= 0.8122$, $p= 0.36$), por ello hemos calculado el OR para la transmisión sexual en el tercer periodo estudiado frente a los otros dos, figurando ésta al pie de la Tabla.

TABLA 17. MODO DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO			
Año parto (n° de partos)	UDVP (%)	T. heterosexual (%)	p
1986-90 (n=112)	91 (81.2%)	19(16.9%)	$\chi^2= 8.91$ 0.011
1991-95 (n= 143)	109 (76.2%)	32 (22.3%)	
1996-99 (n= 78)	50 (64.1%)	28 (35.8%) ^a	

^a OR (para la transmisión sexual en el tercer periodo respecto a los dos primeros): 2.19 (IC 95%): 1.25-3.81

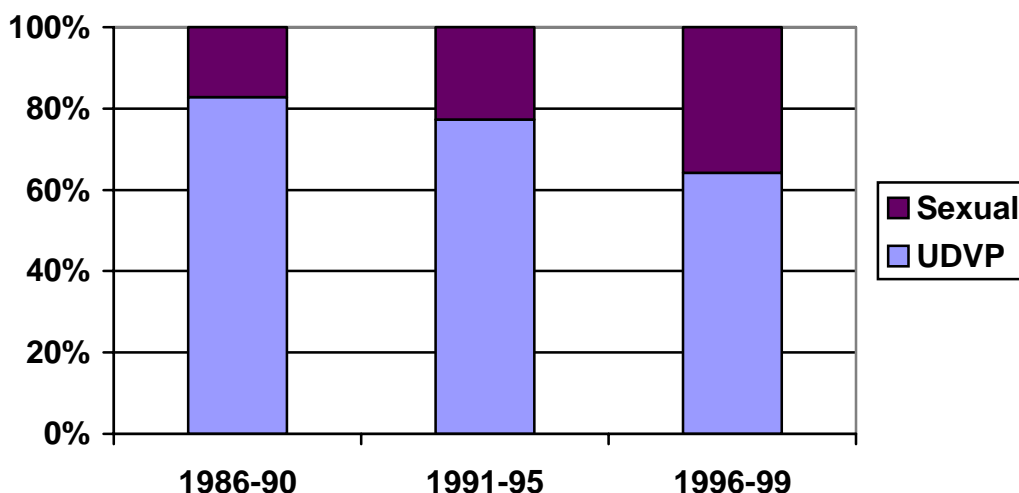


FIGURA 9. MODO DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO (en %)

5.3.2. ESTADIO CLÍNICO EN EL EMBARAZO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (CLASIFICACIÓN DE LOS CDC)

5.3.2.1 ESTADIO CLÍNICO

Presentamos a continuación el estadio clínico durante el embarazo en la gestante seropositiva según la clasificación de los Centers for Disease Control (CDC)⁹¹. La mayoría de las gestantes se incluían en el estadio A (asintomático) (**Tabla 18**).

TABLA 18. ESTADIO CLÍNICO (CLASIFICACIÓN DE LOS CDC) DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA (N= 334)

Estadio clínico	N (%)	IC (95%)
• A	289 (86.5%)	82.8-90.1
• B	33 (9.8%)	6.7-13.1
• C	12 (3.5%)	1.6-5.6

5.3.2.2 ENFERMEDADES QUE CATALOGAN LOS ESTADIOS SINTOMÁTICOS EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA

En las siguientes Tablas (19 y 20) presentamos los diagnósticos que, en la gestante seropositiva, catalogan los estadios sintomáticos de la infección por el VIH (según la clasificación de los CDC) ⁹¹.

TABLA 19. ENFERMEDADES QUE DEFINEN, EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA, LA INCLUSIÓN EN LA CATEGORÍA B DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (n=32)	
• Displasia cervical moderada o severa	12 (37.5%)
• Trombopenia/citopenia	11 (34.3%)
• Candidiasis vulvovaginal de repetición	4 (12.5%)
• Candidiasis oral	3 (9.3%)
• Herpes zóster	2 (6.2%)

TABLA 20. ENFERMEDADES QUE DEFINEN, EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA, LA INCLUSIÓN EN LA CATEGORÍA C DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (n=12)	
• Tuberculosis pulmonar	4 (33.3%)
• Tuberculosis extrapulmonar	4 (33.3%)
• Candidiasis esofágica	3 (25%)
• Neumonía recurrente	1 (8.3%)

5.3.2.3 ESTADIO CLÍNICO EN EL EMBARAZO SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

Presentamos el análisis del estadio clínico de la clasificación de los CDC durante el embarazo en la gestante seropositiva según el año de parto, enfrentando el estadio asintomático (A) frente a los dos estadios sintomáticos (B y C). Es significativa la diferencia en estos estadios según el año de parto, en referencia a la proporción de enfermedad sintomática, en el contraste global (Tabla 21 y Figura 10).

Al igual que en la Tabla 17, hemos procedido al análisis del estadio clínico entre los distintos periodos, observando cómo entre los dos primeros vuelve a no haber diferencias ($\chi^2= 1.2752$, $p= 0.25$); por ello, se ha calculado el OR para la infección sintomática en el tercer periodo estudiado frente a los otros dos, figurando ésta al pie de la Tabla.

TABLA 21. ESTADIO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (CLASIFICACIÓN DE LOS CDC) EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO			
Año parto (n° de partos)	A	B y C	p
1986-90 (n=112)	103 (91.9%)	9(7.9%)	$\chi^2= 7.45$ 0.024
1991-95 (n= 143)	124 (86.7%)	19 (13.1%)	
1996-99 (n= 78)	61 (78.2%)	17 (21.7%) ^a	

^a OR (de la infección sintomática en el tercer periodo): 2.25 IC(95%): 1.15-4.37

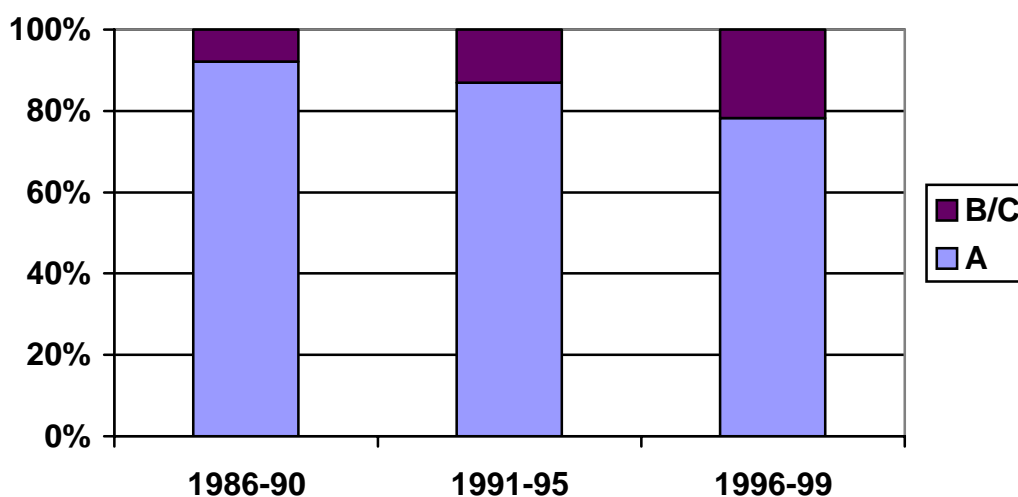


FIGURA 10. ESTADIO DE LA CLASIFICACIÓN DE LOS CDC DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO (en %)

5.3.2.4 ESTADIO CLÍNICO EN EL EMBARAZO SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Hemos analizado el estadio clínico durante el embarazo en la gestante seropositiva según el modo de adquisición de la infección por el VIH, sin que en este caso las diferencias encontradas sean significativas.

TABLA 22. ESTADIO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH (CLASIFICACIÓN DE LOS CDC) EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN				
Modo adquisición (N)	Estadio clínico N (%)			p
	A	B	C	
UDVP (n= 240)	215 (86%)	26 (10.4%)	9 (3.6%)	$\chi^2= 0.1607$
Sexual (n=79)	69 (87.3%)	7 (8.8%)	3 (3.7%)	0.92

5.3.3. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA EN RELACIÓN CON LA GESTACIÓN

5.3.3.1 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN RELACIÓN CON LA GESTACIÓN

Describimos seguidamente el diagnóstico de la infección por el VIH en relación con la gestación en el grupo de mujeres seropositivas, dividiéndolo en cuatro periodos: 1) **antes de la gestación**, en referencia a aquellas gestantes que conocían su seropositi-

vidad antes del inicio de la gestación; 2) **durante la gestación**, que son las gestantes diagnosticadas durante el embarazo, indicando el trimestre de la gestación en el que se realizó el diagnóstico; 3) **en el momento del parto**, que incluye a las gestantes diagnosticadas en el momento de su ingreso con motivo del parto; y 4) **después de la gestación**, que son aquellas gestantes diagnosticadas tras el parto.

TABLA 23. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA EN RELACIÓN CON LA GESTACIÓN (N =333)

Momento del diagnóstico	N (%)	IC (95%)
• Antes de la gestación	<u>226 (67.8%)</u>	62.7-72.8
• Durante la gestación	<u>46 (13.8%)</u>	10.2-17.7
- Primer trimestre	28(8.4%)	
- Segundo trimestre	13 (3.9%)	
- Tercer trimestre	5 (1.5%)	
• En el parto	<u>38 (11.4%)</u>	8.14-15.1
• Después del parto	<u>23 (6.9%)</u>	4.4-10.1

5.3.3.2 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN RELACIÓN CON LA GESTACIÓN SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

En este apartado describimos el momento del diagnóstico según el año de parto, englobando en este caso el diagnóstico intraparto y postparto en un solo grupo: “después de la gestación” (**Tabla 24**). El análisis global ha resultado estadísticamente significativo. Hemos comparado los dos últimos periodos, donde las frecuencias relativas del diagnóstico de la infección por el VIH en relación con la gestación son similares, observando que no existen diferencias entre ellos ($\chi^2= 1.6912$, $p= 0.42$). La OR para el dia-

gnóstico intra o postparto en el primer periodo respecto a los otros dos figura al pie de la Tabla.

TABLA 24. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN RELACIÓN CON LA GESTACIÓN SEGÚN EL AÑO DE PARTO				
Año parto (n° de partos)	Momento del diagnóstico			p
	Antes de la gestación	Durante la gestación	Después de la gestación	
1986-90 (n=112)	54 (48.2%)	19 (16.9%)	39 (34.8%) ^a	$\chi^2= 36.92$ < 0.001
1991-95 (n= 142)	109 (76.2%)	17 (11.8%)	17 (11.8%)	
1996-99 (n= 77)	63 (80.7%)	10 (12.8%)	5 (6.4%)	

^a OR (para el diagnóstico intra o postparto en el primer periodo): 4.85 IC(95%): 2.69-8.72

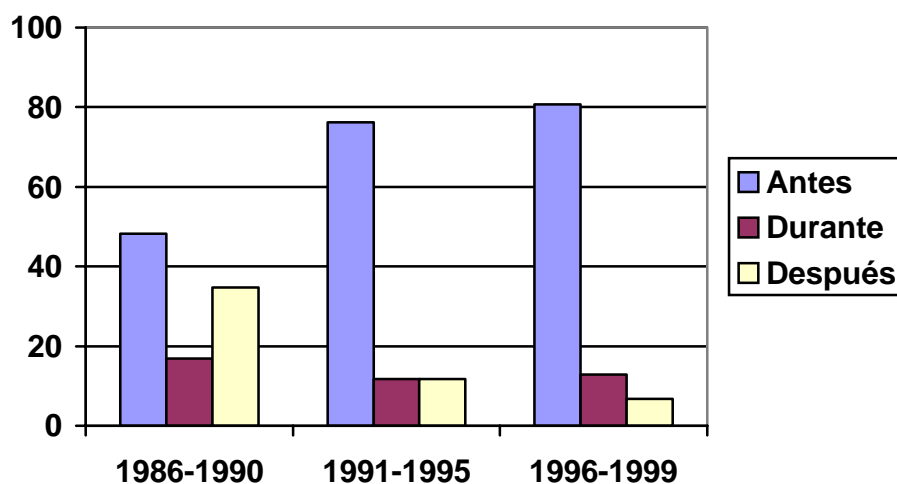


FIGURA 11. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO CONSIDERADO (en %)

5.3.3.3 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN RELACIÓN CON LA GESTACIÓN SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN

En este apartado describimos el diagnóstico según el modo de adquisición de la infección englobando, al igual que en el apartado previo, el diagnóstico intraparto y postparto en un solo grupo. El análisis resulta, también, estadísticamente significativo, observando cómo el diagnóstico de la infección se produce con mayor frecuencia durante la gestación y tras la misma en el grupo de gestantes infectadas por vía sexual.

TABLA 25. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN				
Modo de adquisición	Momento del diagnóstico			P
	Antes de la gestación	Durante la gestación	Después de la gestación	
UDVP (n= 250)	180 (72%)	28 (11.2%)	42 (16.8%)	$\chi^2=7.7247$ 0.02
Sexual (n= 79)	94 (55.6%)	16 (20.2%)	19 (24%)	

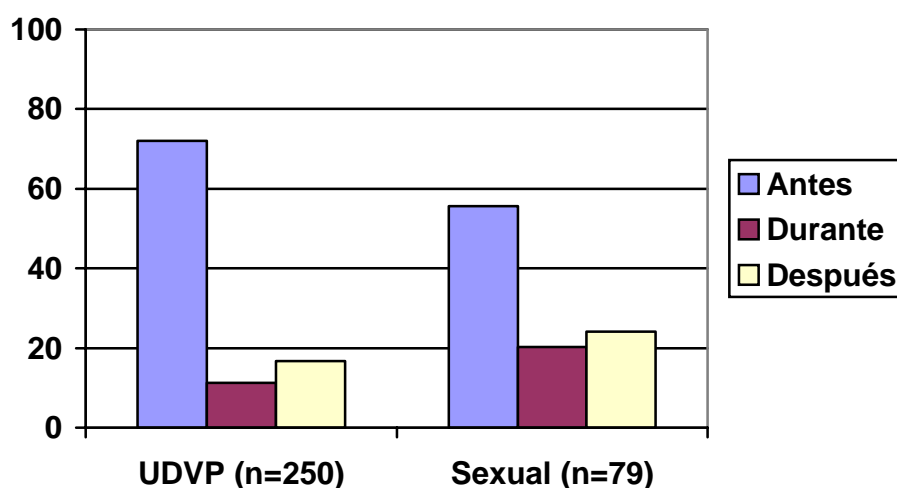


FIGURA 12. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN RELACIÓN CON LA GESTACIÓN SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN (en %)

5.3.4 EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA

Procedemos ahora a describir el tratamiento antirretroviral recibido por la gestante seropositiva, tanto de forma previa al embarazo como durante el mismo y la evolución que ha experimentado dicho tratamiento en función del año de parto.

5.3.4.1 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO AL EMBARAZO

Aquí presentamos la descripción del tratamiento antirretroviral recibido por la gestante seropositiva antes del embarazo. La mayor parte de ellas no habían recibido ningún tratamiento previo antes de quedarse embarazadas.

TABLA 26. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO AL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA (N =335)

Tratamiento antirretroviral previo al embarazo	N (%)	IC (95%)
• No tratamiento previo	296 (88.3%)	84.8-91.7
• Monoterapia AZT	24 (7.1%)	4.3-9.8
• Tratamiento combinado	15 (4.5%)	2.3-6.7

5.3.4.1.1 Evolución del tratamiento antirretroviral previo según el año de parto

En la **Tabla 27** y la **Figura 12** se observa cómo las primeras gestantes que habían recibido tratamiento antirretroviral de forma previa al embarazo parieron en 1993. La primera gestante que había recibido tratamiento combinado previo parió en 1994 y, progresivamente, ha ido disminuyendo el número de gestantes que no han sido tratadas previamente al embarazo.

TABLA 27. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO AL EMBARAZO SEGÚN EL AÑO DE PARTO				
Año parto	Nº total de partos	No tto. previo	Monoterapia AZT	Tto. combinado
Previo 1993	182	182 (100%)	-	-
1993	25	21 (84%)	4 (16%)	-
1994	29	27 (93%)	1 (3%)	1 (3%)
1995	22	20 (91%)	2 (9%)	-
1996	18	14 (78%)	3 (16%)	1 (5%)
1997	21	11 (52%)	4 (19%)	6 (28%)
1998	17	11 (65%)	1 (6%)	5 (29%)
1999	21	10 (48%)	9 (43%)	2 (9%)

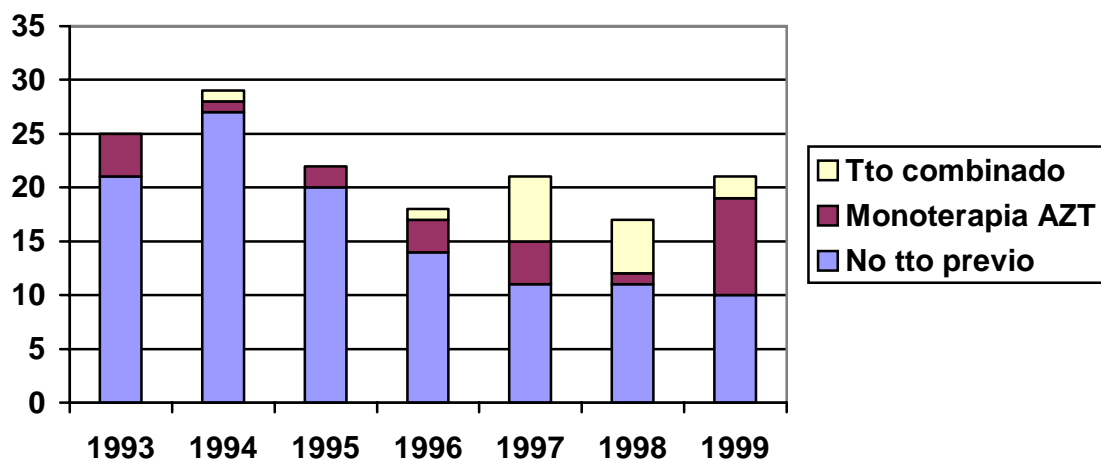


FIGURA 13. EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PREVIO AL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL AÑO DE PARTO

5.3.4.1.2 Pautas de tratamiento antirretroviral combinado previo al embarazo

En la **Tabla 28** presentamos las pautas de tratamiento antirretroviral combinado previo al embarazo. La mayor parte de las gestantes habían recibido tratamiento con análogos de los nucleósidos exclusivamente (8 casos), mientras que seis gestantes habían recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa.

TABLA 28. TRATAMIENTOS COMBINADOS RECIBIDOS DE FORMA PREVIA AL EMBARAZO (N= 15)	
Pautas de tratamiento	Nº casos
<i>Análogos de los nucleósidos (INTI)</i>	
- AZT + ddI	5
- AZT +ddC	2
- AZT+ ddC + ddI	1
- AZT+ 3TC + ddC	1
<i>Análogos de los nucleósidos e inhibidores de la proteasa (INTI e IP)</i>	
- AZT + 3TC + SAQ y d4T + ddI + RIT	1
- AZT + 3TC + IND	1
- AZT+ ddC +RIT	1
- AZT + ddC +SAQ	1
- 3TC + d4T + SAQ	1
<i>Cuádruple terapia</i>	
- d4T + ddI + SAQ + RIT	1

5.3.3.4 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO

Describimos el tratamiento antirretroviral recibido durante el embarazo en nuestro grupo de gestantes. La mayor parte de ellas no recibieron tratamiento durante la gestación (**Tabla 29**).

TABLA 29. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA (N =335)

Tratamiento antirretroviral previo al embarazo	N (%)	IC (95%)
• No	260 (77.6%)	73.1- 82
• Monoterapia AZT	46 (13.7%)	10- 17.4
• Tratamiento combinado	29 (8.6%)	5.6- 11.6

5.3.4.2.1 Evolución del tratamiento antirretroviral durante el embarazo según el año de parto

En la **Tabla 30** y en la **Figura 13** se presenta el tratamiento antirretroviral según el año de parto. Las primeras gestantes que recibieron tratamiento durante el embarazo parieron en el año 1994, y las primeras gestantes que recibieron tratamiento combinado lo hicieron en el año 1997.

TABLA 30. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO SEGÚN EL AÑO DE PARTO				
Año parto	Nº total de partos	No tto.	Monoterapia AZT	Tto. combinado
Previo 1994	207	207 (100%)	-	-
1994	29	25 (86%)	4 (14%)	-
1995	22	11 (50%)	11 (50%)	-
1996	18	6 (33%)	12 (66%)	-
1997	21	6 (28%)	9 (43%)	6 (28%)
1998	17	3 (18%)	7 (41%)	7 (41%)
1999	21	3 (14%)	2 (9%)	16 (76%)

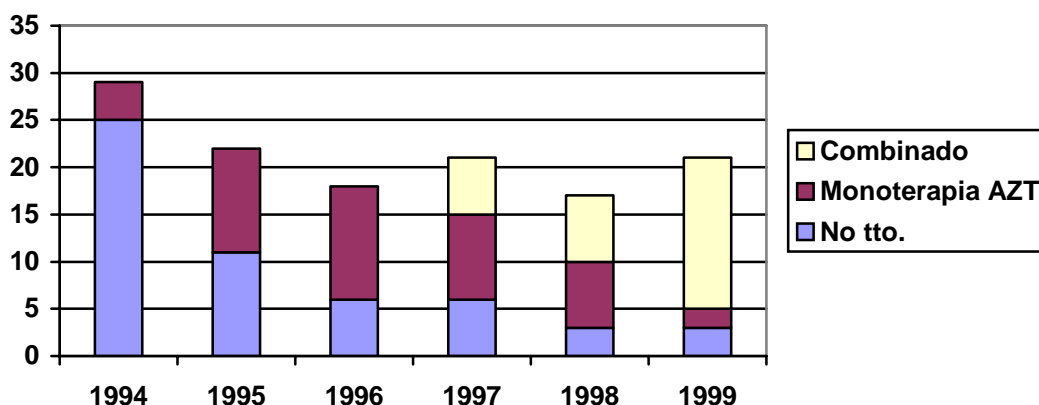


FIGURA 14. EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL AÑO DE PARTO

5.3.4.2.2 Pautas de tratamiento antirretroviral combinado durante el embarazo

En la **Tabla 31** se describen las distintas pautas de tratamiento combinado durante el embarazo en nuestra población de gestantes seropositivas. La mayor parte recibieron tratamiento con dos fármacos, tres pacientes recibieron una pauta que no incluía el AZT y diez fueron tratadas con inhibidores de la proteasa durante el embarazo.

TABLA 31. TRATAMIENTOS COMBINADOS DURANTE EL EMBARAZO (N=29)	
Pautas de tratamiento	Nº casos
<i>Análogos de los nucleósidos (INTI)</i>	
- AZT + 3TC	10
- AZT + ddI	5 (*)
- AZT + ddC	2
<i>Triple terapia (INTI, INNTI e IP)</i>	
- AZT + 3TC + IND	4
- AZT + 3TC + NFV	2
- AZT + 3TC + SAQ	1
- AZT + ddI + NVP	1

<p><i>Cuádruple terapia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - AZT + ddI + 3TC+ NFV 	1
<p><i>Pautas sin AZT</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - d4T + ddI + NVP - d4T + 3TC+ EFV - d4T + 3TC + NFV 	1 1 1
<p>(*) En un caso se cambió la pauta a d4T + ddI + NFV</p>	

5.4 RESULTADOS. CURSO DEL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO

En este apartado analizamos el curso del embarazo, parto y puerperio y las distintas complicaciones en cada uno de ellos en la gestante seropositiva, comparándolos con el grupo control en las distintas variables analizadas y presentando la evolución de las mismas en el grupo estudio.

5.4.1 CURSO DEL EMBARAZO

5.4.1.1 CONTROL DEL EMBARAZO

Analizamos a continuación cómo ha sido el control del embarazo en la gestante seropositiva, comparándolo con el grupo control, y viendo la evolución de dicho control en aquellas según el año de parto.

5.4.1.1.1 Control del embarazo en el grupo estudio y grupo control

Observamos que en el grupo estudio existe una incidencia estadísticamente significativa de ausencia de cuidados prenatales al compararlo con el grupo control (**Tabla 32**).

TABLA 32. CONTROL DEL EMBARAZO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL			
	GRUPO ESTUDIO (N= 335)	GRUPO CONTROL (N=7476)	RESULTADOS (p)
N (%)			$\chi^2= 137.2847$
• No controlado	47 (14%)	193 (2.6%)	< 0.001^a
• Controlado	288 (85.9%)	7283 (97.4%)	

^a OR (IC 95%): 6.15 (2.48- 15.02)

5.4.1.1.2 Control del embarazo en la gestante seropositiva

Analizamos aquí la evolución del control del embarazo en el grupo estudio en función del año de parto haciendo referencia, por un lado, al porcentaje de mujeres que no reciben cuidados prenatales y, por otro lado, a la calidad de dichos cuidados observando para ello la media de visitas durante el embarazo.

5.4.1.1.2.1 Control del embarazo en la gestante seropositiva según el periodo estudiado

En la **Tabla 33** se presentan los porcentajes de las gestantes seropositivas que no recibieron cuidados prenatales según el periodo considerado. En los tres periodos son muy similares dichas proporciones y no se comprueba que existan diferencias significativas.

TABLA 33. CONTROL DEL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL AÑO DE PARTO		
Año parto (n° de partos)	No control durante el embarazo	p
1986-90 (n=116)	19 (16.3%)	$\chi^2 = 0.816$ 0.66
1991-95 (n= 142)	18 (12.6%)	
1996-99 (n= 77)	10 (12.9%)	

5.4.1.1.2.2 Media de visitas durante el embarazo en la gestante seropositiva según el año de parto

En la **Tabla 34** vemos los datos relativos a las visitas durante el embarazo en la gestante seropositiva en los distintos periodos considerados observando la evolución del

control del embarazo (referido en este caso a la media del número de visitas) en la gestante seropositiva, siendo la diferencia entre los periodos estadísticamente significativa.

TABLA 34. MEDIA DE VISITAS DURANTE EL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL AÑO DE PARTO		
Año parto (n° de partos)	Media (\pm DE)	ANOVA para el factor n° visitas (p)
1986-90 (n=110)	4.24 \pm 2.78	Varianza: 243.36 F= 18.31 < 0.01
1991-95 (n= 142)	5.47 \pm 3.17	
1996-99 (n= 77)	8.19 \pm 4.76	

Comp. múltiple de medias (test de Newman-Keuls) Varianza residual: 13.291				
COMPARACIÓN	Diferencia	Q experimental	Nivel significación	Q teórico
3 con 1	3.95	10.39	< 0.01	4.4
3 con 2	2.71	7.48	< 0.01	4.12
1 con 2	1.23	3.79	< 0.01	3.64

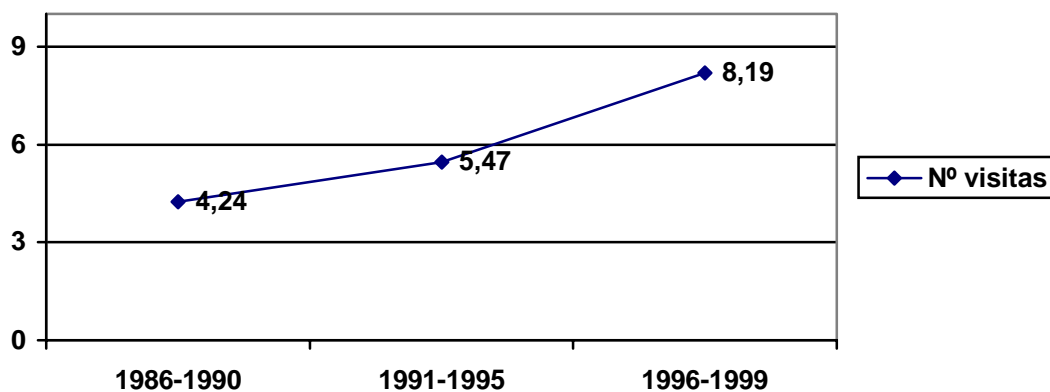


FIGURA 15. MEDIA DE VISITAS DURANTE EL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

5.4.1.2 COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO

En esta sección analizamos la presencia de distintas complicaciones durante el embarazo. En el primer apartado presentamos la incidencia de distintas patologías en el embarazo en el grupo de estudio y el grupo control. En los siguientes apartados veremos la incidencia de patología infecciosa y de otras patologías en la gestante seropositiva, así como la presencia de patología en el exudado vaginal, en el cultivo de virus en vagina y en la citología cérvico-vaginal en el grupo estudio.

5.4.1.2.1 Complicaciones durante el embarazo en el grupo estudio y grupo control

En la **Tabla 35** vemos el análisis estadístico comparando la presencia de distintas patologías, tanto propias del embarazo como asociadas a él, en la gestante seropositiva y en la perteneciente al grupo control. Para cada suceso se presenta el valor de p y,

cuando éste ha resultado significativo, el OR con su intervalo de confianza para la presencia del suceso en cuestión en el grupo estudio.

TABLA 35. COMPLICACIONES DEL EMBARAZO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA Y EN EL GRUPO CONTROL

<i>PATOLOGÍA</i>	<i>GRUPO ESTUDIO</i> (n=335) N (%)	<i>GRUPO CONTROL</i> (n=7476) N (%)	<i>RESULTADOS</i> (p)
Patología propia del embarazo			
• Metrorragia en el segundo y tercer trimestres	4 (1.1%)	44 (0.6%)	0.09*
• Amenaza de parto pretérmino	17 (5.1%)	209 (2.8%)	$\chi^2 = 5.14$ 0.02^a
• Crecimiento intrauterino retardado	61 (18.2%)	321 (4.3%)	$\chi^2 = 139.34$ < 0.001^b
• Diabetes gestacional	6 (1.7%)	127 (1.7%)	$\chi^2 = 0.007$ 0.92
• Hipertensión inducida por el embarazo	8 (2.3%)	246 (3.3%)	$\chi^2 = 0.5679$ 0.45
• Oligoamnios	5 (1.4%)	67 (0.9%)	0.14*
• Polihidramnios	1 (0.2%)	11 (0.15%)	0.40*
Patología asociada al embarazo			
• Infecciones del tracto urinario	27 (8%)	374 (5%)	$\chi^2 = 5.5409$ 0.018^c
• Alteraciones hematológicas	13 (3.8%)	67 (0.9%)	$\chi^2 = 25.3042$ < 0.001^d

^a OR (IC 95%): 1.85 (1.10- 3.05)

^b OR (IC 95%): 4.96 (3.70- 6.61)

^c OR (IC 95%): 1.66 (1.49- 2.47)

^d OR (IC 95%): 4.46 (2.44- 8.16)

*Test exacto de Fisher

5.4.1.2.2 Patología durante el embarazo en la gestante seropositiva

En las sucesivas Tablas (**Tabla 36** y **37**) presentamos la frecuencia de distintas patologías durante el embarazo en la gestante seropositiva: infecciosa, otras patologías y patología genital.

5.4.1.2.2.1 Patología infecciosa en la gestante seropositiva

En el grupo de gestantes seropositivas observamos las siguientes frecuencias de distintas enfermedades infecciosas durante el embarazo.

• Hepatitis C (antiVHC positivo)	168 (50.1%)
• Sífilis	13 (3.8%)
• Condilomatosis genital	12 (3.5%)
• Hepatitis B (HBsAg positivo)	9 (2.7%)
• Neumonía bacteriana	7 (2%)
• Tuberculosis	3 (0.8%)
• Herpes genital	2 (0.6%)
• Hepatitis D	2 (0.6%)
• Salmonelosis	1 (0.3%)
• Varicela	1 (0.3%)
• Herpes zóster	1 (0.3%)

En la **Tabla 37** presentamos la patología infecciosa en la gestante seropositiva según el modo de adquisición de la infección por el VIH.

TABLA 37. PATOLOGÍA INFECCIOSA EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH		
Patología infecciosa	UDVP (n=246)	Sexual (n=79)
• Hepatitis C (antiVHC positivo)	153 (62.1%)	15 (18.9%) ^a
• Sífilis	13 (5.2%)	-
• Condilomatosis genital	11 (4.5%)	1 (1.3%)
• Hepatitis B (HBsAg positivo)	7 (2.7%)	2 (2.5%)
• Neumonía bacteriana	6 (2.4%)	1 (1.3%)
• Tuberculosis	2 (0.8%)	1 (1.3%)
• Herpes genital	2 (0.8%)	-
• Hepatitis D	2 (0.8%)	1 (1.3%)
• Salmonelosis	1 (0.4%)	-
• Varicela	1 (0.4%)	-
• Herpes zóster	1 (0.4%)	-
TOTAL	192 (78.1%)	21 (26.5%)

^a OR (para la infección VHC en adictas a drogas): 7.01 IC (95%): 3.77-13.02

Observamos que es más frecuente la patología infecciosa durante el embarazo en las gestantes infectadas por el consumo de drogas que en aquellas infectadas por transmisión sexual, debido a la alta incidencia de infección por el virus de la hepatitis C en las primeras ($\chi^2 = 42.991$, $p < 0.001$).

5.4.1.2.2.2 Test de Mantoux en la gestante seropositiva

En 54 gestantes se realizó un test de Mantoux durante la gestación. La **Tabla 38** presenta los resultados del mismo según el modo de adquisición de la infección por el VIH, sin que se hayan observado diferencias.

TABLA 38. TEST DE MANTOUX EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN

Modo de adquisición	Resultado		p
	Positivo	Negativo	
UDVP (n= 41)	18 (43.9%)	23 (56%)	$\chi^2=0.266$ 0.60
Sexual (n= 13)	4 (30.7%)	9 (69.2%)	

5.4.1.2.2.3 Otras patologías en la gestante seropositiva

En la **Tabla 39** presentamos la frecuencia de otras patologías observadas en la gestante seropositiva durante el embarazo.

TABLA 39. OTRAS PATOLOGÍAS EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA (N= 335)	
• Síndrome de abstinencia	12 (3.5%)
• Peritonitis	1 (0.3%)
• Fiebre de origen desconocido	1 (0.3%)
• Linfadenopatía generalizada	1 (0.3%)
• Pancitopenia	1 (0.3%)
• Isoinmunización Rh	1 (0.3%)

5.4.1.2.2.4 Patología genital en la gestante seropositiva

Veremos en las siguientes Tablas (**40-46**) la frecuencia de alteraciones citológicas y de infección genital en la gestante seropositiva durante el embarazo. En cada Tabla la N hace referencia al número real de pruebas realizadas durante el embarazo de cada test diagnóstico en el grupo estudio.

5.4.1.2.2.4.1 Citología cérvico-vaginal

En la **Tabla 40** vemos la frecuencia de alteraciones citológicas diagnosticadas durante el embarazo en el grupo estudio según la Clasificación de Bethesda ⁹³.

TABLA 40. RESULTADOS DE LA CITOLOGÍA CÉRVICO-VAGINAL EN GESTANTES SEROPOSITIVAS (N= 157)	
Normal	130 (82.8%)
HPV	10 (6.3%)
CIN I	7 (4.4%)
CIN II	7 (4.4%)
CIN III	3 (1.9%)

Analizamos el resultado obtenido en la citología cérvico-vaginal según el modo de adquisición, sin observar diferencias en la incidencia de displasia cervical durante el embarazo.

TABLA 41. CITOLOGÍA CÉRVICO-VAGINAL EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN			
Modo de adquisición	Resultado		p
	Normal	Displasia cervical	
UDVP (n= 108)	96 (85.1%)	12 (11.1%)	$\chi^2=0.025$ 0.87
Sexual (n= 46)	41 (89.1%)	5 (10.8%)	

5.4.1.2.2.4.2 Exudado vaginal

En 123 mujeres se obtuvo, al menos, un exudado vaginal durante el embarazo; apareciendo en la **Tabla 42** las frecuencias de los distintos resultados obtenidos.

TABLA 42. RESULTADOS DEL EXUDADO VAGINAL EN GESTANTES SEROPOSITIVAS (N= 123)	
Normal	36 (29.2%)
Cándida sp.	60 (48.7%)
Trichomona sp.	16 (13%)
Vaginosis	11 (8.9%)

Hemos procedido a dividir los exudados realizados en dos periodos, antes y después de 1995, momento en el que se empezó a realizar de forma sistemática a todas las embarazadas seropositivas, para observar la distribución de los resultados obtenidos sin que hubiera sesgo de selección por la posible presencia de sintomatología que hubiera llevado a la realización de la prueba. Se obtuvieron las siguientes frecuencias relativas (**Tabla 43**) sin observarse diferencias estadísticamente significativas respecto a los resultados en los dos periodos ($\chi^2 = 1.1001$, $p=0.29$).

TABLA 43. RESULTADOS DEL EXUDADO VAGINAL EN GESTANTES SEROPOSITIVAS SEGÚN FECHA DE REALIZACIÓN		
Resultado	Antes 1995 (n= 62)	1995 y posteriormente (n= 61)
Normal	15 (23%)	21 (34.4%)
Candida sp.	32 (52.4%)	28 (45.9%)
Trichomona sp.	9 (14.7%)	7 (11.4%)
Vaginosis	6 (9.8%)	5 (8.1%)

También hemos estudiado la presencia de infección vaginal según el modo de adquisición de la infección por el VIH, sin observar diferencias significativas.

TABLA 44. EXUDADO VAGINAL EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN			
Modo de adquisición	Resultado		p
	Normal	Infección vaginal	
UDVP (n= 81)	21 (25.9%)	60 (74%)	$\chi^2=0.29362$ 0.58
Sexual (n= 40)	13 (32.5%)	5 (67.5%)	

5.4.1.2.2.4.3 Cultivo de virus en vagina

En 43 mujeres se realizó, también, un cultivo de virus en vagina obteniéndose los siguientes resultados (**Tabla 45**).

TABLA 45. RESULTADOS DEL CULTIVO VIRAL EN VAGINA EN GESTANTES SEROPOSITIVAS (N= 43)	
Normal	27 (62.7%)
VPH	15 (34.8%)
VHS	1 (2.3%)

Analizando los resultados del cultivo según el modo de adquisición tampoco hemos observado diferencias significativas (**Tabla 46**).

TABLA 46. CULTIVO VIRAL VAGINAL EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL MODO DE ADQUISICIÓN			
Modo de adquisición	Resultado		p
	Normal	Infección vaginal	
UDVP (n= 35)	20 (57.1%)	15 (42.8%)	0.22*
Sexual (n= 7)	6 (85.7%)	1 (14.3%)	

* Test exacto de Fisher

5.4.2 PARTO

5.4.2.1 EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO

Analizamos a continuación la edad gestacional en el momento del parto en el grupo estudio y grupo control, la evolución de la edad gestacional media en el grupo estudio según el año de parto, la frecuencia del parto pretérmino en cada uno de los periodos y el análisis multivariante de las variables relacionadas con el parto pretérmino en la gestante seropositiva

5.4.2.1.1 Edad gestacional en el momento del parto en el grupo estudio y grupo control

Observamos como la edad gestacional media es significativamente inferior en el grupo de mujeres seropositivas.

TABLA 47. EDAD GESTACIONAL EN EL PARTO (semanas)			
	GRUPO ESTUDIO (N= 335)	GRUPO CONTROL (N=7476)	RESULTADOS (p)
Media ± DT (rango)	38.3 ± 2.1 (29-42)	39.3 ± 10.4 (23-43)	t= -6.0158 < 0.001^a
N (%) <ul style="list-style-type: none">• < 37• 37-42• > 42	62 (18.5%) 273 (81.4%) 0	577 (7.7%) 6750 (90.2%) 149 (2%)	$\chi^2= 41.67$ < 0.001^b

^a Diferencia de medias (IC 95% para la diferencia de medias): -1 (-1.32, -0.67)

^b OR (para EG < 37 semanas): 2.71 IC (95%): 1.83-4.00

5.4.2.1.2 Edad gestacional en el momento del parto en la gestante seropositiva según el periodo estudiado

A continuación analizamos la edad gestacional en el grupo estudio según el año de parto. En la primera Tabla (**Tabla 48**) se presentan las edades gestacionales medias

(en días) en cada periodo y el resultado del análisis estadístico en el que se observa cómo en el tercer periodo disminuye significativamente la edad gestacional respecto a los otros dos periodos. En la segunda Tabla (**Tabla 49**) se presenta el porcentaje de partos pretérmino (< 37 semanas o 259 días) respecto al total en cada uno de los periodos, donde vuelve a ser estadísticamente significativa la diferencia.

TABLA 48. EDAD GESTACIONAL EN EL MOMENTO DEL PARTO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO		
Año parto (n° de partos)	Media edad gestacional en días ± DT (rango)	ANOVA para el factor edad gestacional (p)
1986-90 (n=113)	269.6 ± 15.2 (203-294)	Varianza: 754.79 F= 3.28 0.02
1991-95 (n= 143)	270.4 ± 12.9 (217-294)	
1996-99 (n= 78)	263.1 ± 16.6 (217-292)	

Comp. múltiple de medias (test de Newman-Keuls)				
Varianza residual: 229.79				
PERIODO	Diferencia	Q experimental	Nivel significación	Q teórico
2 con 3	6.46	4.27	< 0.05	3.63
2 con 1	0.82	1.64	N. S.	2.77
1 con 3	5.64	3.57	< 0.05	3.31

En la Tabla 49 se presenta la frecuencia del parto pretérmino en los distintos periodos y el resultado del contraste global. Se ha comprobado la ausencia de diferencia en la frecuencia relativa del parto pretérmino en los dos primeros periodos ($\chi^2 = 0.202$, $p = 0.65$) figurando al pie la OR para el parto pretérmino en el tercer periodo respecto a los otros dos.

TABLA 49. FRECUENCIA DEL PARTO PRETÉRMINO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO		
Año parto (n° de partos)	Partos pretérmino (%)	p
1986-90 (n=113)	19 (16.8%)	$\chi^2=8.3678$ 0.015
1991-95 (n= 143)	20 (13.9%)	
1996-99 (n= 78)	23 (29.4%) ^a	

^a OR (para el parto pretérmino en el tercer periodo): 2.32 IC(95%): 1.28-4.20

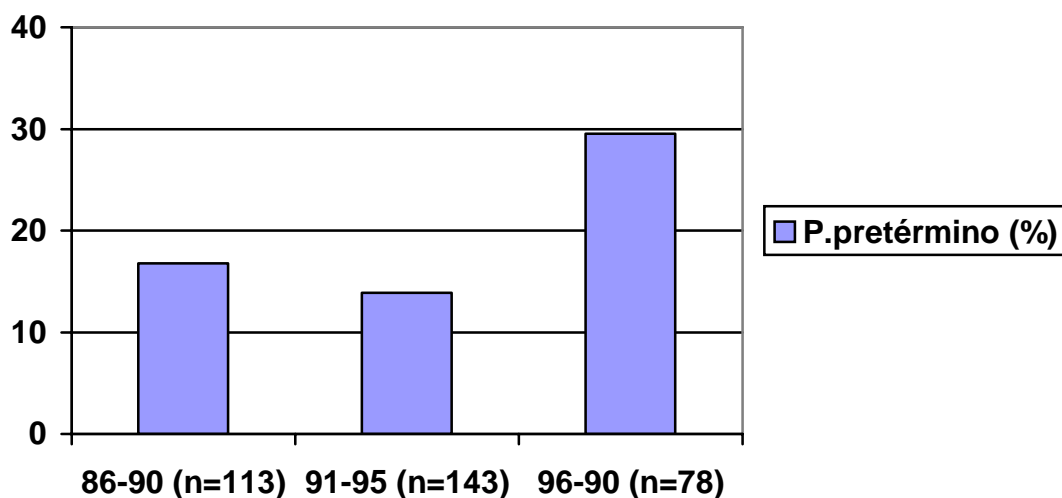


FIGURA 16. FRECUENCIA DEL PARTO PRETÉRMINO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO (en %)

5.4.2.1.3 Análisis multivariante del parto pretérmino en la gestante seropositiva

Describimos a continuación el análisis multivariante realizado mediante regresión logística múltiple para las variables relacionadas con el parto pretérmino en la gestante seropositiva. En la **Tabla 50** se presentan los resultados del análisis realizado por separado para cada una de las variables que han entrado en el modelo (tabaquismo materno -sí/no-, edad materna, presencia o no de infección vaginal durante el embarazo, drogadicción activa -sí/no-, estadio clínico de la infección por el VIH – sintomático/asintomático-, tratamiento con antirretrovirales durante el embarazo –sí/no-, control gestacional –mal control, de 0 a 3 visitas/control superior a 3 visitas y nivel socioeconómico de la gestante –bajo/medio-) mostrando el valor asociado de p y OR, con su intervalo de confianza.

TABLA 50. VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO DEL PARTO PRETÉRMINO. RESULTADOS NO AJUSTADOS		
Variable	p	OR (IC95%)
Tabaquismo	0.62	0.84 (0.43-1.64)
Edad materna	0.07	1.05 (1.12-1.27)
Infección vaginal	0.13	2.44 (0.76-7.87)
Drogadicción activa	0.06	1.68 (0.96-2.92)
Estadio clínico de la infección por el VIH	0.003	2.90 (1.40-5.76)
Tratamiento antirretroviral durante el embarazo	0.13	1.64 (0.86- 3.00)
Control gestacional	0.003	2.29 (1.30- 4.04)
Nivel socioeconómico	0.09	2.15 (0.87- 5.27)

Como modelo final (**Tabla 51**) se ha escogido el integrado por las variables estadio clínico, control gestacional, tratamiento durante el embarazo, drogadicción activa, nivel socioeconómico y edad materna que era el que presentaba la mejor p global, con un contraste mediante el cociente del logaritmo de la función de máxima verosimilitud significativo respecto de los otros modelos ($p < 0.001$), excepto del que no incluye la edad. Se ha decidido mantener la edad materna en el modelo para ajustar el estadio clínico (por el aumento de las mujeres sintomáticas en los últimos años, cuando hay más partos preterminos y cuando la edad materna es mayor). Las variables que han resultado significativas en todos los modelos son el estadio clínico y el control gestacional. La

drogadicción materna resultaba significativa en algún modelo, pero no al ajustarla para el control gestacional. El tabaquismo y la infección vaginal no resultaron significativos en ningún modelo. En la Tabla se presenta el valor del coeficiente de regresión, el valor de la t, el valor asociado de p y el OR con su intervalo de confianza.

TABLA 51. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE PARA EL PARTO PRETÉRMINO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA				
Tamaño: 323 p del modelo: 0.000036				
Variable	Coef. regresión	t	p	OR (IC 95%)
Estadio clínico sintomático	1.332	3.338	0.0007	3.79 (1.75- 8.19)
Drogadicción activa	0.382	1.059	0.28	1.46 (0.72- 2.97)
Tratamiento antirretroviral	0.728	1.819	0.06	2.07 (0.94-4.54)
Nivel socioeconómico bajo	0.413	0.802	0.42	1.51 (0.55- 4.15)
Mal control gestacional	1.417	3.012	0.002	3.14 (1.49- 6.64)
Edad materna	0.040	1.146	0.25	1.04 (0.97- 1.11)

5.4.2.2 MODO DEL PARTO

5.4.2.2.1 Modo del parto en el grupo estudio y grupo control

Respecto al modo del parto, no existe diferencia en la frecuencia de partos eutócicos ni en el de cesáreas entre uno y otro grupo. Sí existe una diferencia significativa en el porcentaje de partos instrumentales (mayor en el grupo control).

TABLA 52. MODO DEL PARTO			
	GRUPO ESTUDIO (N= 335)	GRUPO CONTROL (N=7476)	RESULTADOS (p)
N (%)			
• Eutócico	267 (79.7%)	5929 (79.3%)	$\chi^2=2.966$ 0.08
• Instrumental	7 (2%)	314 (4.2%)	$\chi^2=11.750$ < 0.001
• Cesárea	61 (18.2%)	1233 (16.5%)	$\chi^2=0.068$ 0.79

5.4.2.2.2 Indicaciones de la cesárea en el grupo estudio y grupo control

Presentamos en la siguiente tabla las distintas indicaciones de la cesárea en los dos grupos. En el grupo estudio es significativa la diferencia respecto a la indicación por sufrimiento fetal.

TABLA 53. INDICACIÓN DE LA CESÁREA EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL			
	GRUPO ESTUDIO (N= 61)	GRUPO CONTROL (N=1233)	RESULTADOS (p)
N (%)			
• SFA	18 (29.5%)	217 (17.6%)	$\chi^2=4.811$ 0.02^a
• Distocia	12 (19.6%)	366 (29.7%)	$\chi^2=2.350$ 0.12
• Otras	31 (50.8%)	650 (52.7%)	$\chi^2=0.027$ 0.87

^a OR (IC95%): 1.96 (1.11-3.04)

5.4.2.3 COMPLICACIONES DEL PARTO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

Vemos aquí las complicaciones durante el parto (presencia de meconio intraparto y fiebre intraparto materna) en el grupo estudio y grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para la presencia de meconio intraparto.

TABLA 54. COMPLICACIONES DURANTE EL PARTO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

<i>PATOLOGÍA</i>	<i>GRUPO ESTUDIO</i> (n=335) N (%)	<i>GRUPO CONTROL</i> (n=7476) N (%)	<i>RESULTADOS</i> (p)
• Meconio intraparto	52 (15.6%)	314 (4.2%)	$\chi^2= 89.5152$ <0.001^a
• Fiebre intraparto	14 (4.2%)	216 (2.8%)	$\chi^2= 1.4425$ 0.22

^a OR (IC 95%): 4.19 (3.04-5.73)

5.4.3 PUERPERIO

En este apartado analizamos el curso del puerperio en el grupo estudio y grupo control según las complicaciones y sus frecuencias observadas en cada uno de ellos; así como la incidencia de complicaciones en el grupo estudio según el modo de parto.

5.4.3.1 COMPLICACIONES EN EL PUERPERIO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

De las cuatro principales complicaciones que aparecen en el puerperio, tres son significativamente más frecuentes en el grupo estudio, como se observa en la **Tabla 55**.

TABLA 55.COMPLICACIONES EN EL PUERPERIO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

<i>PATOLOGÍA</i>	<i>GRUPO ESTUDIO</i> (n=335) N (%)	<i>GRUPO CONTROL</i> (n=7476) N (%)	<i>RESULTADOS</i> (p)
• Fiebre puerperal, endometritis	33 (9.85%)	144 (1.9%)	$\chi^2= 87.37$ < 0.001 ^a
• Hemorragia y presencia de restos	15 (4.4%)	74 (0.9%)	< 0.001 * ^b
• Anemia	18 (5.3%)	83 (1.1%)	< 0.001 * ^c
• Infección de la herida	6 (1.8%)	89 (1.2%)	0.19*

^a OR (IC 95%): 5.56 (3.69-8.32)

^b OR (IC 95%): 4.68 (2.66-8.20)

^c OR (IC 95%): 5.05 (2.99-8.51)

* Test exacto de Fisher

5.4.3.2 COMPLICACIONES EN EL PUERPERIO EN EL GRUPO ESTUDIO SEGÚN EL MODO DE PARTO

Vemos ahora la frecuencia de complicaciones durante el puerperio en el grupo estudio (puerperio patológico) según el modo de parto. En la primera Tabla (**Tabla 56**) se compara el parto eutócico frente a la cesárea y en la segunda (**Tabla 57**) las complicaciones en el puerperio tras una cesárea según se haya realizado ésta de forma urgente o programada. En la figura aparecen las frecuencias relativas del puerperio normal y patológico en las tres situaciones comentadas

TABLA 56. PUERPERIO PATOLÓGICO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL MODO DE PARTO		
Modo de parto (n° de partos)	Puerperio patológico (%)	p
Eutócico (n= 266)	45 (16.8%)	$\chi^2=6.881$ 0.008^a
Cesárea (n= 61)	20 (32.7%)	

^a OR (para el puerperio patológico tras cesárea): 2.39 IC(95%): 1.28-4.45

TABLA 57. PUERPERIO PATOLÓGICO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL TIPO DE CESÁREA		
Tipo de cesárea (n°)	Puerperio patológico (%)	p
Urgente (n= 30)	12 (40%)	$\chi^2=0.363$ 0.36
Programada (n= 31)	8 (25.8%)	

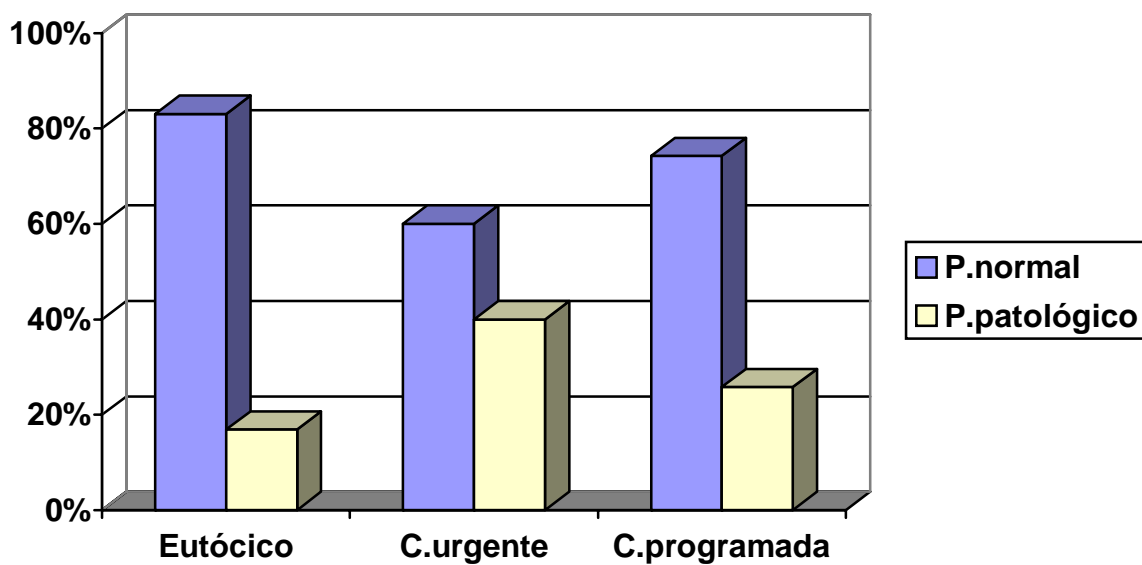


FIGURA 17. PUERPERIO NORMAL Y PATOLÓGICO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL MODO DE PARTO (en %)

5.5 RESULTADOS. VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA

5.5.1 VARIABLES INMUNOLÓGICAS

En este apartado presentamos los resultados del análisis estadístico (básico y evolución a lo largo de la gestación) de distintos parámetros inmunológicos en las gestantes seropositivas. Para cada parámetro se presenta la estadística básica en cada etapa de la gestación (media +/- desviación típica) y el valor de p que corresponde al análisis de las diferencias entre los valores obtenidos en el primer trimestre de la gestación y en el momento del parto, o en el tercer trimestre del embarazo, cuando aquellos no han sido determinados.

Cuando ha sido posible, se ha procedido al análisis en distintos subgrupos de gestantes: tratadas con antirretrovirales durante el embarazo y no tratadas. Cuando los subgrupos resultantes han resultado demasiado pequeños como para llevar a cabo un análisis se ha procedido a presentar, únicamente, aquellos en los que dicho análisis era posible. Para cada parámetro se presenta una tabla de valores y un gráfico en el que se refleja la evolución.

5.5.1.1 LINFOCITOS CD4+ TOTALES

En el análisis de la evolución de los linfocitos totales a lo largo de la gestación se observa un aumento significativo de los mismos en las mujeres tratadas con antirretrovirales durante el embarazo (**Tabla 58**).

TABLA 58. CD4+ totales (cels/mm³) en mujeres tratadas y no tratadas durante la gestación									
	<i>Primer trimestre</i>		<i>Segundo trimestre</i>		<i>Tercer trimestre</i>		<i>Parto</i>		<i>Resultados (p)</i>
	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	
Global	45	402 ± 216	28	425.3 ± 238	56	485 ± 242	126	481 ± 271	t= 1.97 0.051
No tratadas	5	647 ± 359	6	550 ± 211	10	548 ± 207	78	486 ± 275	*
Tratadas	40	371 ± 176	27	428 ± 242	46	471 ± 249	48	473 ± 267	t= -2.61 0.014

* No valorable por tamaño de muestra pequeño

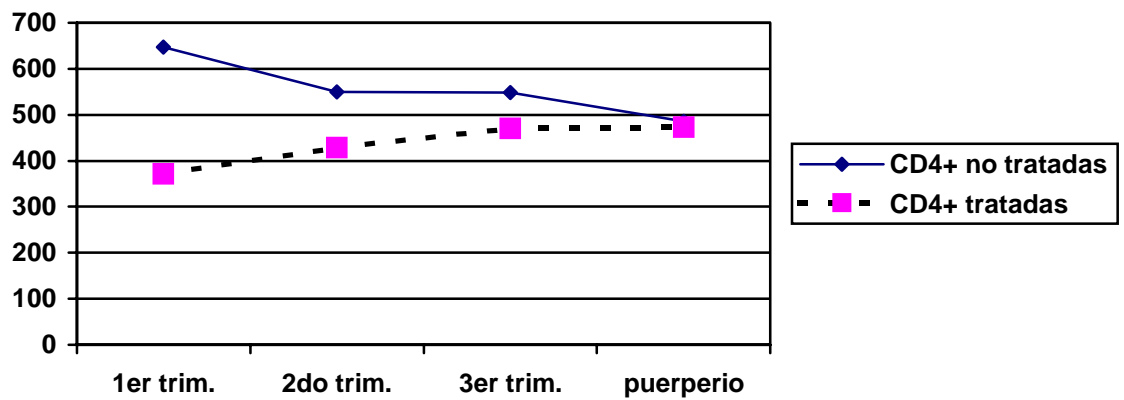


FIGURA 18. EVOLUCIÓN DE LOS LINFOCITOS CD4+ TOTALES DURANTE LA GESTACIÓN

En la **Tabla 59** se muestra el análisis de la evolución del número de linfocitos CD4+ totales en mujeres tratadas previamente al embarazo y no tratadas previamente. El análisis resulta estadísticamente significativo en estas últimas

	<i>Primer trimestre</i>		<i>Segundo trimestre</i>		<i>Tercer trimestre</i>		<i>Parto</i>		<i>Resultados (p)</i>
	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	
Tto. previo al embarazo									
Sí	21	355 ± 186	10	446 ± 293	21	421 ± 260	20	424 ± 278	t=-0.83 0.42
No	19	388 ± 167	17	417 ± 216	46	513 ± 236	48	508 ± 258	t=-3.93 0.0017

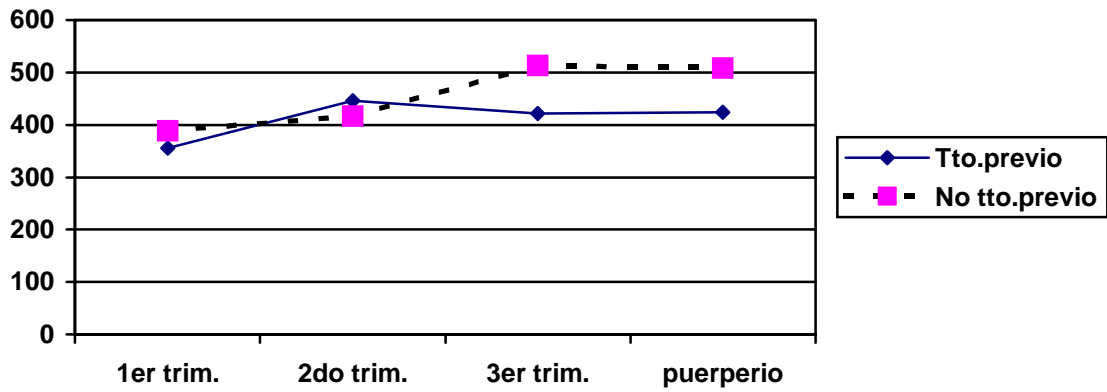


FIGURA 19. EVOLUCIÓN DE LOS LINFOCITOS CD4+ TOTALES DURANTE LA GESTACIÓN EN GESTANTES TRATADAS Y NO TRATADAS PREVIAMENTE

5.5.1.2 PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD4+

En el análisis de la evolución del porcentaje de linfocitos CD4+ no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 60. Porcentaje de linfocitos CD4+ en mujeres tratadas durante la gestación									
	<i>Primer trimestre</i>		<i>Segundo trimestre</i>		<i>Tercer trimestre</i>		<i>Parto</i>		<i>Resultados (p)</i>
	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	
Tratadas	37	28 ± 8.9	23	27 ± 10.9	45	29.4 ± 11.2	40	29.8 ± 12	t= -1.44 0.16

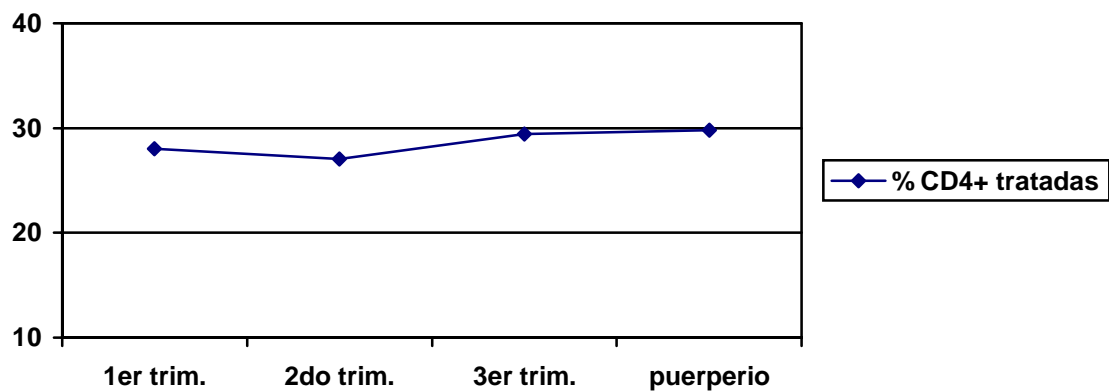


FIGURA 20. EVOLUCIÓN DEL PORCENTAJE DE LINFOCITOS CD4+ TOTALES DURANTE LA GESTACIÓN

5.5.1.3 LINFOCITOS CD8+ TOTALES

En el análisis de la evolución de los linfocitos CD8+ no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 61. CD8+ totales (cels/mm³) en mujeres tratadas durante la gestación									
	<i>Primer trimestre</i>		<i>Segundo trimestre</i>		<i>Tercer trimestre</i>		<i>Parto</i>		<i>Resultados (p)</i>
	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	
Tratadas	27	772 ± 315	27	845 ± 217	46	764 ± 335	39	861 ± 464	t= -0.96 0.35

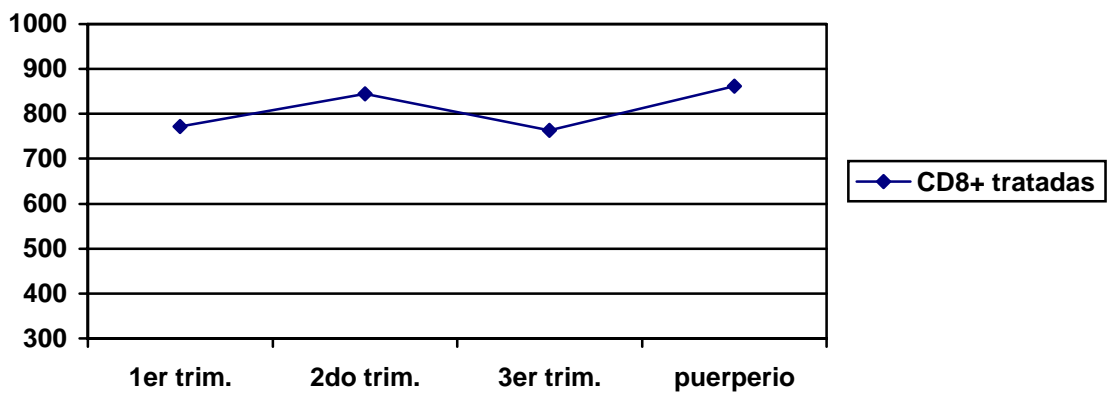


FIGURA 21. EVOLUCIÓN DE LOS LINFOCITOS CD8+ TOTALES DURANTE LA GESTACIÓN

5.5.1.4 COCIENTE CD4+/CD8+

En el análisis de la evolución del cociente linfocitos CD4+/CD8+ no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

	<i>Primer trimestre</i>		<i>Segundo trimestre</i>		<i>Tercer trimestre</i>		<i>Parto</i>		<i>Resultados (p)</i>
	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	
Tratadas	26	0.51 ± 0.30	19	0.60 ± 0.37	40	0.64 ± 0.44	37	0.61 ± 0.40	t= -1.45 0.16

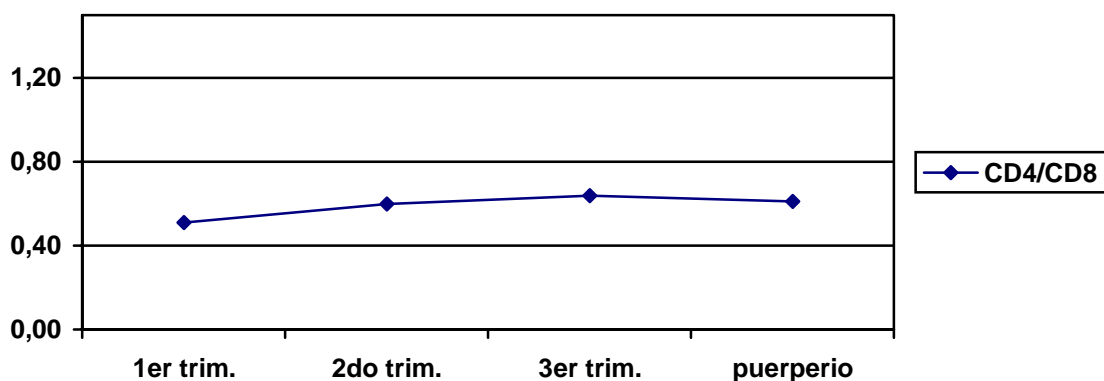


FIGURA 22. EVOLUCIÓN DEL COCIENTE CD4+/CD8+ DURANTE LA GESTACIÓN

5.5.1.5 LINFOCITOS CD3+ TOTALES

En el análisis de la evolución de los linfocitos CD3+ no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

	<i>Primer trimestre</i>		<i>Segundo trimestre</i>		<i>Tercer trimestre</i>		<i>Resultados (p)</i>
	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	
Tratadas	25	1224 ± 390	18	1342 ± 316	40	1261 ± 464	t= -0.32 0.74

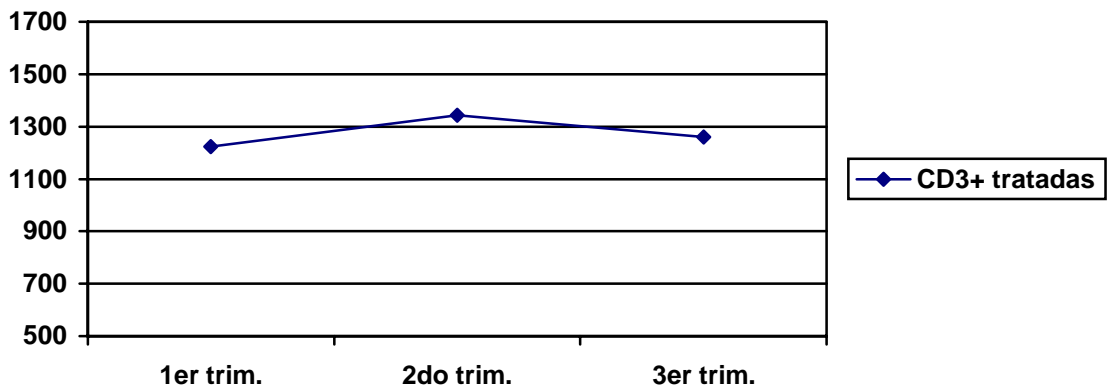


FIGURA 23. EVOLUCIÓN DE LOS LINFOCITOS CD3+ DURANTE LA GESTACIÓN

5.5.1.6 LINFOCITOS TOTALES

En el análisis de la evolución de los linfocitos totales no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

	<i>Primer trimestre</i>		<i>Segundo trimestre</i>		<i>Tercer trimestre</i>		<i>Resultados (p)</i>
	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	
Tratadas	24	1437 ± 453	18	1564 ± 368	40	1512 ± 537	t= -0.57 0.56

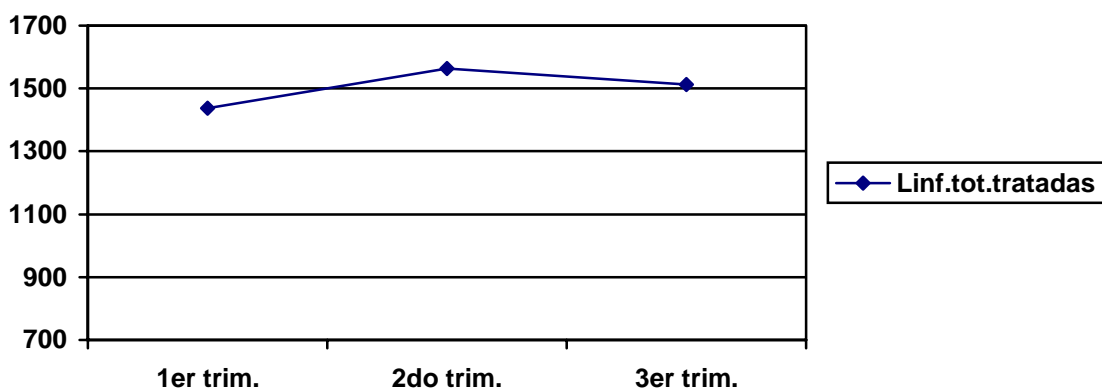


FIGURA 24. EVOLUCIÓN DE LOS LINFOCITOS TOTALES DURANTE LA GESTACIÓN

5.5.1.7 β 2 MICROGLOBULINA

En el análisis de la evolución de la β 2 microglobulina no se han observado diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 65. β 2 microglobulina (mg/dl) en mujeres tratadas durante la gestación

	<i>Primer trimestre</i>		<i>Segundo trimestre</i>		<i>Tercer trimestre</i>		<i>Resultados (p)</i>
	N	(media \pm DT)	N	(media \pm DT)	N	(media \pm DT)	
Tratadas	33	0.18 \pm 0.09	15	0.20 \pm 0.06	36	0.23 \pm 0.26	N. S.*

* Test de Wilcoxon

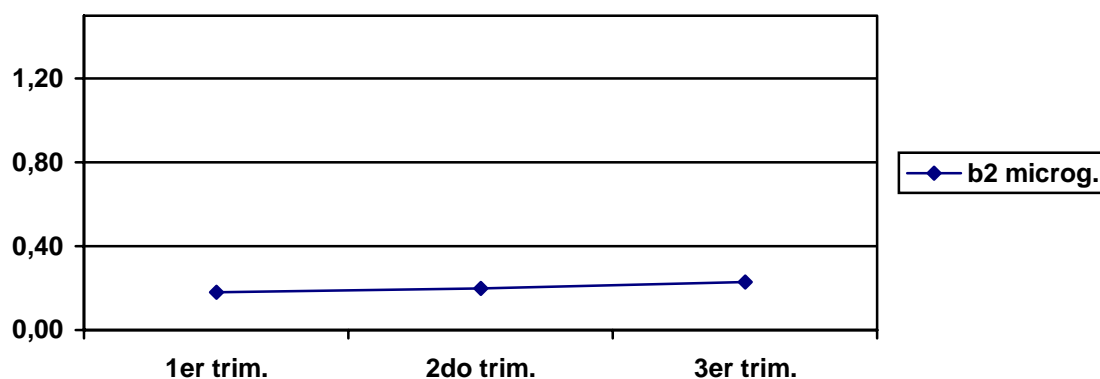


FIGURA 25. EVOLUCIÓN DE LA β2 MICROGLOBULINA DURANTE LA GESTACIÓN

5.5.1.8 INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS

En un grupo de 30 mujeres se determinaron los valores de las inmunoglobulinas (una única determinación durante la gestación), cuyos valores aparecen en la **Tabla 66**.

Inmunoglobulina	Media ± DT (rango)
IgG	1501 ± 458 (719-2410)
IgA	178 ± 70 (70-352)
IgM	142 ± 66 (69-398)

5.5.2 CARGA VIRAL

En el siguiente apartado analizamos la carga viral plasmática en la gestante seropositiva. Realizamos primero la descripción de los valores de la carga viral en cada uno de los periodos del embarazo y en cada grupo de gestantes, presentando los valores medios de la carga con la desviación estándar, la mediana y el logaritmo de la misma. A continuación presentamos el análisis estadístico de la evolución de la carga viral durante la gestación en función de si la paciente fue tratada o no con fármacos antirretrovirales, y del tipo de tratamiento recibido (monoterapia con AZT, tratamiento con dos fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa, o terapia de gran actividad con tres o más fármacos, uno de ellos un inhibidor de la proteasa). Estos análisis han sido llevados a cabo utilizando el logaritmo decimal de la carga viral en cada momento y los valores presentados en las Tablas y Figuras son los de dicho parámetro. También analizamos la proporción de mujeres con carga viral indetectable en el momento del parto en cada uno de los grupos y las diferencias en dicha proporción entre ellos.

5.5.2.1 DESCRIPCIÓN DE LA CARGA VIRAL EN MUJERES TRATADAS Y NO TRATADAS DURANTE LA GESTACIÓN

En las dos siguientes Tablas (**Tabla 67** y **Tabla 68**) presentamos la carga viral en mujeres tratadas y no tratadas en la gestación. En el primer grupo hacemos referencia a los distintos periodos de la gestación; en el segundo grupo sólo disponemos de la carga viral en el momento del parto, que es la que aparece en la Tabla.

TABLA 67. Carga viral plasmática (copias/ml) en mujeres tratadas durante la gestación				
	<i>Primer trimestre</i> (n= 31)	<i>Segundo trimestre</i> (n= 30)	<i>Tercer trimestre</i> (n= 40)	<i>Parto</i> (n=43)
Media ± DT (rango)	20667 ± 42363 (99-199700)	10314 ± 18691 (50-74080)	3727 ± 7374 (50-43159)	12028 ± 19438 (50-80569)
Mediana	4287	2580	1100	3228

TABLA 68. Carga viral en mujeres no tratadas durante la gestación	
	Parto (n=43)
Media ± DT (rango)	15563 ± 52735 (50-329749)
Mediana	3400

5.5.2.2 EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL A LO LARGO DE LA GESTACIÓN SEGÚN EL TRATAMIENTO RECIBIDO

En la **Tabla 69** presentamos los valores (en logaritmo decimal) en cada periodo de la gestación para cada tipo de tratamiento recibido. En cada periodo y para cada tratamiento puede variar la N en función del número de determinaciones disponibles.

TABLA 69. Logaritmo de la carga viral en mujeres tratadas y no tratadas durante la gestación								
Tipo de tratamiento	<i>Primer trimestre</i>		<i>Segundo trimestre</i>		<i>Tercer trimestre</i>		<i>Parto</i>	
	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)	N	(media ± DT)
Monoterapia AZT (n= 38)	9	3.31 ± 0.71	9	3.13 ± 0.88	17	3.40 ± 0.50	38	3.63 ± 0.72
Doble terapia (n=15)	10	3.60 ± 0.82	14	3.02 ± 0.89	17	2.58 ± 0.70	9	2.75 ± 0.66
Triple terapia (n=12)	8	4.05 ± 0.73	7	2.84 ± 1.30	9	3.02 ± 1.00	8	2.40 ± 0.97
No tratadas (n=40)							40	3.62 ± 0.58

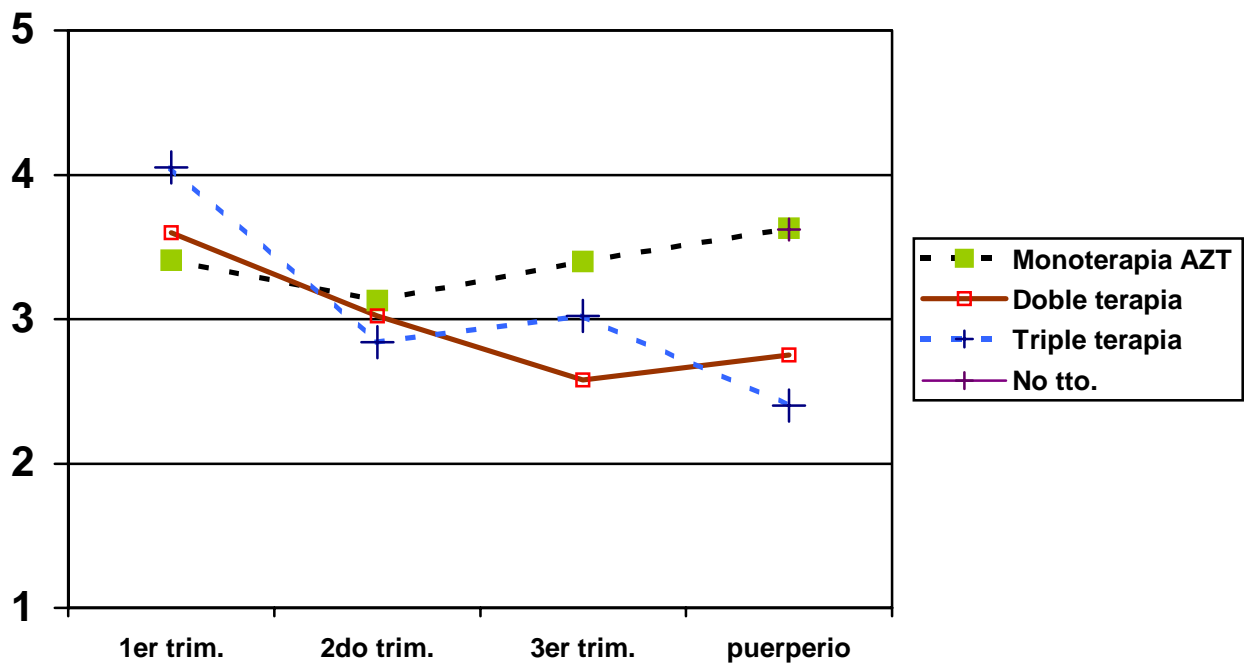


FIGURA 26. EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL DURANTE LA GESTACIÓN SEGÚN EL TRATAMIENTO

5.5.2.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL

Analizamos la evolución de la carga viral, primero dentro de cada subgrupo (Tabla 70), tomando para ello las dos determinaciones más alejadas en la gestación, y luego respecto a las posibles diferencias entre subgrupos en la carga viral en el momento del parto (Tabla 71). Para el primero de los análisis (comparación de medias dependientes) se han escogido las pacientes que tuvieran las dos determinaciones requeridas, por lo que los datos pueden variar ligeramente respecto a los de la Tabla 69. Para el segundo se han tomado las determinaciones de la carga viral en el momento del parto.

TABLA 70. Evolución del logaritmo de la carga viral según el tipo de tratamiento					
	<i>Primer /Segundo trimestre</i> Media ± DT	<i>Tercer trimestre/Parto</i> Media ± DT	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Diferencia de medias (IC 95%)</i>
Monoterapia AZT (n=12)	3.39 ± 0.63	3.48 ± 0.66	0.0345	N.S.	0.09 (-0.50, 1.08)
Doble terapia (n=14)	3.58 ± 0.80	2.54 ± 0.57	16.91	< 0.001	-1.04 (-0.90, - 1.17)
Triple terapia (n= 12)	3.86 ± 0.93	2.71 ± 0.96	127.1373	< 0.001	-1.15 (-1.12, - 1.17)

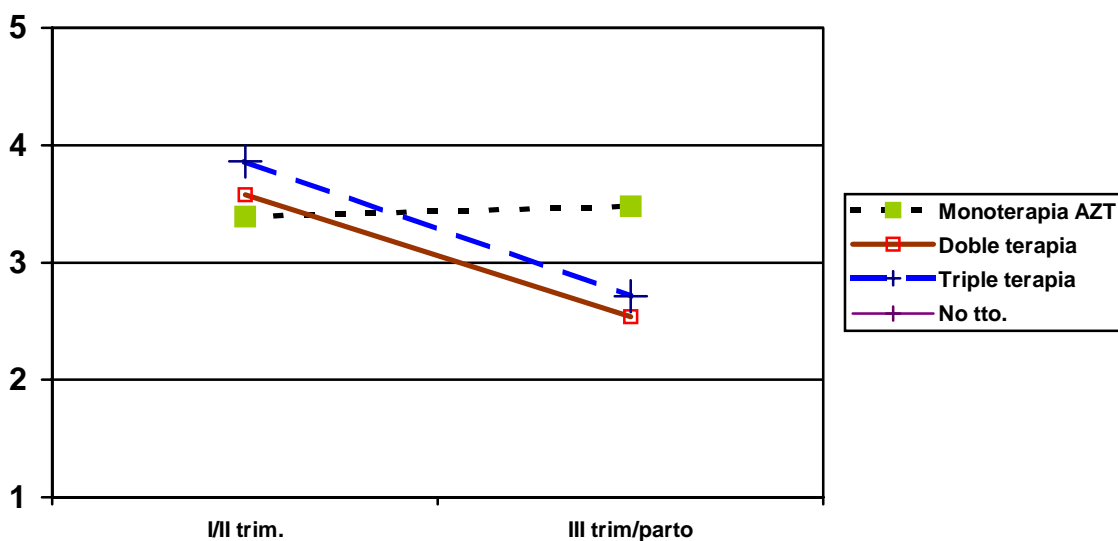


FIGURA 27. EVOLUCIÓN DE LA CARGA VIRAL DURANTE LA GESTACIÓN SEGÚN EL TRATAMIENTO

TABLA 71. Logaritmo de la carga viral en el parto según el tipo de tratamiento					
	<i>Parto</i> Media ± DT	<i>Análisis</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>Diferencia de medias (IC 95%)</i>
Monoterapia AZT (n= 38)	3.63 ± 0.72	Triple terapia/monoterapia AZT	-4.132	< 0.001	-1.23 (-1.80, -0.63)
Doble terapia (n=9)	2.75 ± 0.66	Triple terapia/No tto.	- 3.4367	0.008	-1.22 (-2.03, -0.40)
Triple terapia (n=8)	2.40 ± 0.97	Doble terapia/monoterapia AZT	-3.3448	0.0016	- 0.88 (-1.40, -0.35)
No tratadas (n=40)	3.62 ± 0.58	Doble terapia/No tto.	- 3.9674	< 0.001	- 0.87 (-1.31 -0.42)

El resto de comparaciones efectuadas no han arrojado resultados estadísticamente significativos: doble/triple terapia, p=0.15 y monoterapia con AZT/no tratamiento, p=0.94.

También hemos analizado, dada la importancia del tiempo de tratamiento, la carga viral en el momento del parto en las mujeres en tratamiento con AZT en monoterapia según el momento de inicio del tratamiento. Los valores aparecen en la **Tabla 72**. No hemos analizado el inicio del tratamiento en las mujeres con terapia combinada porque la mayor parte de ellas recibieron los fármacos de forma secuencial, añadiendo el segundo y/o tercer antirretroviral en el tercer trimestre.

TABLA 72. Logaritmo de la carga viral en el parto según el momento de inicio de tratamiento en las mujeres que recibieron monoterapia con AZT			
	<i>Primer trimestre (n=12)</i>	<i>Segundo trimestre (n=15)</i>	<i>Tercer trimestre (n=12)</i>
Carga viral en el parto Media ± DT	3.19 ± 0.88	3.90 ± 0.64	3.49 ± 0.49

Las cifras obtenidas en las distintas situaciones se han comparado entre sí y con las de la Tabla 71. Las únicas diferencias estadísticamente significativas se obtienen al comparar las mujeres que inician el tratamiento en el primer trimestre con las que lo inician en el segundo ($t = -2.2251$, $p = 0.03$, diferencia de medias: -0.71 , IC 95% para la diferencia de medias: -1.37 , -0.04). Hemos analizado si la menor carga viral en el parto en las mujeres que inician el tratamiento con AZT en el primer trimestre era significativamente distinta de las mujeres que recibieron doble o triple terapia, pero los valores de p obtenidos estaban fuera de la significación (0.25 y 0.11 , respectivamente)

5.5.2.4 CARGA VIRAL INDETECTABLE EN EL MOMENTO DEL PARTO

También hemos evaluado la presencia de carga viral indetectable en el momento del parto en cada uno de los grupos de tratamiento. En la siguiente Tabla (**Tabla 73**) presentamos la frecuencia de la carga viral indetectable. Vemos que en el grupo de mujeres no tratadas existían tres casos de carga viral indetectable, igual que en el de mujeres que recibieron tratamiento en monoterapia con AZT. Hemos de señalar que, en este último caso, las tres mujeres que negativizaron la carga comenzaron el tratamiento en el primer trimestre.

TABLA 73. CARGA VIRAL INDETECTABLE EN EL PARTO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO	
Tipo de tratamiento (nº)	C. viral indetectable (%)
No tratadas (n= 40)	3 (7.5%)
Monoterapia AZT (n= 38)	3 (7.8%)
Doble terapia (n= 15)	8 (53.3%)
Triple terapia (n= 12)	7 (58.3%)

Para el análisis estadístico, debido a la similitud de las frecuencias entre los dos primeros y los dos últimos grupos hemos reagrupado ambos en una Tabla (**Tabla 74**), comprobando antes que no había diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=1$, para los dos primeros grupos, test exacto de Fisher; $\chi^2=0.0168$, $p=0.89$, para los dos segundos). También se ha calculado la OR para la presencia de carga viral indetectable en el momento del parto en las mujeres con tratamiento combinado en relación a los otros dos grupos.

TABLA 74. CARGA VIRAL INDETECTABLE EN EL PARTO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO. ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
Tipo de tratamiento (n°)	C. viral indetectable (%)	p
Monoterapia AZT/No tto. (n= 78)	6 (7.6%)	$\chi^2=25.8044$ < 0.001 ^a
Doble/triple terapia (n= 27)	15 (55.5%)	

^a OR (para la presencia de carga viral indetectable en las mujeres con tratamiento combinado): 15 IC(95%): 4.86-46.29

5.6 RESULTADOS. CARACTERÍSTICAS PERINATALES

5.6.1 PESO FETAL

5.6.1.1 PESO FETAL EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

Respecto al peso fetal se ha calculado la diferencia en el peso medio y en la frecuencia del bajo peso al nacimiento en el grupo estudio y control (**Tabla 75**).

TABLA 75. PESO AL NACIMIENTO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL			
	GRUPO ESTUDIO (N= 334)	GRUPO CONTROL (N=7546)	RESULTADOS (p)
Media ± DE (rango)	2728 ± 521 (1140-4300)	3254 ± 1453 (690-5080)	T= -15.914 < 0.001 ^a
N (%) <ul style="list-style-type: none">• < 2500• 2500-4000• > 4000	95 (28.4%) 237 (70.9%) 2 (0.6%)	724 (9.6%) 6663 (88.3%) 159 (2.1%)	$\chi^2= 119.99$ < 0.001 ^b $\chi^2=86.72$ < 0.001 $\chi^2=2.92$ 0.08

^a Diferencia de medias (IC 95% para la diferencia de medias): -526 (-590, -461)

^b OR (para el bajo peso al nacimiento): 3.74 IC (95%): 2.98-4.70

5.6.1.2 DISTRIBUCIÓN DEL BAJO PESO AL NACIMIENTO EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL

Al analizar la distribución del bajo peso al nacimiento no encontramos diferencias significativas entre el grupo estudio y grupo control.

TABLA 76. RECIÉN NACIDOS DE BAJO PESO (gramos)			
	GRUPO ESTUDIO (N= 95)	GRUPO CONTROL (N=724)	RESULTADOS (p)
N (%)			
• < 1000	0	12 (1.6%)	0.37*
• 1000-1500	9 (9.4%)	54 (7.4%)	$\chi^2= 0.234$ 0.62
• 1500-2500	86 (90.5%)	159 (90.8%)	$\chi^2= 0.005$ 0.93

* Test exacto de Fisher

5.6.1.3 PESO FETAL MEDIO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

Hemos evaluado el peso fetal en el grupo de estudio según el año de parto, no encontrando diferencias significativas. En la Tabla se presentan el número de casos, media, desviación típica y rango de la edad materna para cada periodo considerado y el nivel de significación.

TABLA 77. PESO FETAL MEDIO SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO			
Año parto	N	Media ± DT (rango)	ANOVA para el factor peso fetal (p)
1986-90	113	2661.5 ± 524.3 (1150-3910)	Varianza: 336911.05 F= 1.228 0.29
1991-95	142	2786.9 ± 489.4 (1140-3920)	
1996-99	78	2716.3 ± 570.5 (1290-4300)	

Comp. múltiple de medias (test de Newman-Keuls)				
Varianza residual: 271502.5				
COMPARACIÓN	Diferencia	Q experimental	Nivel significación	Q teórico
2 con 1	125.35	2.69	N.S.	3.63
2 con 3	70.52	1.35	N.S.	3.31
1 con 2	54.82	1.01	N.S.	2.77

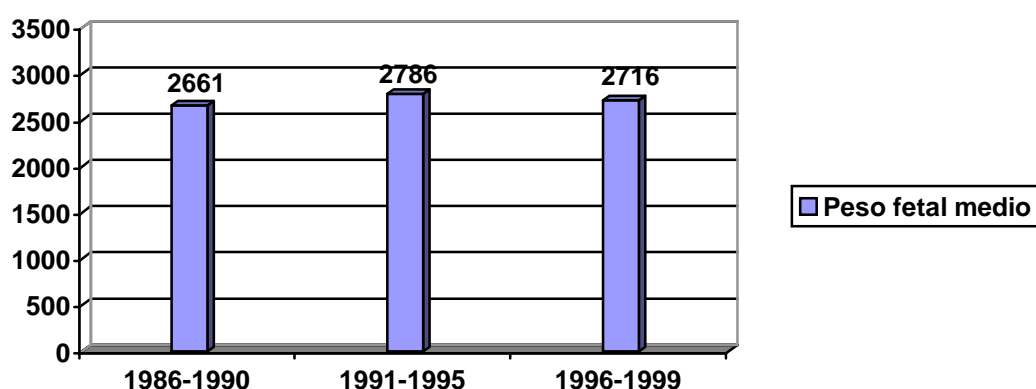


FIGURA 28. PESO FETAL MEDIO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

5.6.1.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL BAJO PESO FETAL EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA

Describimos a continuación el análisis multivariante realizado mediante regresión logística múltiple para las variables relacionadas con el parto pretérmino en la gestante seropositiva. En la **Tabla 78** se presentan los resultados del análisis realizado por

separado para cada una de las variables que han entrado en el modelo (tabaquismo materno -sí/no-, edad materna, presencia o no de infección vaginal durante el embarazo, drogadicción activa -sí/no-, estadio clínico de la infección por el VIH – sintomático/asintomático-, tratamiento con antirretrovirales durante el embarazo –sí/no-, control gestacional –mal control, de 0 a 3 visitas/control superior a 3 visitas, nivel socioeconómico de la gestante –bajo/medio- y parto pretérmino –sí/no-) mostrando el valor asociado de la P y la OR con su intervalo de confianza.

TABLA 78. VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO DEL BAJO PESO FETAL. RESULTADOS NO AJUSTADOS		
Variable	P	OR (IC95%)
Tabaquismo	0.22	0.70 (0.39-1.24)
Edad materna	0.74	1.00 (0.95-1.06)
Infección vaginal	0.87	2.41 (0.88-6.57)
Drogadicción activa	<0.001	3.37 (2.04-5.56)
Estadio clínico de la infección por el VIH	0.012	2.27 (1.19-4.32)
Tratamiento antirretroviral durante el embarazo	0.41	0.78 (0.43-1.41)
Control gestacional	<0.001	2.39 (1.45-3.94)
Nivel socioeconómico	0.31	1.41 (0.72- 2.76)
Parto pretérmino	<0.001	11.75 (6.21-22.21)

Como modelo final (**Tabla 79**) se ha escogido el integrado por las variables estadio clínico, control gestacional, drogadicción activa y parto pretérmino que era el que presentaba la mejor p global, con un contraste mediante el cociente del logaritmo de la función de máxima verosimilitud significativo respecto de los otros modelos ($p < 0.01$), excepto del que no incluye el control gestacional. Se ha decidido mantener el control gestacional en el modelo porque su análisis no ajustado es significativo (Tabla 78), aunque desaparece su significación al ajustarlo para la drogadicción materna durante el embarazo y para la edad gestacional. El nivel socioeconómico, la infección vaginal, el tabaquismo, el tratamiento antirretroviral durante el embarazo y la edad materna no eran significativos en el análisis no ajustado ni en ninguno de los modelos. En la Tabla 79 se presenta el valor del coeficiente de regresión, el valor de la t, el valor asociado de p y el OR con su intervalo de confianza.

TABLA 79. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE PARA EL BAJO PESO FETAL EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA				
		Tamaño: 327	p del modelo: <0.001	
Variable	Coef. regresión	t	P	OR (IC 95%)
Estadio clínico sintomático	0.927	2.249	0.024	2.52 (1.12-5.67)
Drogadicción activa	1.315	3.987	<0.001	3.72 (1.95-7.11)
Mal control gestacional	0.280	0.840	0.40	1.32 (0.68-2.54)
Parto pretérmino	2.366	6.770	<0.001	10.65 (5.37-21.14)

También elaboramos un modelo que no incluyera el parto pretérmino entre las variables. Este modelo, aunque significativo, difería en su significación global de forma importante ($p= 9.0 \times 10^{-13}$) con el finalmente escogido. En este modelo mantenían su significación, con pequeñas variaciones, la drogadicción materna y el estadio clínico, y en él aparecía como significativo el control gestacional ($p= 0.035$, OR 1.90; IC95% 1.04-3.46).

5.6.2 TEST DE APGAR

Analizamos el resultado en el test de Apgar realizado al recién nacido en el primer y quinto minuto en el grupo estudio y grupo control. Para ello tomamos como referencia una puntuación inferior a 7 en ambas situaciones, sin encontrar diferencias significativas en ambos momentos.

TABLA 80. TEST DE APGAR EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL			
	GRUPO ESTUDIO (N= 310)	GRUPO CONTROL (N=7546)	RESULTADOS (p)
PRIMER MINUTO			
N (%) • < 7 • ≥ 7	30 (9.6 %) 280 (90.3%)	754 (10%) 6792 (90%)	$\chi^2= 0.0071$ 0.93
QUINTO MINUTO			
N (%) • < 7 • ≥ 7	10 (3.2 %) 300 (96.7%)	205 (2.7%) 7341 (97.2%)	$\chi^2= 0.1302$ 0.71

5.6.3 PH EN ARTERIA UMBILICAL

Presentamos el valor medio del pH en arteria umbilical la frecuencia de pH patológico (<7.20) al nacimiento en el grupo estudio y grupo control, encontrando una diferencia significativa entre ambos.

TABLA 81. pH EN ARTERIA UMBILICAL EN EL GRUPO ESTUDIO Y GRUPO CONTROL			
	GRUPO ESTUDIO (N= 287)	GRUPO CONTROL (N=5423)	RESULTADOS (p)
Media ± DE (rango)	7.24 ± 0.10 (6.8-10)	7.28 ± 0.7	T= -4.0 < 0.001
N (%) • < 7.20 • ≥7.20	60 (20.9%) 227 (79.1%)	515 (9.5%) 4908 (90.5%)	$\chi^2= 38.0294$ < 0.001^a

^a OR (IC 95%): 2.49 (1.85-3.34)

5.6.4 REANIMACIÓN NEONATAL

Analizamos el tipo de reanimación neonatal en el grupo estudio y grupo control, dividiendo para ello la reanimación en dos clases: profunda (tipos IV y V) y no profunda (I, II y III). No encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de reanimación entre ambos grupos

TABLA 82. TIPO DE REANIMACIÓN			
	GRUPO ESTUDIO (N= 311)	GRUPO CONTROL (N=7546)	RESULTADOS (p)
N (%) <ul style="list-style-type: none">• I/II/III• IV/V	303 (97.4%) 8 (2.5%)	7433 (98.5%) 113 (1.5%)	0.10*

* Test exacto de Fisher

5.7 RESULTADOS. TRANSMISIÓN VERTICAL

En esta sección describiremos la transmisión vertical del VIH en nuestra población, comenzando por la tasa de transmisión vertical y su evolución a lo largo de los años y continuando por los factores de riesgo para la transmisión registrados y su contribución a la misma.

5.7.1 TASA DE TRANSMISIÓN VERTICAL

5.7.1.1 TASA DE TRANSMISIÓN VERTICAL SEGÚN EL AÑO DE PARTO

En la **Tabla 83** presentamos la tasa de transmisión vertical en los distintos años del estudio. Los datos presentados en esta Tabla excluyen a los niños con diagnóstico indeterminado (12 en total) y a los niños nacidos de madres que fueron diagnosticadas como infectadas por el VIH tras el parto, para evitar el sesgo de seleccionar sólo aquellas madres que hubieran transmitido el virus a sus hijos, en detrimento de las que, estando infectadas y no habiendo sido diagnosticadas, no lo hicieron, pues hemos observado que de 23 mujeres diagnosticadas tras el parto, 13 (61.9%) habían transmitido el virus, lo que no se corresponde con la historia natural de la transmisión vertical del VIH. En la **Tabla 84** se presentan los casos de diagnóstico indeterminado junto con el motivo de la ausencia de diagnóstico, si se conoce.

Año	Nº total de recién nacidos con diagnóstico confirmado	Niños no infectados	Niños infectados	Tasa de transmisión vertical	IC (95%)
1986	7	6	1	14.2	0.7-57.9
1987	17	12	5	29.4	11.4-55.9
1988	21	16	5	23.8	9.1-47.5
1989	21	15	6	28.5	12.1-52.3

TABLA 83. TASA DE TRANSMISIÓN VERTICAL EN NUESTRA POBLACIÓN DE GESTANTES (continuación)

Año	Nº total de recién nacidos con diagnóstico confirmado	Niños no infectados	Niños infectados	Tasa de transmisión vertical	IC (95%)
1990	33	28	5	15.1	5.7-32.6
1991	29	26	3	10.3	2.7-28.5
1992	30	25	5	16.7	6.3-35.4
1993	25	22	3	12	3.1-32.3
1994	28	25	3	10.7	2.8-29.3
1995	20	17	3	15	3.9-38.8
1996	16	15	1	6.2	0.3-32.2
1997	20	19	1	5	0.2-26.9
1998	16	16	-	0	0-30.7
1999	22	22	-	0	0-25.1
TOTAL	305	264	41	13.4	9.9- 17.9

TABLA 84. NIÑOS CON DIAGNÓSTICO INDETERMINADO

Año	Nº total de recién nacidos	Niños con diagnóstico indeterminado	Causa
1987	23	2	- Gestación gemelar. Causa desconocida
1989	26	2	- Niño muerto a los tres meses vida. Abandono de los padres - Causa desconocida
1991	34	1	- Perdido el seguimiento
1992	35	2	-Dado en adopción -Seguimiento en Comunidad de Madrid
1994	29	1	-Dado en adopción
1995	22	2	-Seguimiento en otro centro -Dado en adopción
1996	18	2	-Seguimiento en otro centro -Dado en adopción

5.7.1.2 EVOLUCIÓN DE LA TASA DE TRANSMISIÓN VERTICAL SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

En la **Tabla 85** estudiamos la evolución de la tasa de transmisión vertical según el periodo que se considere. Observamos una progresiva disminución en los tres periodos, que es estadísticamente significativa en el contraste global

TABLA 85. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE TRANSMISIÓN VERTICAL SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO				
Año parto (N° total de recién nacidos con diagnóstico confirmado)	Niños infectados	Tasa de transmisión vertical	IC (95%)	p
1986-90 (n=99)	22	22.2	14.7-31.9	$\chi^2 = 13.90$ < 0.001
1991-95 (n= 132)	17	12.8	7.9-20.1	
1996-99 (n= 74)	2	2.7	0.4-10.3	

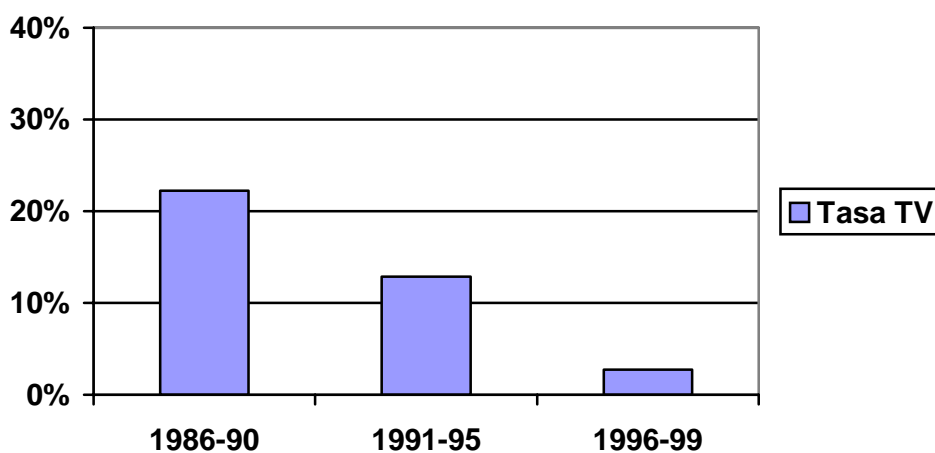


FIGURA 29. EVOLUCIÓN DE LA TASA DE TRANSMISIÓN VERTICAL SEGÚN EL PERIODO ESTUDIADO

También hemos comparado los tres periodos entre sí, no observando diferencias significativas en la tasa de transmisión vertical entre el primero de los periodos con el segundo ($\chi^2 = 2.88$, $p=0.08$) pero sí con el tercero ($\chi^2 = 11.91$, $p<0.001$). Al comparar el segundo periodo con el tercero también se comprueba la existencia de una diferencia significativa ($\chi^2 = 4.71$, $p=0.02$).

5.7.2 FACTORES DE RIESGO Y TRANSMISION VERTICAL

Analizamos ahora los factores de riesgo para la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana. Para ello, dividimos estos factores en maternos, obstétricos y perinatales, presentando la n y frecuencia relativa de niños infectados respecto al total de niños con diagnóstico confirmado en cada categoría y calculando para cada uno el valor asociado de p con el test estadístico apropiado. Tras este análisis univariante se ha construido un modelo multivariante que figura a continuación. En el análisis univariante se ha procedido, para simplificar el análisis, a reagrupar en ciertos factores algunas de las categorías en las que se dividió originariamente lo que, como luego se verá, se ha tenido en cuenta para el análisis multivariante.

5.7.2.1 FACTORES MATERNOS

Los factores maternos analizados son la edad, paridad, hábitos maternos durante el embarazo, nivel socioeconómico, modo de adquisición de la infección por el VIH, estadio clínico según la clasificación de los CDC, momento del diagnóstico, linfocitos CD4+ totales, porcentaje de linfocitos CD4+ y cociente linfocitos CD4+/CD8+ en el momento del parto, carga viral en el momento del parto y antigenemia p24 durante el embarazo (**Tabla 86**).

TABLA 86. FACTORES MATERNOS Y TRANSMISIÓN VERTICAL

	Nº	Transmisión N (%)	P
<u>Edad</u>			
< 20	13	5 (38.4%)	0.03*
≥ 20	314	51 (16.8%)	
<u>Paridad</u>			
Primíparas	182	40 (21.9%)	$\chi^2 = 6.315$ 0.011
Múltiparas	140	15 (10.7%)	
<u>Hábitos</u>			
Consumo tabaco	209	30 (14.3%)	$\chi^2 = 2.616$ 0.10
No consumo	118	26 (22%)	
Consumo cocaína	38	6 (15.7%)	$\chi^2 = 0.00001$ 0.99
No consumo	289	50 (17.3%)	
Consumo heroína	133	21 (15.3%)	$\chi^2 = 0.145$ 0.70
No consumo	194	35 (18%)	
<u>Nivel socioeconómico</u>			
Bajo	259	42 (15.3%)	$\chi^2 = 0.196$ 0.65
Medio	55	7 (12.2%)	
<u>Modo adquisición</u>			
UDVP	241	35 (14.51%)	$\chi^2 = 2.855$ 0.09
Sexual	76	18 (23.6%)	
<u>Estadio clínico</u>			
A	277	53 (19.3%)	$\chi^2 = 4.711$ 0.029 (1)
B	32	2 (6.25%)	
C	12	0	
<u>Momento del diagnóstico</u>			
Antes gestación	218	21(9.6%)	$\chi^2 = 4.5.305$ < 0.001 (2)
Durante gestación	44	5 (11.3%)	
En el parto	38	16 (42.1%)	
<u>Linfocitos CD4 maternos (cel/mm3)</u>			
≤ 199	19	2 (10.5%)	$\chi^2 = 0.009$ 0.99
200-499	50	5 (10%)	
≥ 500	57	6 (10.5%)	
<u>Linfocitos CD4 (%)</u>			
≤ 14	11	0	0.76*
14-29	31	3 (9.6%)	
≥ 29	53	3 (5.6%)	

<u>Cociente CD4/CD8</u>			
< 0.5	31	3 (9.6%)	0.40*
≥ 0.5	61	3 (4.9%)	
<u>Carga viral (copias/ml)</u>			
< 1.000	21	0	0.35* (3)
1000-10.000	47	6 (12.7%)	
10.000-100.000	16	1 (6.2%)	
> 100.000	2	0	
<u>Antígeno p24</u>			
Positivo	17	4 (23.5%)	0.06*
Negativo	134	11 (8.2%)	

* Test exacto de Fisher

- (1) El análisis se ha realizado comparando las pacientes asintomáticas (estadio A) frente a las sintomáticas (estadios B y C juntos) comprobando antes que entre estos dos últimos no había diferencias estadísticamente significativas ($p=1$, test exacto de Fisher).
- (2) El análisis global es significativo a expensas de las gestantes diagnosticadas en el momento del parto. Entre las pacientes diagnosticadas antes o durante el embarazo no hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0.78$, test exacto de Fisher)
- (3) Este es el resultado del análisis de la carga viral en el conjunto de las gestantes seropositivas. También hemos evaluado la carga viral en las gestantes que no recibieron tratamiento durante el embarazo y no transmitieron el virus a sus hijos (mediana 3378) y las que no recibieron tratamiento y sí lo hicieron (mediana 3475) sin encontrar diferencias entre ambos valores ($p= 0.32$, test de Mann-Whitney).

5.7.2.2 FACTORES OBSTÉTRICOS

Los factores obstétricos analizados son el número de visitas realizadas en el control del embarazo, el tratamiento antirretroviral recibido durante el embarazo, la duración de la rotura de la bolsa amniótica, la duración del periodo de dilatación del parto, la duración del expulsivo, la realización de monitorización interna de la frecuencia cardíaca fetal mediante un electrodo situado en la calota, la toma de una muestra de sangre fetal en la calota para la determinación del pH fetal intraparto, la presencia de meconio intraparto, la presencia de fiebre intraparto, el modo del parto y el tratamiento durante el parto con AZT intravenoso (**Tabla 87**).

TABLA 87. FACTORES OBSTÉTRICOS Y TRANSMISIÓN VERTICAL

	Nº	Transmisión N (%)	P
<i>Control gestacional (número de visitas)</i>			
0	41	11 (26.8%)	$\chi^2 = 8.65$ 0.03 (1)
1-3	56	12 (21.4%)	
4-7	122	23 (18.8%)	
> 7	102	9 (8.8%)	
<i>Tratamiento antirretroviral durante el embarazo</i>			
No	254	55 (21.6%)	$\chi^2 = 15.279$ < 0.001 (2)
Monoterapia AZT	46	1 (2.1%)	
Combinado	29	0	
<i>Duración de la rotura de la bolsa amniótica</i>			
0-4 horas	201	27 (13.4%)	$\chi^2 = 4.6554$ 0.09 (3)
4-12 horas	67	13 (19.4%)	
> 12 horas	42	11 (26.9%)	
<i>Duración del periodo de dilatación</i>			
0-6 horas	159	24 (15.09%)	$\chi^2 = 2.066$ 0.35 (4)
6-12 horas	125	21 (16.8%)	
> 12 horas	22	6 (27.2%)	
<i>Duración del periodo expulsivo</i>			
< 30 minutos	284	46 (16.1%)	0.38*
> 30 minutos	22	5 (22.7%)	
<i>Monitorización interna</i>			
No	265	33 (12.4%)	$\chi^2 = 20.4535$ < 0.001
Sí	54	21 (38.8%)	

<u>Microtoma fetal</u>			
No	308	50 (16.2%)	0.04*
Sí	9	4 (44.4%)	
<u>Características del líquido amniótico</u>			
Claro	256	37 (14.4%)	$\chi^2 = 3.8181$ 0.050
Teñido	48	13 (27.08%)	
<u>Fiebre intraparto</u>			
No	291	45 (15.4%)	< 0.001*
Sí	13	4 (30.7%)	
<u>Modo del parto</u>			
Vaginal	262	45 (17.1%)	
Cesárea urgente	29	10 (34.4%)	
Cesárea programada	31	0	
Vaginal/cesárea urg			0.04*
Vaginal/cesárea prog			0.006*
Cesárea urg/cesárea prog			< 0.001*
<u>Tratamiento durante el parto con AZT IV</u>			
No	248	54 (21.7%)	$\chi^2 = 14.304$ < 0.001
Sí	79	2 (2.5%)	

* Test exacto de Fisher

- (1) Al analizar la transmisión en las pacientes que no acudieron a ningún control en el embarazo con las que lo hicieron hasta en tres ocasiones se observa que no existen diferencias ($\chi^2 = 0.1414$, $p= 0.70$), lo que también ocurre entre las pacientes que acudieron entre 4 y 7 ocasiones o más de 7 ($\chi^2 = 3.780$, $p= 0.058$), si bien en este caso el valor de p se acerca a la significación.
- (2) El análisis se ha realizado comparando las pacientes no tratadas con las tratadas, independientemente del tipo de tratamiento.
- (3) Tampoco es significativa la diferencia entre las pacientes con menos de 4 horas de duración de la rotura de bolsa y más de 12 horas ($\chi^2 = 3.373$, $p= 0.06$). En el subgrupo de mujeres no tratadas durante el embarazo tampoco son significativas las diferencias (ver Apartado 6.4.2.2.3 de la Discusión).
- (4) Tampoco es significativa la diferencia entre las pacientes cuyo parto duró menos de 6 horas de aquellas en las que duró más de 12 ($p=0.21$, test exacto de Fisher).

5.7.2.3 FACTORES PERINATALES

Los factores perinatales analizados son la edad gestacional en el momento del parto, el peso fetal, la puntuación del test de Apgar en el primer y quinto minuto, el valor de pH en arteria umbilical, el tipo de reanimación neonatal, y la presencia de infección congénita por citomegalovirus, diagnosticada mediante cultivo en orina (**Tabla 88**).

TABLA 88. FACTORES PERINATALES Y TRANSMISIÓN VERTICAL

	Nº	Transmisión N (%)	P
<u>Edad gestacional</u>			
< 37 semanas	61	11 (18.03%)	$\chi^2 = 0.00046$
≥ 37 semanas	261	44 (16.8%)	0.98
<u>Peso (gramos)</u>			
< 2500	90	16 (17.7%)	$\chi^2 = 0.0053$
≥ 2500	234	39 (16.6%)	0.94
<u>Puntuación del test de Apgar en el primer minuto</u>			
< 7	2	0	0.11*
≥ 7	50	11 (22%)	
<u>Puntuación del test de Apgar a los cinco minutos</u>			
< 7	1	0	0.33*
≥ 7	8	2 (25%)	
<u>pH en arteria umbilical</u>			
< 7.20	59	13 (22%)	$\chi^2 = 1.414$
≥ 7.20	220	32 (14.5%)	0.23
<u>Tipo de reanimación</u>			
I-III	295	49 (16.6%)	0.62*
IV	8	2 (25%)	
<u>Infección congénita por CMV</u>			
Sí	16	6 (37.5%)	0.004*
No	157	14 (8.9%)	(1)

* Test exacto de Fisher

(1) Hemos evaluado la transmisión congénita del CMV en relación al tratamiento anti-retroviral recibido durante el embarazo. Así, dos de los niños con infección congénita sus madres habían recibido AZT (2/54) en comparación con 14/106 cuyas madres no fueron tratadas ($\chi^2= 2.2127$, $p= 0.14$), pero estos dos niños no se infectaron por el VIH. Todos los casos de transmisión conjunta del VIH y CMV se produjeron en madres no tratadas (6/14), pero al compararlos con la transmisión conjunta en las madres tratadas (0/2), el pequeño número de casos hace imposible ver una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.5$, test exacto de Fisher). También hemos evaluado la carga viral del VIH en el momento del parto en las madres que transmitieron el CMV (mediana 8413) y las que no lo hicieron (mediana 3558) y, nuevamente, tampoco encontramos diferencias significativas ($p= 0.16$, test de Mann-Whitney).

5.7.2.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

Describimos a continuación el análisis multivariante realizado mediante regresión logística múltiple para las variables relacionadas con la transmisión en la gestante seropositiva. Las variables que han entrado en el modelo son todas aquellas que han resultado significativas en el análisis estadístico previo más aquellas que se acercaban a la significación – $p < 0.1$ - (modo de adquisición, antigenemia p24, tiempo de rotura de bolsa y características del líquido amniótico). Junto a las anteriores las variables incluidas son: edad materna, paridad, estadio clínico de la infección por el VIH – sintomático/asintomático-, momento del diagnóstico de la infección –antes o durante la gestación/diagnóstico intraparto-, control gestacional –mal control, de 0 a 3 visitas/control superior a 3 visitas, tratamiento con antirretrovirales durante el embarazo – sí/no-, monitorización interna, microtoma fetal, fiebre intraparto, modo del parto vaginal o cesárea urgente/cesárea programada-, tratamiento intraparto con AZT, presencia de infección congénita por CMV –sí/no-. La **Tabla 89** muestra los resultados del análisis no ajustado: valor asociado de P y OR con su intervalo de confianza.

TABLA 89. VARIABLES INCLUIDAS EN EL MODELO DE TRANSMISIÓN VERTICAL. RESULTADOS NO AJUSTADOS		
Variable	p	OR (IC95%)
Edad materna	0.032	0.92 (0.86-0.99)
Paridad	0.046	0.64 (0.42-0.99)
Modo adquisición	0.06	1.82 (0.96-3.46)
Estadio clínico de la infección por el VIH	0.03	0.20 (0.04-0.85)
Momento del diagnóstico	<0.001	8.77 (4.57-16.83)
Antigenemia p24	0.058	3.44 (0.95-12.36)
Control gestacional	0.041	1.86 (1.02-3.39)
Tratamiento antirretroviral durante el embarazo	0.003	19.89 (2.70-146.56)
Tiempo de rotura de bolsa	0.066	1.76 (0.96-3.94)
Monitorización interna	<0.001	4.61 (2.38-8.92)
Microtoma fetal	0.039	4.12 (1.07-15.91)
Características líquido amniótico	0.033	2.19 (1.06-4.54)
Fiebre intraparto	0.15	2.42 (0.71- 8.22)
Modo del parto	0.058	6.99 (0.93-52.38)
Tratamiento intraparto con AZT	0.0012	10.71 (2.54- 45.04)
Infección congénita por CMV	0.002	6.12 (1.93-19.38)

Como modelo final (**Tabla 90**) se ha escogido el integrado por las variables momento del diagnóstico, tratamiento durante el embarazo, infección congénita por CMV y modo del parto, que era el que ofrecía la mejor p global, con un contraste mediante el cociente del logaritmo de la razón de verosimilitud significativo respecto de los otros modelos ($p < 0.02$), excepto del que no incluía el modo de parto ($p = 0.90$), pero se incluyó esta variable por su valor cercano a la significación en el análisis univariante y para contrastar su papel frente al tratamiento antirretroviral. A este respecto, las cesáreas programadas se reparten casi por igual entre mujeres no tratadas con antirretrovirales (14/31, 45.1%) y sí tratadas (17/31, 54.8%). En cuanto a las variables analizadas, la edad y la paridad perdían su significación al ajustarlas según el momento del diagnóstico y el tratamiento antirretroviral durante el embarazo, lo que también ocurría con la monitorización interna y la realización de microtoma fetal. También desaparecía la significación del estadio clínico (en el análisis univariante menor transmisión en los estadios sintomáticos) al tener en cuenta el tratamiento. Las características del líquido amniótico (presencia de meconio) resultaban casi significativas en el modelo ajustado, pero empeoraba de forma marcada la significación global, posiblemente por la disminución del número de casos, lo que también ocurría con la fiebre intraparto. Al incluir a la vez

el tratamiento durante el embarazo e intraparto se producía una disminución de la significación posiblemente por la marcada correlación entre ambas variables (la mayor parte de las mujeres tratadas durante el parto son las que habían recibido tratamiento durante el embarazo), por lo que el tratamiento intraparto se excluyó del modelo. La significación del control gestacional desapareció al ajustar la variable para el momento del diagnóstico. El tiempo de bolsa rota no fue significativo ni en el análisis univariante ni en ninguno de los modelos. La infección congénita por CMV resultó significativo en todos los modelos ensayados, así como el momento del diagnóstico y el tratamiento antirretroviral, con la excepción mencionada al incluir a la vez el tratamiento intraparto. En la Tabla se presenta el valor del coeficiente de regresión, el valor de la t, el valor asociado de p y OR, con su intervalo de confianza, de las variables del modelo.

TABLA 90. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE PARA EL PARTO PRETÉRMINO EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA				
Tamaño: 273 p del modelo: 0.00006				
Variable	Coef. regresión	t	p	OR (IC 95%)
Diagnóstico intraparto	1.904	2.812	0.004	6.71 (1.78-25.26)
No tratamiento antirretroviral durante el embarazo	1.966	2.259	0.048	7.14 (1.36-57.12)
Infección congénita por CMV	1.545	2.423	0.015	4.69 (1.34-16.40)
Modo del parto	0.13	0.121	0.90	1.14 (0.13-9.87)

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En este apartado procedemos a la discusión de los resultados por nosotros obtenidos comparándolos con los distintos trabajos publicados en la literatura. Para ello, procedemos a dividir esta sección en cuatro partes: en la primera, hablaremos de la prevalencia de la infección por el VIH en la gestante, de las características maternas y del curso del embarazo, parto y puerperio. A continuación presentaremos los aspectos relacionados con la infección por el VIH, incluyendo las variables inmunológicas y virológicas en la gestante. Proseguiremos con el pronóstico perinatal en la gestante seropositiva donde incluimos el parto pretérmino y, por último, trataremos la transmisión vertical haciendo énfasis en los factores que han sido relacionados con ella; especialmente, los que se derivan de nuestro estudio.

6.1 DISCUSIÓN. PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS MATERNAS, CURSO DEL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO

6.1.1 PREVALENCIA

Varios estudios hablan de un progresivo aumento de la infección por el VIH y de los casos de SIDA en el mundo occidental a lo largo de los años que cubre el estudio y, particularmente, entre la población femenina. Así, se observa que en España las mujeres suponían un 11.1% del total de casos en 1987, pasando a representar el 18.5% en 1993, ($p < 0.001$)¹¹⁸, y el 23% de los casos de SIDA en 2000⁷⁹, siendo en la actualidad la relación hombres-mujeres infectados de 3:1⁷⁵. En un estudio acerca de la prevalencia de la infección por el VIH en las mujeres embarazadas realizado sobre los datos de veinte países europeos¹¹⁹ publicado en 1998 y que abarca el periodo de 1990 a 1996, se observa que las mayores prevalencias (10-30/10.000) se sitúan en las grandes áreas urbanas: Amsterdam, Barcelona, Londres, etc., encontrando las menores (0.5/10.000) en los países de Europa central y oriental. Esta prevalencia es, en todo caso, inferior a la de la

población de gestantes de Estados Unidos (hasta 58/10.000, siendo la media 15/10.000)¹²⁰ y, lógicamente, inferior a la de los países africanos, donde puede llegar hasta el 30%^{64, 65}. En distintos trabajos sobre la seroprevalencia de la infección por el VIH en nuestro país se observan cifras variables, entre 0.5 y 3 por cada 1.000¹²¹, según las distintas comunidades autónomas, lo que refleja las variaciones en la distribución de los casos de SIDA e infección por el VIH según el territorio⁷⁸. Otra publicación¹²² observa una seroprevalencia de anticuerpos frente al VIH en recién nacidos del 1.31 por 1.000, globalmente, en un periodo de cinco años, habiendo aumentado del 1 por 1.000 en 1996 al 1.42 en 2001; aunque los autores señalan que los resultados no son generalizables por la presencia predominante de comunidades autónomas de baja afectación. Según los datos de la Comunidad de Madrid, la prevalencia global de anticuerpos en recién nacidos es de 2.3 por cada 1.000, siendo el 80.8% de los casos hijos de madres entre 25 y 39 años⁸². En nuestro estudio obtenemos, por tanto, una alta prevalencia respecto al total de partos (35/10.000 IC95% 24-49/10.000, **Tabla 4**), en relación a los estudios realizados en España y en la propia Comunidad de Madrid, como corresponde a un hospital situado en una gran área urbana. Hemos estudiado la evolución de la prevalencia, observando como aumenta de forma significativa en el contraste global y, sobre todo, en el periodo 1991-1995 respecto al primero, disminuyendo ligeramente en el periodo 1996-1999 (**Tabla 5**). Pensamos que estas variaciones puedan ser debidas a una doble causa: por un lado, el marcado y paulatino incremento en los casos de infección por el VIH y SIDA que se produjo en nuestro país a partir de mediados de los años 80 y que alcanzó su punto culminante a mediados de los 90^{73, 74} como hemos comentado en la Revisión Bibliográfica. Por otro lado, el aumento observado en la prevalencia puede deberse al aumento del diagnóstico de la infección por el VIH en la embarazada¹²³, debido a la generalización de los tests de screening para el VIH durante el embarazo. A este respecto observamos cómo en nuestro estudio existe una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de infecciones por el VIH en la gestante diagnosticadas intraparto o postparto en el primer periodo (1986-1990) respecto a los otros dos (34.8% vs 11.8% y 6.4%, $p < 0.001$, OR 4.85 IC95% 2.69-8.72, **Tabla 24**) por lo que es posible que no se hayan diagnosticado una serie de casos de infección, tanto en el periodo intraparto (mujeres a las que no se les realizó la prueba), como en el periodo postparto (mujeres que no transmitieron el virus a sus hijos), lo que habría supuesto obtener una cifra artificialmente baja de prevalencia en dicho periodo.

6.1.2 CARACTERÍSTICAS MATERNAS

6.1.1.1 EDAD MATERNA

Hemos estudiado la **edad materna** en el grupo de gestantes seropositivas y en el grupo control, observando diferencias estadísticamente significativas entre ambos (**Tabla 6**) relacionadas con la mayor proporción de gestantes entre 20 y 35 años y la disminución de las gestantes con edad superior a 35 años en el grupo estudio. Esta menor edad media puede estar relacionada con las propias características de las gestantes infectadas por el VIH, pues varios estudios relacionan la maternidad a una edad más temprana con un nivel socioeconómico más bajo ^{124, 125} y con el consumo de sustancias ilícitas ¹²⁶ y en otro trabajo se señala como la adolescencia es, en sí, un factor de riesgo para la transmisión del VIH ¹²⁷. Sin embargo, otros estudios ¹²⁸ no han observado diferencias en la tasa de embarazos entre adolescentes infectadas y no infectadas por el VIH (20.6 y 28.4 por 100 personas/año, respectivamente, $p=0.16$). Entre las adolescentes infectadas, los principales predictores de embarazo eran una edad más mayor y la no utilización de anticonceptivos orales.

Observamos, sin embargo, como la edad media aumenta progresivamente a lo largo de los años del estudio (**Tabla 7, Figura 5**). A este respecto, se ha documentado que el número de casos de SIDA en mujeres de 30 o más años aumentó del 22.8% antes de 1988 al 51.8% en 1993 ($p < 0.001$) ¹¹⁸, fenómeno también observado en los hombres, lo que podría explicar el aumento de la edad media materna en los distintos periodos. Así, se ha visto que, en España, ha aumentado la edad media en el momento del diagnóstico de SIDA, hasta superar los 37 años en el 2000 ^{79, 81}; en la Comunidad de Madrid, la edad media al diagnóstico era de 29 años en 1988 y de 37 en 2001 ⁸²; además, en los últimos años también ha aumentado la transmisión heterosexual ^{76, 79} fenómeno también observado en nuestro estudio (**Tabla 17**) y, en las mujeres heterosexuales, el diagnóstico es a edades más tardías que en las consumidoras de drogas (edad media igual a 27 años en 1990 en UDVP y de 33 años en el grupo de transmisión heterosexual en el mismo año) ⁷⁹. Además, el aumento de la transmisión sexual hace que aumente la edad media pues estas mujeres tienen hijos a edades superiores que las UDVP ^{129, 130}. Otras posibles explicaciones son el deterioro más rápido del estado general que se producía en los primeros años de la epidemia ante la carencia de tratamientos eficaces, lo

que impedía o dificultaba el embarazo, sobre todo en mujeres de más edad; la posibilidad actual de que mujeres de más edad conserven una buena función inmune a pesar de llevar más tiempo infectadas y decidan quedarse embarazadas y la disminución de la transmisión perinatal, que se ha visto como puede hacer que las mujeres decidan continuar su embarazo ^{129, 131}. Según algunos autores, hoy día puede haber una tendencia creciente en las mujeres seropositivas a quedarse embarazadas ¹²⁹. En las decisiones reproductivas de las mujeres seropositivas intervienen varios factores: personales, conocimiento de su estatus infeccioso, nivel socioeconómico, acceso a los cuidados médicos, y la información y actitud que reciban por parte del personal sanitario. ¹³²

6.1.2.2 PARIDAD

En el análisis de la **paridad**, en nuestro trabajo no encontramos diferencias entre las gestantes seropositivas y seronegativas, algo que sí observan otros autores ¹³³ que documentan un menor número de embarazos en las gestantes seropositivas (n=90) que en las seronegativas (n=180), disminución más marcada cuando se tiene en cuenta la utilización de drogas (18 vs 32.1 embarazos por 100 mujeres-año, $p < 0.01$) sin encontrar diferencias en el número de abortos espontáneos o provocados. Concluyen que, efectivamente, que la infección por el VIH se asocia con una disminución del número de embarazos, pero que hay que tener en cuenta el factor de confusión del consumo de drogas. Nosotros hemos analizado la evolución de la paridad en el grupo de gestantes seropositivas (**Tabla 9**) encontrando diferencias significativas entre los distintos periodos, en probable relación, como se ha dicho, con el aumento de la disposición de las gestantes seropositivas a quedarse embarazadas ¹²⁹.

6.1.2.3 ABORTOS ESPONTÁNEOS

Hay trabajos que encuentran una mayor tasa de **abortos espontáneos** ^{134, 135} en las mujeres seropositivas, hecho que en nuestro estudio no observamos (8.3% vs 9%, $p = 0.75$). En un estudio retrospectivo ¹³⁶ sobre 217 mujeres infectadas por el VIH, 132 no infectadas y 131 cuyo estatus serológico no estaba definido, se observaron mayores tasas de aborto en mujeres seropositivas, definiéndose una OR de 1.67 para el aborto es-

pontáneo en ellas en relación a los otros grupos. Otros investigadores observan una disminución de los recién nacidos vivos en las mujeres seropositivas, pero a expensas de un aumento de los abortos provocados: en un estudio observacional sobre 580 embarazos antes del diagnóstico de la infección por el VIH y 202 después de dicho diagnóstico¹³⁷, se observa una disminución del 44% en los recién nacidos vivos en mujeres de 20 a 34 años, de 10.2 por 100 mujeres-año antes del diagnóstico a 5.7 por 100 mujeres-año después del diagnóstico, observando los autores que esta disminución se debe al aumento del aborto inducido, del 3.5% al 6.3%, aumento consistente en todas las edades maternas y todos los grupos étnicos.

En otro trabajo de casos y controles (n= 195 en ambos grupos)¹³⁸ sobre la influencia de distintas enfermedades de transmisión sexual sobre el aborto espontáneo, se observó una asociación independiente del VIH con el aborto (14.4% vs 6.2%, OR 2.3 IC95% 1.1- 4.8), así como con la sífilis y la colonización vaginal por el estreptococo del grupo B; no encontrándose asociación con la infección por gonococo y micoplasma. Esta misma relación con el aborto espontáneo se ha visto en otros estudios sobre el pronóstico perinatal en general^{139, 140}, artículos que se comentan en dicha sección de la discusión; pero ambos estudios señalan la importancia de otros factores como la adicción a drogas, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual o de ausencia de cuidados prenatales sobre tal pronóstico adverso.

En contraste con lo mencionado, otros estudios no reflejan tal aumento de los abortos espontáneos en las mujeres seropositivas. En un trabajo¹⁴¹ realizado sobre pacientes ingresadas con el diagnóstico de aborto incompleto del primer trimestre (n= 145) se observó una prevalencia de seropositividad del 0.69%, no significativamente distinta de la observada en la población materna general atendida en la institución donde fue realizado (0.56%, p= 0.36).

6.1.2.4 NIVEL SOCIOECONÓMICO Y HÁBITOS

Respecto al **nivel socioeconómico** y a los **hábitos tóxicos** durante el embarazo encontramos una alta frecuencia de nivel socioeconómico bajo en el grupo estudio (**Tabla 11**) que, además, se mantiene a lo largo de los distintos periodos. En los hábitos tóxicos, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el consumo de taba-

co (64.1% vs 24.3%, $p < 0.001$) y de drogas (40% vs 0.43%, $p < 0.001$, **Tabla 13**) como es lógico esperar al ser el consumo de drogas un factor de riesgo para la infección por el VIH. Observamos como este consumo varía a lo largo de los periodos estudiados, aumentando el de tabaco y disminuyendo el de drogas (**Tabla 14**), algo que se puede correlacionar con el aumento de la transmisión sexual en los últimos años (**Tabla 17**). Asimismo, vemos que el tabaquismo es similar en ambos estratos socioeconómicos, mientras que la drogadicción es claramente superior en el grupo de nivel socioeconómico bajo (48.3% vs 3.5%, $p < 0.001$, **Tabla 15**). Es clara la relación entre el consumo parenteral de drogas y la infección por el VIH y también existe relación entre el consumo de alcohol y drogas en el embarazo y el consumo de tabaco ^{142, 143}, incluso en un estudio se observó que todas las mujeres consumidoras de alcohol o drogas fumaban ¹⁴⁴; así como es mayor dicho consumo en los niveles socioeconómicos más bajos ^{142, 143, 145}. Por otro lado, el abuso de sustancias en el embarazo también se asocia con la ausencia de cuidados prenatales ¹⁴⁶.

En lo que respecta al alcohol, un estudio de 33 casos de fetopatía alcohólica entre 1985 y 1996, relaciona el consumo de alcohol durante el embarazo con el de otras drogas (24%), estando este consumo relacionado, además, con la infección por el VIH en un 18% ¹⁴⁷. En nuestro estudio no encontramos un mayor consumo de alcohol en el embarazo en las gestantes seropositivas (0.6% vs 0.16%) pero, en cualquier caso, aunque las diferencias no sean estadísticamente significativas, el porcentaje de consumo comunicado en las mujeres seropositivas es superior al triple (existiendo, además, la posibilidad de que no comunicaran la ingesta) y es el pequeño número de casos el que hace poner en duda la aceptación de la hipótesis nula, máxime conociendo las relaciones que han encontrado otros autores entre el consumo de drogas y el de alcohol. Otro estudio observa que el consumo de alcohol es significativamente superior (OR 1.53 IC95% 1.2-1.9) en las personas que consumen drogas ilícitas ¹⁴⁸.

6.1.3 CURSO DEL EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO

6.1.3.1 CONTROL DEL EMBARAZO

Hemos estudiado cómo ha sido el **control** del embarazo, observando una ausencia de cuidados prenatales en el grupo estudio que es significativamente inferior a la del grupo control (14% vs 2.6%, $p < 0.001$ OR 6.15 IC95% 2.48- 15.02, **Tabla 32**), en relación con el nivel socioeconómico y el consumo de drogas, como se ha comentado ¹⁴⁶. Si bien no se observan diferencias en el porcentaje de embarazos no controlados en los tres periodos estudiados (16.3%, 12.6% y 12.9%, respectivamente, **Tabla 33**), sí vemos una mejora de los cuidados prenatales al aumentar significativamente el número de visitas a lo largo de los años del estudio (**Tabla 34**). Se ha observado que el consumo de drogas y, también, la seropositividad al VIH se asocian con la ausencia de cuidados prenatales ¹⁴⁹ y, en los Estados Unidos, el 15% de las mujeres seropositivas no recibieron cuidados prenatales, en comparación con el 2% de las mujeres de la población general ¹⁵⁰.

6.1.3.2 PATOLOGÍA GINECOLÓGICA: DISPLASIA CERVICAL E INFECCIONES VAGINALES

También hemos realizado un estudio descriptivo (**Tablas 40-46**) de las **infecciones vaginales** y de las **alteraciones citológicas** (displasia cervical y signos de infección por el VPH) en el grupo de gestantes seropositivas. La displasia cervical (moderada o grave), el carcinoma in situ y el carcinoma invasivo de cérvix figuran en la clasificación de los CDC de la enfermedad sintomática por el VIH ⁹¹ y también en nuestra población han servido para catalogar a las gestantes en estas categorías (**Tabla 19**). Distintas publicaciones hacen referencia a esta problemática ^{151, 152}; por ejemplo, en un estudio realizado en España sobre la incidencia de carcinoma cervical invasivo se observó un importante impacto de la infección por el VIH en su incidencia en el grupo de mujeres de 20 a 49 años, calculándose una proporción atribuible de riesgo del 12.2% (IC95% 7.9-16.5), defendiendo los autores una vigilancia intensiva de las alteraciones cervicales en las mujeres seropositivas ¹⁵³. A este respecto se ha recomendado la realización de una

citología una o dos veces al año en las mujeres seropositivas por el aumento de riesgo de displasia y para la detección de otras ETS ¹²⁹. Otros autores también recomiendan el screening regular periódico, por la tasa de resultados falsamente negativos de la citología cérvicovaginal (10-25%), aunque la sensibilidad y especificidad de la prueba no son menores en mujeres seropositivas que en las seronegativas ¹⁵⁴. En otro trabajo, se ha visto una fuerte asociación de la infección por el VIH con la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) (OR 7.5 IC95% 2.5-22.1), pues 20 de 88 mujeres seropositivas presentaban CIN y, en el grupo estudiado, todos los casos de CIN grado II y III eran en mujeres seropositivas ¹⁵⁵ y otros autores observan, también, cómo la seropositividad al VIH es un factor de riesgo independiente para la displasia ¹⁵⁶. Nosotros hemos procedido al análisis comparativo de estos procesos dentro del grupo de gestantes infectadas, en relación sobre todo al modo de adquisición de la infección por el VIH, pues disponíamos de escasos datos en el grupo control, lo que hubiera invalidado el análisis. En lo que respecta a la displasia cervical, la prevalencia global es del 10.7%, observándose, además, una prevalencia de infección por el VPH no asociada a displasia de un 6.3% adicional (**Tabla 40**). Si nos fijamos en la prevalencia de displasia según el modo de adquisición de la infección por el VIH no hallamos diferencias (11.1% en UDVP vs 10.8% en los casos de transmisión sexual, p= 0.87).

En un estudio ¹⁵⁷ sobre la prevalencia de displasia cervical en la población de gestantes en general se encontró una cifra del 4.8% en la toma citológica postparto, menor que la observada por nosotros. Otros estudios ¹⁵⁸ también relatan una mayor prevalencia de displasia en las gestantes seropositivas: en un trabajo con 103 gestantes seropositivas y 107 seronegativas, se observó una prevalencia de displasia de 24.3% vs 6.5%, OR 4.6 IC95% 1.18-12.3 y una mayor frecuencia de enfermedades de transmisión sexual (37.5% vs 24.7%) aunque sin significación estadística. Se vio que las mujeres con displasia tenían menores cifras de CD4+ que las que no sufrían displasia (623 y 784 cel/ μ l, respectivamente, p= 0.02). Otro estudio ¹⁵⁹ evalúa si existen diferencias en la prevalencia de displasia en las mujeres seropositivas gestantes (n= 452) y no gestantes (n= 126), observando que la frecuencia de displasia de bajo grado era similar en ambos grupos (17% vs 23.8%, p= 0.09); y encontrando baja prevalencia de la displasia de alto grado tanto en las mujeres seropositivas no embarazadas como embarazadas (9/452, 1.9%), cifra igual a la encontrada por nosotros. También observaron, como en el estudio previo, una disminución de los linfocitos CD4+ en el grupo con displasia (OR 3.8 IC95% 2.0- 7.3). Los autores propugnan una vigilancia estrecha de las alteraciones cer-

vicales en las mujeres infectadas por el VIH; a este respecto, la biopsia cervical dirigida por colposcopia es un método seguro y fiable para la evaluación de las mujeres embarazadas con una citología anormal ¹⁶⁰.

El **VPH** es un importante factor etiológico para el desarrollo de displasia cervical, pudiendo detectarse su presencia en el 80-90% de los casos ¹⁶¹; de hecho, en nuestra población todas las citologías con displasia asociaban signos de presencia del VPH. Aunque algunos estudios han propugnado una mayor prevalencia de la infección por el VPH durante el embarazo, este hecho no ha sido confirmado ^{162, 163}; otro artículo ¹⁶⁴ que observa el mismo riesgo global de infección por el VPH durante el embarazo que fuera de él, relata una menor prevalencia de los tipos oncogénicos del VPH (16 y 18) en las mujeres embarazadas. Una revisión del diagnóstico de la infección por el VPH en el embarazo ¹⁶⁵ mediante exploración clínica, citología, técnicas de PCR, etc., muestra que existen grandes discrepancias en la prevalencia, situándose entre el 5.4 y el 68.8%, dependiendo de la técnica diagnóstica empleada, la historia clínica de la gestante y el momento de la gestación en que se toma la muestra; siendo la población de más riesgo son las mujeres menores de 26 años. La prevalencia global de infección por el VPH diagnosticada mediante citología en nuestra población (incluyendo las pacientes con displasia y signos de infección por el VPH) es del 17%., y del 34.8% si el diagnóstico se llevó a cabo mediante cultivo (**Tablas 40 y 45**). Parece que la prevalencia de infección por el VPH en mujeres seropositivas no es distinta de la prevalencia en mujeres seronegativas (una vez apareadas según los resultados de la citología) pero que las primeras tienen una mayor persistencia del VPH en los controles sucesivos y una mayor predisposición a displasia (30% vs 10%) ¹⁶⁶, como ya hemos comentado anteriormente.

Hemos estudiado la presencia de **otras infecciones genitales** en la gestante seropositiva mediante la realización de exudados vaginales (examen en fresco y cultivos) y cultivos para la presencia de virus en vagina. La candidiasis vulvovaginal, la vaginosis bacteriana, la infección por Ureaplasma, condiloma y Chlamydia son las infecciones más comúnmente diagnosticadas en la embarazada ¹⁶⁷; otro estudio ¹⁶⁸ sobre 328 embarazadas encontró una prevalencia global de infección del 39.6% (siendo las infecciones principales la candidiasis 19.2%, vaginosis bacteriana 9.5%, Chlamydia 2.1% y tricomoniasis 2.1%), pero la **candidiasis** es más frecuente en las mujeres VIH ¹⁶⁹. En un estudio español ¹⁷⁰ sobre población gestante en general (549 casos) la prevalencia de candidiasis fue del 18% (IC95% 15- 21.6). La prevalencia en nuestro estudio ha sido del

48.7% globalmente, y del 45.9% si tomamos en cuenta, exclusivamente, los exudados realizados como parte del estudio, sin necesidad de existencia de sintomatología, a partir de 1995. Observamos, por tanto, una alta prevalencia de infección candidiásica en nuestra población, mayor que la observada por otros autores en la población general. La candidiasis es, aquí también, la infección vaginal más frecuentemente diagnosticada en la embarazada y figura, asimismo, en los criterios de clasificación de la enfermedad sintomática por el VIH de los CDC ⁹¹.

Un estudio ¹⁷¹ sobre la incidencia de **infección tricomoniasis** en mujeres seropositivas observa una tasa de reinfección del 36%, más frecuente cuando la paciente presentaba otras infecciones de transmisión sexual y en embarazadas. En población no seropositiva se ha observado una prevalencia del 2.1% ¹⁶⁸, mientras que en nuestro grupo de gestantes ha sido del 13%.; otro trabajo también observa una mayor incidencia de infección tricomoniasis en la gestante seropositiva (18.6%) respecto a los controles seronegativos (OR 2.0 IC95% 1.1-3.6) ¹⁷².

Respecto a la **vaginosis bacteriana** en el embarazo, un trabajo ¹⁷³ sobre 301 gestantes encontró una prevalencia del 7.5% (IC95% 4.6- 10.5), observándose que los factores asociados con ella eran la ausencia de utilización de métodos anticonceptivos, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual durante el embarazo, los síntomas de vaginitis y la seropositividad al VIH (13.6% vs 2.9%, p= 0.041). En nuestro trabajo la prevalencia global es del 8.9%. Nosotros hemos evaluado la presencia de infección vaginal según el modo de adquisición de la infección por el VIH, sin encontrar diferencias significativas (25.9% en UDVP vs 32.5% en transmisión sexual, p= 0.58). También, en un pequeño número de gestantes, se ha realizado un cultivo de virus en vagina, en el que destaca un 34.8% de infecciones por el VPH (**Tabla 45**), prevalencia mayor que la antes mencionada del 17%, basada en las alteraciones citológicas (displasia y signos indirectos de infección). Tampoco hemos visto diferencias significativas en estos resultados respecto al modo de adquisición de la enfermedad, pero es posible que se deba al tamaño de la muestra, muy pequeño en el caso de las mujeres infectadas por transmisión sexual (**Tabla 46**).

6.1.3.3 COMPLICACIONES DURANTE EL EMBARAZO

Analizando comparativamente el grupo estudio con el grupo control en lo que respecta a las **complicaciones durante el embarazo**, observamos una mayor frecuencia de amenaza de parto pretérmino y crecimiento intrauterino retardado (**Tabla 35**), que serán comentadas en la discusión del pronóstico perinatal al hablar del parto pretérmino y CIR. También encontramos una mayor frecuencia de infecciones urinarias y de alteraciones hematológicas (anemia y trombopenia) en el grupo de gestantes infectadas por el VIH.

En un estudio ¹⁷⁴ en mujeres seropositivas (871) y seronegativas (439) no gestantes no se encontró una mayor incidencia de **infecciones urinarias** en las primeras (3.0 vs 3.2%, $p= 0.97$), sí observándose una relación de dichas infecciones con el embarazo (OR 3.04; IC95% 2.04- 4.53) y un nivel educativo más bajo (OR 1.43; IC95% 1.01-2.00), entre otros factores. En las mujeres seropositivas se asociaba un mayor riesgo con una mayor carga viral (OR 1.30; IC95% 1.03-1.63). Otros estudios ¹³⁹ sí observan una mayor frecuencia de infecciones urinarias, aunque en gestantes seropositivas adictas. En nuestro trabajo la frecuencia de infección urinaria en el grupo de gestantes seropositivas es del 8% vs 5% en gestantes seronegativas ($p= 0.018$).

Hemos observado una mayor frecuencia de **alteraciones hematológicas** en el embarazo en las gestantes seropositivas (3.8% vs 0.9%) En un estudio africano ¹⁷⁵ para evaluar las causas de la anemia en gestantes seropositivas (28% de las pacientes presentaban anemia severa, $Hb < 8.5$ g/l) observaron que la deficiencia de hierro y las enfermedades infecciosas parecían ser las causas predominantes; otros factores eran la disminución del índice corporal, la coinfección por malaria o un recuento de CD4+ inferior a 200 cel/microlitro (OR 2.70, IC95% 1.42- 5.12) los autores concluyen que la mayor parte de las causas son prevenibles y recomiendan el aporte de suplementos en el embarazo y la vigilancia y tratamiento de los otros factores. En otro trabajo ¹⁷⁶, la prevalencia de anemia entre 662 mujeres gestantes seropositivas y 190 seronegativas era del 73.1% y 50.0%, respectivamente ($p<0.001$), observando también una disminución de la ferritina plasmática - 17.8 and 20.8 microg/l ($p<0.05$) - respectivamente. Estos dos trabajos observan una muy alta prevalencia de anemia severa en el embarazo, posiblemente por estar ambos realizados en Africa, pero en todo caso mayor en el grupo de gestantes se-

ropositivas. Se ha visto que, en ocasiones, la anemia asociada a la infección por el VIH en el embarazo puede ser refractaria al tratamiento ¹⁷⁷.

La trombopenia es utilizada para clasificar la enfermedad sintomática por el VIH ⁹¹ y, en nuestro trabajo, también ha servido para ello (**Tabla 19**); por ello, encontramos una mayor incidencia de esta patología en el grupo de gestantes seropositivas. Otros trabajos han observado esta asociación ¹⁷⁸; en un estudio ¹⁷⁹ que evaluaba la prevalencia de trombocitopenia en relación con el VIH en mujeres embarazadas (890 casos), se observaron 29 casos de trombocitopenia (3.2% IC95% 2.1%- 4.3%), estando la misma en relación con la infección por el VIH en 25 de estas mujeres. La zidovudina fue eficaz en el tratamiento de esta complicación en cinco de siete casos.

6.1.3.4 PATOLOGÍA INFECCIOSA EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA: HEPATITIS C

Otro aspecto evaluado en la gestante seropositiva ha sido la presencia de **patología infecciosa**. Destaca la prevalencia de la infección por el **virus de la hepatitis C** (50.1%, **Tabla 36**, donde también figuran otras infecciones). El uso de drogas por vía intravenosa es un factor clave en la transmisión del VHC ¹⁸⁰⁻¹⁸², aunque no sea por vía parenteral ¹⁸³. Un trabajo ¹⁸⁴ señala que hasta el 33% de los pacientes con VIH presentan coinfección por hepatitis C observándose que la coinfección por el VIH en la embarazada dobla las posibilidades de transmitir el VHC a la descendencia, transmitiéndose en un 25% de los casos ambos virus. En una revisión ¹⁸⁵ sobre la transmisión vertical del VHC se observa una mayor transmisión vertical del virus de la hepatitis en mujeres seropositivas, aunque la transmisión del VHC se restringe a las mujeres con alta viremia plasmática del VHC. Los autores piensan que el aumento de la transmisión vertical del VHC en mujeres seropositivas puede deberse a diferencias en los factores de riesgo para la transmisión vertical con las mujeres seronegativas. En relación con esto, otro estudio ¹⁸⁶ encuentra una clara relación entre el consumo de drogas durante el embarazo y la transmisión perinatal del VHC, (OR 1.51 IC95% 1.19-1.92; p = 0.0006) pero no con la coinfección materna por el VIH en el análisis ajustado. También se ha visto que los ni-

ños que resultan infectados por el VIH adquieren, además, la infección por el VHC en una mayor proporción que los que no se infectan por el VIH (17% vs 5.4%)¹⁸⁷. Por otro lado, otros han visto una mayor transmisión vertical del VIH en mujeres coinfectadas por el VHC (transmisión vertical del VIH del 26.1% en mujeres con hepatitis C vs 16.3% en mujeres seronegativas al VHC, $p=0.01$)¹⁸⁸. La infección por el VHC en nuestro trabajo es muy superior en el grupo de gestantes infectadas por el consumo de drogas (62.1% vs 18.9%, $p<0.001$, OR 7.01 IC95% 3.77- 13.02) pero no hemos evaluado la transmisión perinatal del VHC. Respecto a otras patologías infecciosas en la gestante seropositiva, como la tuberculosis, hablaremos de ella en el apartado de características de la infección por el VIH y clasificación de la enfermedad sintomática.

6.1.3.5 MODO DEL PARTO

Respecto al **modo del parto** (**Tabla 52**) no encontramos diferencias en la proporción de partos mediante cesárea entre el grupo estudio y control, observando como en el grupo estudio sí hay significativamente menos partos instrumentales, lo que se explica por la asociación observada de dicho tipo de parto con la transmisión vertical¹⁸⁹ y, por tanto, por el intento de evitar el mismo en las gestantes seropositivas. En las indicaciones de la cesárea encontramos una mayor frecuencia de cesáreas por sufrimiento fetal (29.5% vs 17.6%, $p=0.02$, **Tabla 53**) en el grupo estudio, que corresponde con la mayor frecuencia de meconio intraparto también observada en este grupo (15.6% vs 4.2%, $p<0.001$, **Tabla 54**) que comentaremos en el apartado de pronóstico perinatal. No observamos diferencias en la incidencia de fiebre intraparto.

6.1.3.6 COMPLICACIONES POSTPARTO

Varios trabajos comentan la frecuencia de **complicaciones postparto** en las gestantes seropositivas, sobre todo en los casos de parto mediante cesárea. En un estudio¹⁹⁰ de casos (45 gestantes seropositivas) y controles (90 seronegativas) en las que se realizó cesárea, se observa una mayor morbilidad en las primeras (86.7%), incluyendo una es-

tancia más prolongada en el hospital ($p < 0.005$) y más complicaciones graves ($p < 0.003$) y leves ($p < 0.001$) en comparación con el grupo control. Las mujeres con un recuento linfocitario de 500 o más CD4+ presentaban una menor tasa de complicaciones. En otro estudio¹⁹¹ de casos (33) y controles (68) apareados para edad, peso, paridad, características obstétricas e indicación de la cesárea también se observa una mayor frecuencia de complicaciones postquirúrgicas en las mujeres seropositivas, estando relacionadas éstas sobre todo con la severidad de la infección (estadio y duración de la misma). En un trabajo¹⁹² sobre 156 mujeres seropositivas en las que se realizó cesárea y un número igual de gestantes seronegativas apareadas para la indicación de la cesárea, fase del parto, estado del las membranas y uso de profilaxis antibiótica, se observó una mayor frecuencia de complicaciones en las primeras. El análisis multivariante mostró que, en las gestantes infectadas por el VIH, el único factor asociado con un aumento significativo en la tasa de complicaciones fue un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 200 por microlitro. Otro estudio realizado, de forma similar¹⁹³, con 62 mujeres seropositivas y 62 controles seronegativas apareadas encontró una mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias en las primeras (40.3% vs 17.7%, OR 3.1 IC95% 1.4- 7.2) sobre todo de complicaciones severas, y especialmente la fiebre de duración superior a 48 horas (25.8% vs 6.5%). También las mujeres seropositivas requirieron, con mayor frecuencia, transfusiones sanguíneas, que los autores relacionan con la mayor prevalencia de anemia en este grupo. La tasa de complicaciones fue independiente del tratamiento antirretroviral y de la carga viral; pero, nuevamente, se observa un menor porcentaje de CD4+ y menor relación CD4/CD8 en las pacientes con complicaciones ($p = 0.047$ y 0.027 , respectivamente). Los autores comentan que, a pesar del beneficio de la cesárea en la prevención de la transmisión vertical, los potenciales riesgos de la cesárea, más frecuentes en las gestantes seropositivas, han de ser tenidos en cuenta^{193, 194}. En este último artículo¹⁹⁴, se menciona cómo la cesárea urgente conlleva un mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas. Nosotros observamos una mayor frecuencia de complicaciones postparto en el grupo de gestantes seropositivas (fiebre 9.85% vs 1.9%, hemorragia puerperal y presencia de restos, 4.4% vs 0.9% y anemia 5.3% vs 1.1%, $p < 0.001$, **Tabla 55**). Si diferenciamos, en el grupo estudio, la incidencia de complicaciones en función del modo del parto, encontramos como son significativamente más frecuentes en las mujeres sometidas a cesárea (32.7% vs 16.8%, $p = 0.008$, OR 2.39 IC95% 1.28- 4.45, **Tabla 56**) pero no alcanzamos la significación en el análisis de las complicaciones tras cesárea urgente y programada (40% vs 25.8%, $p = 0.36$) aunque este hecho pueda deberse al

tamaño de la muestra (**Tabla 57**). Un trabajo que evalúa el modo del parto y las complicaciones en gestantes seropositivas también observa una mayor proporción de endometritis en las cesáreas urgentes respecto a las programadas o al parto vaginal (27%, 16% y 7%, respectivamente) y de infección de la herida (8%, 5% y 3%) aunque la frecuencia de infección, en este grupo, no es mayor con respecto al nivel de CD4+ maternos (18% si menos de 200 CD4+ vs 13% si recuento superior a 200, $p= 0.17$)¹⁹⁵

Un último estudio¹⁹⁶ que evalúa las complicaciones postparto en 401 mujeres seropositivas (201 cesáreas, de las cuales 109 fueron electivas y 92 urgentes), y 200 casos de parto vaginal, observó una o más complicaciones severas en el 12% de las cesáreas urgentes, en el 6.4% de las cesáreas electivas y en el 4% de los partos vaginales ($p = 0.04$). En un análisis multivariante el riesgo aumentaba en un 1.85 (1.00-3.39) tras cesárea electiva y en un 4.17 (2.32-7.49) tras cesárea urgente, en comparación con el parto vaginal ($p < 0.001$). Nuevamente, se remarca la mayor morbilidad asociada a la cesárea en las gestantes seropositivas, sobre todo cuando esta se realiza de forma urgente.

6.2 DISCUSION. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA, VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS

6.2.1 CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

6.2.1.1 MODO DE ADQUISICIÓN

Respecto al modo de adquisición, en el estudio antes comentado con motivo de la prevalencia de la infección por el VIH en la mujer ¹¹⁸, la vía principal de infección era la adicción a drogas (71.7%), seguida de la sexual (19.4%); y, además, entre las mujeres contagiadas por vía sexual con factor de riesgo conocido en la pareja, predominaban los hombres con historia de adicción a drogas (82%). En este estudio también se observa una disminución en el porcentaje de mujeres UDVP, del 86.5% en 1988 al 64% en 1993 ($p < 0.001$), paralelo al aumento global, ya comentado de los casos de SIDA por transmisión sexual ^{76, 80}. En otro trabajo europeo, donde globalmente se observa una menor prevalencia de la adicción a drogas que en nuestro país, también se registra un aumento de la transmisión sexual, del 59% (201/342) en el periodo 1985-87 al 69% (327/471) después de 1997, al tiempo que disminuye la transmisión ligada al consumo de drogas vía parenteral ¹³⁰. Las infecciones por el VIH, en la población europea en general, debidas a transmisión sexual han aumentado un 64% en el periodo 1997-2001, mientras que han disminuido un 15% entre los adictos a drogas ⁷³. La transmisión por el uso de drogas por vía parenteral ha tenido un papel muy importante en la diseminación del VIH en Europa, sobre todo en países del suroeste, situándose la tasa más alta en España (124 casos de infección por el VIH debida al consumo de drogas por millón en 1995 ¹⁹⁷), lo que explica la diferencia encontrada en la prevalencia de los distintos modos en los estudios comentados. En nuestro trabajo, la vía de infección predominante ha sido el con-

sumo de drogas (73.4%), seguida de la transmisión sexual (23.6%, **Tabla 16**), representando un papel marginal la transmisión por transfusión de hemoderivados y aquellos casos de mecanismo desconocido. También observamos un aumento significativo de la transmisión sexual en el último periodo, en el que representa el 35.8% de los casos frente al 16.9% y 22.3% en los dos periodos anteriores ($p= 0.011$, **Tabla 17**). En nuestro estudio la frecuencia de pareja usuaria de drogas en las mujeres infectadas por vía sexual (53%) es menor que en la publicación de Castilla y cols ¹¹⁸. En otra publicación realizada en España ¹⁹⁸ sobre el periodo 1986-93 el 61.9% de las mujeres eran UDVP y el 30.4% se infectaron por vía sexual, siendo este último modo más frecuente en las mujeres que en los hombres ($p< 0.001$).

6.2.1.2 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH Y ESTADIO CLÍNICO

6.2.1.2.1 Diagnóstico de la infección por el VIH

La mayor parte de las gestantes en nuestro estudio (67.8%, **Tabla 23**) conocían su estado infeccioso antes del embarazo; en otras publicaciones ¹⁹⁹ se señala que cerca del 60% de las mujeres inician el embarazo conociendo su infección por el VIH y casi la mitad de ellas están siendo tratadas con antirretrovirales en ese momento. En nuestra población, al dividir el estudio por periodos, se observa como el diagnóstico previo al embarazo es significativamente mayor en los dos últimos periodos (80.7% y 76.2%) que el primero (48.2%, **Tabla 24**) disminuyendo en los sucesivos años, consecuentemente, el diagnóstico intraparto o postparto; lo que es debido a la generalización del test de screening para la infección por el VIH en la gestante. La primera normativa sobre la detección de la infección por el VIH en nuestro país se produjo en 1987 ²⁰⁰, cuando se señaló la obligatoriedad de realizar el test en los productos sanguíneos destinados a la transfusión, así como en los donantes de semen, óvulos u órganos. Posteriormente, se recomendó la generalización del test de screening durante el embarazo, tanto en los Estados Unidos ²⁰¹ como en nuestro país ²⁰², entre otros, con lo que ha mejorado sustancialmente la detección de la infección de forma previa al embarazo, o durante el mismo. En 2001 se publicaba en los Estados Unidos un documento en el que se apreciaba como

el porcentaje de mujeres diagnosticadas previamente al parto había aumentado del 70 al 80% entre 1993 y 1996 ²⁰³.

Nosotros observamos cómo el porcentaje de mujeres diagnosticadas durante la gestación, o en el periodo intraparto o postparto es mayor en el grupo de mujeres infectadas por las relaciones sexuales (**Tabla 25**). Previamente, otros autores han publicado que el diagnóstico más tardío de la infección por el VIH se asocia tanto con la transmisión heterosexual (OR 4.16 IC95% 3.15-6.33) ²⁰⁴ como con el hecho de percibirse como carentes de riesgo para la infección por el VIH (contagio heterosexual en el diagnóstico tardío, 34.6%; ausencia de percepción de riesgo 53.6% en el diagnóstico tardío vs 39.3%) ²⁰⁵. Recientemente, se ha publicado un estudio realizado en España que relaciona el diagnóstico tardío de la infección por el VIH con la ausencia de consumo previo de drogas ²⁰⁶, lo que ya se había observado en el Registro Nacional de casos de SIDA ⁷⁹. Es un hecho, por tanto, que la transmisión heterosexual, también en la gestante, hace que la infección se diagnostique antes del embarazo en un menor porcentaje. En todo caso, la mayor parte de las infecciones, globalmente, que se diagnostican durante el embarazo se ponen de manifiesto en el primer trimestre (28/46, 60.8%, **Tabla 23**) lo que habla a favor de un buen seguimiento de las recomendaciones acerca del screening durante el embarazo. El problema surgiría en los casos no diagnosticados hasta el momento del parto o, incluso, el postparto (24% en conjunto en el grupo de transmisión sexual, **Tabla 25**) lo que impediría llevar a cabo las medidas de prevención de la transmisión vertical. Como veremos en el apartado de transmisión vertical, el momento de diagnóstico se asocia, significativamente, con la transmisión vertical en nuestra población.

6.2.1.2.2 Estadio clínico

En cuanto al **estadio clínico** durante el embarazo, la mayoría de las gestantes estudiadas por nosotros pertenecían al grupo A (asintomático) de la infección por el VIH (86.5%) y sólo el 3.5% se encuadraban en el grupo de SIDA (**Tabla 18**). En otros trabajos, la mayor parte de la población de mujeres también se encontraba en el grupo asintomático (59.7%) ¹⁹⁸. Observamos que los procesos que definen la inclusión en el estadio B, con mayor frecuencia, en nuestra población son la displasia cervical, seguida de la trombopenia/citopenia y de la candidiasis vulvovaginal de repetición (comentados

previamente en el apartado 6.1.3 Curso del embarazo, parto y puerperio). La enfermedad que define la presencia de SIDA con mayor frecuencia en nuestro grupo es la tuberculosis (TBC), tanto pulmonar como extrapulmonar, con un 66.6% en su conjunto. Se ha observado que, en las mujeres, la TBC diseminada, con un 29.1%, es la enfermedad que, con mayor frecuencia, define la presencia de SIDA¹⁹⁸, lo que también ocurre en el conjunto de infectados por el VIH en nuestro país, pues la TBC en su conjunto, en su forma pulmonar y extrapulmonar, define más del 30% de los casos de SIDA en España^{76, 78-80} aunque se ha producido una disminución, pues en 1994 la tuberculosis definía el 41% de los casos de SIDA, mientras que en 2001 suponía el 31%⁸⁰. En todo el continente europeo, también es la TBC la enfermedad que, con mayor frecuencia, cataloga la presencia de SIDA, aunque en un porcentaje menor que en nuestro país (25.3%)⁷³. La infección por el VIH es, hoy día, el principal factor de riesgo para padecer TBC, siendo el riesgo de enfermedad tuberculosa tras la exposición (infección nueva) de 5 a 10 veces superior en seropositivos que en la población general²⁰⁷. La TBC, en el contexto de la infección por el VIH, no se debe solamente a la inmunodepresión, sino también al mal cumplimiento y seguimiento de la infección por el VIH y al bajo nivel socioeconómico²⁰⁸, que es una característica importante en nuestra población (**Tabla 11**). Otros autores²⁰⁹ han estudiado más específicamente la infección tuberculosa durante el embarazo en gestantes seropositivas, encontrando que el 11% presentaban un test de Mantoux positivo, sin que fuera mayor la incidencia de anergia cutánea. En nuestro estudio la frecuencia de resultado positivo del test de Mantoux es del 43.9% si la paciente era UDVP y del 30.7% si la infección por VIH se había adquirido mediante transmisión sexual (40.7% globalmente, **Tabla 38**).

También, en relación con la infección por el VIH en la embarazada, algunos autores han evaluado si la historia natural de la misma se ve alterada por el embarazo²¹⁰, pero no se ha demostrado una mayor progresión a estadios superiores²¹¹⁻²¹³, al menos teniendo en cuenta el nivel de CD4+ tanto en el grupo de gestantes como en los controles escogidos²¹⁴. Nosotros observamos como, en el último periodo estudiado, se produjo un aumento de los estadios sintomáticos (21.7% vs 7.9% y 13.1%, $p=0.024$ OR 2.25 IC95% 1.15-4.37, **Tabla 21**) lo que podemos relacionar con el aumento de los años de evolución de la enfermedad de forma previa al embarazo en las gestantes del último periodo. Así, vemos que en un subgrupo de 30 gestantes seropositivas, en las que se conocía la fecha de diagnóstico de la infección por el VIH, el número de años de evolu-

ción de la infección hasta el momento del parto era superior en las gestantes del último periodo respecto a las de los dos primeros (5.9 años vs 4 años) aunque las diferencias no son significativas ($p= 0.14$), probablemente debido al pequeño número de casos (datos no mostrados). En cualquier caso, no hemos observado la progresión a un estadio superior durante el embarazo. En el estudio europeo ¹³⁰ antes mencionado, también se observa una mayor inmunosupresión a lo largo de los años del estudio (caracterizada en este caso por el recuento de CD4+). Más adelante, en el apartado de características inmunológicas y virológicas, trataremos la evolución de los marcadores inmunes a lo largo del embarazo. Tampoco hemos observado variaciones en el estadio clínico en el momento del parto según el modo de adquisición de la enfermedad ($p= 0.92$, **Tabla 22**).

6.2.1.3 EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LA EMBARAZADA

Después del estudio de Connor y cols. ²¹⁵ sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral en la prevención de la transmisión vertical, que comentaremos en dicho apartado, se produjo un cambio en la atención del embarazo en la gestante seropositiva que llevó a la administración de dicha terapia con ese objetivo. A la hora de evaluar el tratamiento antirretroviral en la embarazada, se ha observado ²¹⁶ un aumento del 41% al 70% de la administración de AZT intraparto en un periodo de cuatro años (1994-1998), así como de la terapia combinada, de menos del 2% en 1995 al 35% en 1998. Los autores observaron que las mujeres con menor probabilidad de recibir las tres partes del régimen de administración de AZT para la prevención de la transmisión vertical, en el análisis ajustado para el hospital en el que se produjo el parto y el año de nacimiento, eran las que tenían un recuento de CD4+ superior a 500 cel/ μ l (OR 0.4 IC95% 0.2-0.8), si el parto fue pretérmino (OR 1.69 IC95% 1.1-2.5) o consumieron heroína o cocaína (OR 2.3 IC95% 1.6-3.3) durante el embarazo. Nosotros hemos visto cómo, globalmente, el 46.2% de las mujeres infectadas por vía sexual recibieron tratamiento durante el embarazo, frente a un 19.2% de las UDVP ($\chi^2= 4.68$, $p= 0.03$, datos no mostrados) si bien, estas diferencias no son valorables pues, como hemos visto, el aumento de la transmisión sexual se produce en el último periodo, coincidiendo con la entrada en vigor del protocolo de prevención con AZT de la transmisión vertical.

En Europa, la utilización del régimen de AZT aumentó significativamente del 28% en 1995 al 89% en 1999, y la terapia combinada de menos del 1% en 1997 al 44%

en 1999 ¹³⁰. Otros autores observan que la prescripción de antirretrovirales en la embarazada ya aumentó en los primeros años posteriores al estudio de Connor, del 12% en 1993 al 51% en 1996 ²¹⁷ y, en una encuesta realizada en los Estados Unidos en 2000, el 86.2% de todos los médicos ofrecerían tratamiento antirretroviral a la embarazada ²¹⁸. Por ello, el porcentaje global de las mujeres que han recibido AZT prenatalmente ha aumentado del 27% al 83% en 1996 ^{201, 219}.

Más recientemente, otros autores ²²⁰ evalúan el aumento del tratamiento combinado durante el embarazo en los últimos años, del 74% en 1998 al 86% en 2000 ($p < 0.001$). En nuestro estudio, aunque predominan globalmente las mujeres no tratadas durante el embarazo (77.6%, **Tabla 29**) también observamos el aumento de las que recibieron tratamiento, desde el 14% en 1994 al 85% en 1999, recibiendo terapia combinada el 76% de las gestantes durante el embarazo en este último año (**Tabla 30**). En nuestro medio, hoy día, el 80% de las gestantes reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad durante el embarazo (TARGA) ^{221, 222}. El aumento del tratamiento combinado de gran actividad también se debe a la aplicación durante el embarazo de las recomendaciones de tratamiento en los adultos y al temor a la posible supresión viral incompleta, que aumentaría la posibilidad de aparición de cepas virales resistentes, que se produce con las pautas menos agresivas ¹⁹⁹. Se ha señalado que el tratamiento antirretroviral, con un conocido beneficio para la mujer, no ha de ser interrumpido durante el embarazo, a menos que produzca efectos adversos sobre la madre, feto o niño, y que estos efectos sobrepasen el beneficio para la madre ²²³.

6.2.2 VARIABLES INMUNOLÓGICAS Y VIROLÓGICAS EN LA GESTANTE SEROPOSITIVA

6.2.2.1 VARIABLES INMUNOLÓGICAS

En el embarazo normal ^{224, 225} se han observado cambios en los niveles de los linfocitos CD4+ y de otros parámetros inmunes (antígeno CD8 soluble, HLA-DR y antígeno de activación CD38 en las células CD8+ ²²⁶, neopterina y β 2-microglobulina), sobre todo en las fases finales del mismo, que apuntan a una activación inmune. Debido a la importancia que las variables inmunológicas tienen sobre la evolución y pronóstico de la infección por el VIH, distintos trabajos tratan sobre la evolución de estos parámetros durante la gestación en las mujeres infectadas; dichos cambios en los productos de la activación inmune se han visto también en las gestantes seropositivas, paralelos a los habidos en las seronegativas, con la excepción del menor nivel de CD4+ y el mayor nivel de CD8+ ²²⁵. En estudios iniciales de las poblaciones linfocitarias en gestantes seropositivas (n= 37) se observaba una caída en el número de CD4+ a lo largo de la gestación que no se recuperaba en el postparto, al tiempo que aumentaban los CD8+, lo que condujo a postular que el embarazo aceleraba la deplección de los CD4+ incrementando el riesgo de síndrome de inmunodeficiencia adquirida ²¹⁰. Un estudio ²²⁷ que evalúa los cambios en las poblaciones linfocitarias en la gestante seropositiva durante el embarazo (n= 226) observa un incremento de 2.76 células por semana en el número total de CD4+ (p= 0.04), sin que se alteren significativamente las otras variables (CD8+ totales, porcentaje de CD4+ y CD8+, relación CD4/CD8 y linfocitos totales). También observan como estas variables disminuyen significativamente en el primer año postparto, pero concluyen que esta disminución representa, más bien, un retorno al nivel basal debido a los cambios fisiológicos del embarazo y del puerperio inmediato. Otras publicaciones ²²⁸ comentan, asimismo, cómo varía el recuento de linfocitos en el embarazo mientras que el porcentaje de CD4+ y CD8+ permanece prácticamente sin cambios, postulando que debería utilizarse dicha variable en la monitorización de los linfocitos en las mujeres embarazadas para evitar el efecto del aumento del volumen de distribución sobre el número de células T; aunque en un artículo realizado en 37 mujeres sanas ²²⁹, no seropositivas en las primeras fases del embarazo, sí se aprecia una reducción tanto del número total de linfocitos (-6%, p<0.001) como de los linfocitos CD4+, en número total (-100 cel/mm³, p= 0.006) y porcentaje (-3%, p= 0.004). En otro trabajo, ²³⁰ que estudia los cambios en las poblaciones de CD4+ y CD8+ en gestantes seropositivas y seronegativas, se observó que en estas últimas aumentaba el porcentaje de CD4+ entre

el tercer trimestre y los primeros 12 meses postparto (1.98% $p= 0.04$), mientras que en las seropositivas se volvía a observar una disminución en el número de CD4+ en el mismo periodo (-1.57%, $p= 0.02$) y entre los dos primeros meses y los 24 meses postparto ($p= 0.004$), lo que los autores atribuyen a que el virus continúa progresando durante el embarazo. Tanto en las pacientes seropositivas como seronegativas se apreció un aumento en el porcentaje de CD8+ cerca del parto que luego declina al nivel basal en el postparto. En otro artículo se señala que el embarazo no tiene un efecto negativo sobre los marcadores de progresión de la infección por el VIH y que la caída progresiva observada en el número de CD4+ se debe, sobre todo, a los cambios en los otros componentes del recuento leucocitario, pues en el embarazo aumenta el número de granulocitos mientras que el de linfocitos disminuye ²³¹ no observándose cambios en el porcentaje de CD4+ y CD8+ ²³²; otros autores ²³³ tampoco encuentran relación entre la edad gestacional y las variables inmunológicas, observando que en los cambios habidos en las mismas no hay diferencia entre las gestantes seropositivas y seronegativas. En este trabajo se vuelve a observar el aumento de los linfocitos CD8+ en el postparto.

En un artículo del European Collaborative Study ²³⁴ realizado sobre 438 gestantes seropositivas que no recibieron tratamiento antirretroviral durante el embarazo, se observa como los linfocitos CD4+ disminuyen durante el primer trimestre del embarazo, alcanzando su nivel más bajo seis meses antes del parto. A continuación aumentan progresivamente hasta el parto y, a los tres meses tras el parto comienzan a descender hasta el nivel basal, siguiendo los linfocitos CD8+ un patrón similar. Como en los estudios previos, el porcentaje de CD4+ permaneció estable (sobre el 28%). Este mismo patrón sin variaciones se observó tanto en mujeres que transmitieron el virus a sus hijos como en adictas a drogas. Respecto a la inmunidad humoral, se comprobó que los niveles de IgA e IgM circulantes no experimentaban cambios, mientras que los de IgG disminuían gradualmente hasta el parto para luego aumentar en los seis primeros meses postparto; según los autores estos datos vuelven a sugerir la ausencia de deterioro inmune durante el embarazo. En un artículo ²³⁵ sobre 50 gestantes seropositivas, 31 de las cuales recibieron tratamiento antirretroviral y 31 controles (mujeres seropositivas no gestantes) no se observaron cambios significativos en los CD4+, CD8+ y linfocitos totales a lo largo de la gestación y en el puerperio en general, ni tampoco entre las pacientes sintomáticas, ni diferencias con el grupo control (excepto en un mayor recuento de CD4+ en el grupo de gestantes al inicio del estudio). Asimismo, la distribución de las subpoblaciones no se veía afectada por el modo de adquisición de la infección, el con-

sumo de drogas o tabaco, el tratamiento antirretroviral, la duración de la gestación o el estado infeccioso del niño. Otros estudios²³⁶ han relacionado los cambios en los linfocitos CD4+ durante el embarazo o menopausia con los cambios hormonales propios de estos eventos pero, aunque se han observado disminuciones en los recuentos respecto a las mujeres infectadas en edad fértil no gestantes (375 cel/ μ l vs 399 cel/ μ l, $p= 0.36$ y 333 cel/ μ l vs 399 cel/ μ l, $p= 0.09$) las diferencias tampoco son significativas. En nuestro análisis de las variables inmunológicas, realizado sobre la propia población de gestantes seropositivas al no disponer de dichas determinaciones en el grupo control ni de un grupo control de mujeres infectadas no gestantes, observamos como, de forma global, se produce un aumento de los linfocitos CD4+ al final del embarazo que casi alcanza la significación estadística ($p= 0.051$, **Tabla 58**). Hemos dividido a la población de gestantes en aquellas que no habían sido tratadas durante el embarazo con antirretrovirales y las que sí habían recibido tratamiento. En las primeras observamos una disminución en dicho recuento, si bien no es posible analizarlo estadísticamente al ser pequeño el número de la muestra. En las segundas sí encontramos diferencias significativas, aumentando el número de CD4+ al final del embarazo ($p= 0.014$, **Tabla 58**) diferencia que es debida a las gestantes que no habían sido tratadas previamente al embarazo con antirretrovirales (**Tabla 59**) pues en las que sí habían sido tratadas con anterioridad, el recuento de CD4+ permaneció estable. Las restantes variables inmunológicas analizadas (linfocitos CD8+, cociente CD4/CD8, linfocitos CD3+ y linfocitos totales) no se aprecian variaciones significativas a lo largo de la gestación aunque, como en los estudios comentados, apreciamos un aumento de los linfocitos CD8+ al final del embarazo. Es preciso comentar que, como en los estudios previos, no se observan diferencias en el porcentaje de linfocitos CD4+, bien por la mayor estabilidad de esta variable²³⁷, por el hecho de que hemos valorado a todas las gestantes tratadas en su conjunto por la imposibilidad de analizar subgrupos, o por la reducción del tamaño de la muestra que impediría valorar las diferencias. En nuestra población el porcentaje ha permanecido estable alrededor del 28% como en el artículo ya comentado²³⁴, con un leve incremento al final del embarazo.

Otra variable inmunológica la β 2-microglobulina, un marcador de activación linfocitaria y de progresión de la enfermedad²³⁸ ha sido evaluada en el embarazo, encontrándose un aumento de la misma²²⁵. En gestantes seropositivas y no seropositivas²³⁹

se ha visto un aumento de este marcador en las primeras respecto a las segundas (1.92 ± 1.21 vs 1.21 ± 0.53 mg/dl, $p= 0.005$), pero sin encontrar cambios en el valor de la misma a lo largo de la gestación o en el postparto, ni entre mujeres sintomáticas o asintomáticas. Sí se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa ($r= -0.378$, $p= 0.001$) entre el nivel de la microglobulina y el recuento de CD4+. En nuestro trabajo observamos un leve incremento en su valor al final del embarazo que no es estadísticamente significativo (**Tabla 65**).

6.2.2.2 CARGA VIRAL

La determinación de la carga viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es útil en el seguimiento de los pacientes infectados por el VIH, como monitorización del tratamiento, y para observar la evolución de la historia natural de la enfermedad,²⁴⁰ viéndose como la disminución de la carga viral plasmática se asocia con la eficacia clínica²⁴¹. Aunque se han observado diferencias respecto a la carga viral entre hombres y mujeres (menor en éstas) en estadios iniciales de la enfermedad²⁴², y también entre niños y niñas en la infección pediátrica²⁴³, no existen diferencias en cuanto a la progresión de la infección por el VIH en lo que respecta al riesgo de complicaciones infecciosas.

El principal factor que hace disminuir la carga viral es el tratamiento antirretroviral. En estudios iniciales²⁴⁴, realizados con la administración de AZT en monoterapia, se encontraba que en el 44% de los pacientes la disminución de la carga era igual o superior al 50%, en un 37% de ellos la carga primero disminuía y luego retornaba al nivel inicial, y en un 19% se mantenía la carga inicial. Hoy día, en la era del tratamiento combinado, se considera que una terapia es eficaz cuando disminuye la carga en un 90% (o en 1 logaritmo)^{245, 246} siendo el tratamiento de alta eficacia (con dos, tres o más fármacos) la terapia estándar de la infección por el VIH^{247, 248}. Con el tratamiento con AZT en monoterapia en la embarazada se han observado, en general, leves disminuciones de la carga viral (0.24 log)²⁴⁹, aunque en otras ocasiones este descenso ha sido más acusado, de 43.043 copias a 4238²⁵⁰. En nuestra población no observamos descenso de

la carga viral en las mujeres tratadas con AZT (leve incremento, 0.09 log al final del embarazo, no significativo), mientras que sí un marcado descenso, superior al logaritmo tanto en las mujeres tratadas tanto con doble como con triple terapia (**Tabla 70**); encontrando, también, una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de mujeres con carga indetectable en el momento del parto entre las que fueron tratadas con AZT en monoterapia y las que recibieron tratamiento combinado (7.8% vs 58.3%, $p < 0.001$, **Tabla 74**). En nuestra población el inicio precoz del tratamiento con AZT sí ha tenido influencia sobre la carga viral en el momento del parto (**Tabla 72**), que era menor en este caso. Otros autores también han observado la disminución de la carga viral, de forma marcada, durante el embarazo con el tratamiento combinado: en 1.23 log con un 53% de mujeres con carga indetectable en el momento del parto ²⁵¹, y en 0.8 log con un 43% de carga indetectable ²⁵². En cualquier caso, la respuesta al tratamiento antirretroviral de alta eficacia no es distinta durante el embarazo, lo que supone un arma terapéutica del mayor interés en la prevención de la transmisión vertical, como comentaremos en ese apartado.

6.3 DISCUSION. PRONÓSTICO PERINATAL

Existen numerosas publicaciones acerca del pronóstico perinatal en los niños nacidos de madres seropositivas y del posible efecto deletéreo del VIH sobre el mismo. En las variables evaluadas por nosotros encontramos una mayor incidencia de bajo peso al nacimiento (28.4% vs 9.6%, $p < 0.001$, OR 3.74 IC95% 2.98-4.70, **Tabla 75**), de acidosis neonatal (20.9% vs 9.5%, $p < 0.001$, OR 2.49 IC95% 1.85-3.34, **Tabla 81**), de crecimiento intrauterino retardado (18.2% vs 4.3%, $p < 0.001$, OR 4.96 IC95% 3.70-6.61, **Tabla 35**), y de amenaza de parto pretérmino (5.1% vs 2.8%, $p = 0.02$, OR 1.85 IC95% 1.10-3.05, **Tabla 35**) y parto pretérmino (18.5% vs 7.7%, $p < 0.001$, OR 2.71 IC95% 1.83-4.00, **Tabla 47**) respecto a la población control. No hemos estudiado la mortalidad anteparto, intraparto o perinatal.

6.3.1 DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS EN EL PRONÓSTICO PERINATAL

Los trabajos previamente publicados pueden dividirse en dos grandes grupos respecto a esta área: aquellos realizados en países en vías de desarrollo y los elaborados en el mundo occidental. También existen diferencias en la metodología: varios son series de casos sin selección de un grupo control, o son estudios exclusivamente retrospectivos, donde la identificación de los casos se hizo después del parto. En general, los estudios realizados en países en desarrollo apuntan hacia un aumento del riesgo perinatal²⁵³⁻²⁵⁶ mientras que en los países desarrollados ese riesgo parece no existir, sobre todo una vez ajustados distintos factores adversos que actúan sobre el embarazo^{257, 258}.

En dos estudios realizados en Ruanda^{259, 260} con mujeres seropositivas y población control seronegativa, se observa una disminución significativa del peso fetal (2706 gramos vs. 2825, $p = 0.002$) y un aumento de los fetos con CIR²⁵⁹; y aumento del parto pretérmino (22.7% vs 14.1%) y del bajo peso, nuevamente, pero sobre todo en niños nacidos más allá de la semana 37 (25.5% vs 14.8%), así como mayor frecuencia en estas mujeres de hemorragia postparto, pero sin encontrarse diferencias en la mortalidad an-

teparto y perinatal ²⁶⁰. En otro trabajo realizado en Kenia ²⁵³, para observar la influencia de diversas enfermedades de transmisión sexual, entre ellas el VIH, sobre el pronóstico perinatal, se encontró una asociación de la prematuridad (OR 2.1, IC95% 1.1- 4.0) y del CIR (OR 2.3, IC95% 1.2-4.2) con la seropositividad al VIH, que también estaba relacionada con la mortalidad fetal anteparto (OR 2.7, IC95% 1.3- 5.5) y la intraparto (OR 2.9, IC95% 1.3- 6.5). Salvo la sífilis, que también suponía un riesgo para la mortalidad fetal intrauterina, las otras enfermedades de transmisión sexual (incluyendo gonococo y clamidia) no estaban relacionadas con un pronóstico perinatal adverso.

Acerca de los trabajos realizados en países occidentales, ya en los primeros estudios, no parecía observarse tal empeoramiento del pronóstico. Minkoff ²⁵⁷, en una publicación sobre 101 mujeres seropositivas y 129 controles seronegativas en los Estados Unidos, observa un aumento de las enfermedades de transmisión sexual en las primeras 17.6% vs 7.1% y un aumento de las complicaciones médicas 43% vs 25%, $p= 0.006$; pero, tras ajustar los datos para el uso de drogas, tabaco, edad materna y clínica, no encuentra diferencias en el peso fetal, edad gestacional en el momento del parto, circunferencia craneal y puntuación de Apgar, ni tampoco asociación con una mayor incidencia de endometritis, corioamnionitis o toxemia. En nuestro estudio observamos un aumento de las complicaciones médicas durante en el embarazo y en el puerperio (**Tabla 35** y **Tabla 55**) pero los datos no han sido ajustados en el grupo control para esas características al ser éste de tipo poblacional. Para el pronóstico perinatal hemos realizado el ajuste en el análisis multivariante sobre la población de estudio.

6.3.2 HÁBITOS TÓXICOS, CUIDADOS PRENATALES Y NIVEL SOCIOECONÓMICO Y PRONÓSTICO PERINATAL

En un trabajo italiano, sobre mujeres seropositivas exclusivamente, adictas y no adictas a drogas, se observa una alta incidencia de parto pretérmino y CIR, pero la misma tasa de malformaciones que en la población general, y concluyen que no existe un efecto directo del VIH sobre el pronóstico perinatal ²⁶¹. Mauri y colaboradores ¹³⁹, publican una menor ganancia de peso y mayor tasa de abortos ($p < 0.05$) en mujeres seropositivas y un peor pronóstico si eran adictas: disminución de la edad gestacional en el

momento del parto (<0.001), y de la puntuación en el test de Apgar (<0.001), aumento del parto pretérmino, de CIR, de infecciones vaginales y urinarias y de fiebre no explicada. No encuentran diferencias entre las adictas seropositivas y seronegativas, por lo que concluyen que la seropositividad tendría un efecto negativo leve sobre el embarazo. Estos dos estudios remarcan la importancia de la **adicción a drogas** en el pronóstico adverso, algo que en un trabajo realizado en nuestro país ya se observaba: en este trabajo ²⁶², realizado entre 1985 y 1989 sobre 108 hijos de madre drogadicta y 5543 controles, se encontraron diferencias significativas en la incidencia de rotura prematura de bolsa mayor de 24 horas, líquido teñido, porcentaje de cesáreas, prematuridad (24% en el grupo estudio), bajo peso, sufrimiento fetal agudo y lúes congénita; y hasta un 60.3% de las pacientes adictas tuvieron un mal control del embarazo (hasta cuatro visitas). En nuestro trabajo, con una alta proporción de mujeres drogadictas (40%), precisamente la drogadicción activa aparece como significativa para el bajo peso fetal (**Tabla 79**), después de haberla ajustado para otros factores, y en el parto pretérmino es significativa la influencia del mal control gestacional (**Tabla 51**), mucho más frecuente, también, que en el grupo control (14% vs 2.6%, $p < 0.001$ OR 6.15 IC95% 2.48- 15.02, **Tabla 32**). Al igual que en este estudio, en nuestro trabajo es más frecuente el líquido teñido (**Tabla 54**) y la acidosis fetal (**Tabla 81**), postulando los autores que el síndrome de abstinencia causa contracciones que disminuyen la irrigación feto-placentaria, lo que causaría hipoxia fetal y sufrimiento fetal en último término. Otros autores establecen que la baja puntuación en el test de Apgar se relaciona más con el consumo de drogas que con la seropositividad al VIH ²⁶³.

Algunos investigadores no encuentran diferencias en el pronóstico perinatal entre las mujeres seropositivas y seronegativas adictas: en los hijos de 151 mujeres seropositivas y 164 seronegativas no existen diferencias en la edad gestacional en el momento del parto, pronóstico del embarazo, peso y talla del recién nacido, circunferencia cefálica y Apgar; y tampoco hay diferencias dependiendo del estado infeccioso del niño (transmisión global del 15%). Concluyen que la infección por el VIH en estadios precoces no tiene un mayor riesgo de curso adverso del embarazo ²⁶⁴.

Varios trabajos encuentran asociación entre el **tabaquismo** y la **adicción a drogas** con la prematuridad y el bajo peso ²⁶⁵ y, más específicamente en la población de mujeres seropositivas, un estudio en los Estados Unidos ²⁶⁶ evaluaba el bajo peso al nacimiento en 772 gestantes seropositivas en comparación con 2377 controles y encon-

tró un aumento en la incidencia del mismo (29% vs 9.3%, $p < 0.001$, OR 2.04 IC95% 1.54-2.69) en relación con la drogadicción materna (OR 2.16 IC95% 1.59-2.94), tabaquismo (OR 1.81 IC95% 1.37-2.39) y raza negra. El buen control prenatal disminuía la incidencia de bajo peso (OR 0.54 IC95% 0.42-0.68) y esta mayor incidencia de bajo peso permanecía incluso considerando solamente las gestaciones a término. En nuestro trabajo no demostramos la influencia del tabaquismo en el bajo peso ni en el parto pretérmino, pero sí de la drogadicción activa sobre el bajo peso (**Tabla 79**) y del control gestacional sobre el bajo peso (no ajustado, **Tabla 78**) y sobre el parto pretérmino (**Tabla 51**) También, considerando el bajo peso sólo en las gestaciones a término (eliminando el parto pretérmino del análisis multivariante) se mantiene la relación significativa del mismo con la drogadicción materna (ver el Apartado 5.6.1.4 Análisis multivariante del bajo peso fetal en la gestante seropositiva, en los Resultados).

Otro estudio que incide sobre la importancia de la drogadicción sobre el bajo peso en mujeres seropositivas ²⁶⁷ realizado en 654 niños observó una tasa de prematuridad del 19% y una proporción de neonatos de muy bajo peso (< 1.500 gramos) del 3.3%. En el análisis mediante regresión logística se encuentra una asociación de la drogadicción con el bajo peso, pero no con el parto pretérmino, igual que en nuestro estudio. A diferencia de ellos nosotros no observamos un aumento de los recién nacidos de muy bajo peso (Tabla 76) También estudian la frecuencia de enfermedad respiratoria neonatal sin encontrar que sea mayor que la esperada una vez ajustada la prematuridad y el bajo peso.

En la población de mujeres no seropositivas y, específicamente, en un estudio realizado en la Comunidad de Madrid ²⁶⁸ sobre 250 casos de bajo peso al nacer y 250 controles, los autores han observado una relación entre el **número de visitas** (< 0.001), el tabaquismo ($p = 0.03$) y la profesión materna ($p < 0.001$) con el bajo peso, señalando así la importancia de los **factores socioeconómicos** sobre el bajo peso, aunque los autores señalan que esta es una variable difícil de medir y que puede asociarse con otros factores como la edad o paridad. En mujeres seropositivas el buen cuidado prenatal se asocia a una reducción del bajo peso, CIR y parto pretérmino ²⁵⁴. Ya hemos comentado la influencia del control prenatal en el pronóstico observado por nosotros y, aunque en nuestro estudio no encontramos relación del nivel socioeconómico con el bajo peso o el parto pretérmino, vemos que el nivel socioeconómico bajo se asocia significativamente con el consumo de drogas durante la gestación (48% vs 3.5%, $p < 0.001$, **Tabla 15**) por

lo que es posible la existencia de una correlación entre ambos factores. Otros ²⁵⁴ también han observado la relación de los cuidados prenatales con el nivel socioeconómico, incluso en países desarrollados, donde el acceso a los servicios médicos (aun siendo gratuitos) no siempre se lleva a cabo.

6.3.3 EDAD MATERNA, ESTADIO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH E INFECCIONES VAGINALES Y PRONÓSTICO PERINATAL

Además de la drogadicción, tabaquismo, mal control gestacional y nivel socioeconómico, otros factores evaluados por nosotros son la presencia de infecciones vaginales, edad materna, estadio clínico y tratamiento antirretroviral. Con respecto a **la edad materna**, algunos autores ²⁶⁹ han encontrado una influencia de la misma sobre el bajo peso y el parto pretérmino, pero nosotros no. La edad materna fue específicamente incluida en el modelo del parto pretérmino por el aumento de la frecuencia de estos partos (29.4%, **Tabla 49**) en el último de los periodos en los que fue dividido el estudio, observándose en este periodo, al mismo tiempo, un aumento estadísticamente significativo de la edad media materna (29.3 años vs 23.6 y 25.9 en los periodos anteriores, **Tabla 7**), pero no observamos su relación con el bajo peso ni con el parto pretérmino.

Respecto al **estadio clínico**, en nuestro estudio encontramos una asociación, en el análisis multivariante, del estadio clínico sintomático en la infección por el VIH tanto con el bajo peso (OR 2.52 IC95% 1.12-5.67) como con el parto pretérmino (OR 3.79 IC95% 1.75-8.19) (**Tabla 79** y **Tabla 51**). Otros autores observan esa misma relación, valorando el estado inmune materno mediante los linfocitos CD4+ inferiores a 200 ²⁷⁰ en el recuento total, o si el porcentaje de los mismos era inferior al 14% ²⁷¹, o si la madre se encontraba en un estadio materno avanzado (OR ajustado 6.12 IC95% 1.08-34.64) ²⁷². Otros autores han visto como, en 80 embarazos de feto único en gestantes seropositivas, los 22 casos de parto pretérmino (22/80, 28%) ocurrieron en mujeres en estadio C ²⁷³. En otros artículos no se observa esta relación entre los linfocitos T y el bajo peso ²⁵⁷ o con el estado inmune materno ²⁷⁴. Se piensa que la inmunosupresión en la

gestante seropositiva puede aumentar la frecuencia de bajo peso al nacimiento al aumentar la susceptibilidad de la paciente a las infecciones y al comprometer el estado nutricional²⁷⁵.

Se ha descrito la asociación de distintas **infecciones vaginales** como la trichomoniasis^{276, 277} y la vaginosis bacteriana²⁷⁸⁻²⁸⁰ con el parto pretérmino y el bajo peso al nacer. En mujeres seropositivas algunos trabajos encuentran una asociación entre el bajo peso y el parto pretérmino y la infección vaginal por herpes simple²⁷⁴ y la trichomoniasis^{172, 271}. En este último artículo, los autores encuentran una mayor proporción de infección por trichomonas en las mujeres infectadas por el VIH y una asociación significativa con el bajo peso (OR 2.4 IC95% 1.2- 4.5) permaneciendo significativa en el análisis multivariante tras ajustar para otros factores asociados con el bajo peso. Nosotros no hemos visto una asociación entre el parto pretérmino y bajo peso y la presencia de infección vaginal, quizás por el pequeño número total de casos de trichomoniasis (16/123, 13%) y de vaginosis bacteriana (11/123, 8.9%, **Tabla 42**) en nuestra población.

En 1998 se publicó un metaanálisis¹⁴⁰ acerca del pronóstico perinatal en las gestantes seropositivas realizado sobre 31 artículos que incluían una población de mujeres seropositivas y un grupo control. En él se efectúa una agrupación de los OR para los distintos sucesos adversos, encontrando una mayor frecuencia de aborto espontáneo, muerte fetal anteparto, mortalidad perinatal, mortalidad infantil, CIR, bajo peso y parto pretérmino. Las anomalías fetales y la mortalidad neonatal no aparecían como más frecuentes. Los autores también observan una asociación con la mortalidad infantil y la muerte fetal anteparto en los países en desarrollo, algo que no se observa en los países desarrollados. Los autores remarcan la importancia de los factores de confusión: una característica de la población de estudio asociada con el factor de riesgo (infección por el VIH) y el pronóstico (evento perinatal adverso), como por ejemplo el mayor consumo de drogas o la mayor frecuencia de enfermedades de transmisión sexual, o la relación de los cuidados prenatales y el nivel socioeconómico. Ellos recuerdan que los estudios observacionales introducen un sesgo importante cuando, al comparar dos grupos, estos son distintos en otras características aparte de las del estudio en cuestión (en este caso el estatus serológico respecto a la infección por el VIH. De esta forma, todas estas disimilitudes pueden ser responsables de las diferencias observadas entre los grupos. En nuestro trabajo son patentes las diferencias entre el grupo estudio y el control, en los análisis

univariantes realizados, en varios de los factores asociados con el aumento del riesgo perinatal. Así, en los análisis multivariantes realizados sobre el pronóstico perinatal en las gestantes seropositivas, encontramos como significativos factores que, precisamente, presentan frecuencias muy distintas entre el grupo estudio y el control.

Los estudios evaluados en este metaanálisis ¹⁴⁰ no incluían mujeres tratadas con antirretrovirales y los autores señalan que el tratamiento podría mejorar el pronóstico perinatal (si el VIH es causa de un pronóstico adverso) o empeorarlo por un efecto directo de los fármacos sobre el desarrollo fetal. Concluyen que podría haber una asociación entre la infección por el VIH y el pronóstico perinatal adverso, aunque esta asociación no es fuerte y podría ser debida a factores de confusión.

Otros estudios posteriores a este metaanálisis continúan observando asociación entre la infección por el VIH y un pronóstico perinatal adverso. En un trabajo de 2002 ²⁸¹ en 563 mujeres seropositivas y 2252 controles, se observó una mayor incidencia de bajo peso (29.3% vs 16.3%), de parto pretérmino (28.9% vs 18.2%), de CIR (16.5% vs 10.6%) y de puntuación de Apgar inferior a 7 al quinto minuto (6.3% vs 4.4%). En el análisis mediante regresión logística se observó la asociación del consumo de alcohol, ausencia de cuidados prenatales, hipertensión arterial, bajo peso materno, enfermedades de transmisión sexual y distrés fetal tanto con el bajo peso como con el parto pretérmino. Los autores no evaluaron el papel del tratamiento antirretroviral pues el estudio finalizó en 1995, antes del uso generalizado de los antirretrovirales en la embarazada, ni el estadio clínico de la infección en la madre.

6.3.4 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y PRONÓSTICO PERINATAL

Respecto al tratamiento antirretroviral, en un estudio del año 2000 ²⁷⁴ sobre 497 mujeres seropositivas tratadas durante el embarazo, no se encontró asociación del parto pretérmino, bajo peso o CIR con el tratamiento, el estado inmune materno o el número

de copias de virus y concluyeron que los factores asociados con un pronóstico adverso son los mismos que en las mujeres no infectadas.

En 1998, un estudio retrospectivo suizo²⁸² en 37 mujeres que recibieron tratamiento antirretroviral combinado con dos inhibidores de la transcriptasa inversa (16 además con inhibidores de la proteasa) mostró una alta frecuencia de parto pretérmino (33%) y otros efectos adversos sobre la madre y el niño (anemia, angioma cutáneo, criptorquidia, hepatitis transitoria y los autores señalan la necesidad de mantener registros sobre el tratamiento vigilando las posibles complicaciones. En un trabajo del Estudio Colaborativo Europeo y de la cohorte suiza²⁸³ en 3920 madres seropositivas se observó una tasa de prematuridad del 17%, en el que comparando la asociación de los distintos tipos de tratamiento con el parto pretérmino se observa una OR de 2.60 (IC95% 1.43-4.75) en mujeres que recibieron inhibidores de la proteasa y de 1.82 (IC95% 1.13-2.92) en mujeres con tratamiento combinado sin inhibidores de la proteasa en relación con las mujeres no tratadas. La monoterapia no se asoció con prematuridad, pero sí la inmunodepresión severa y el consumo de drogas durante el embarazo. Se vio que las mujeres que iniciaban el tratamiento combinado en el primer trimestre tenían un mayor riesgo de parto pretérmino que las que lo hacían en el tercer trimestre (OR 2.17 IC95% 1.03-4.58).

Asimismo, en otro trabajo²⁸⁴ también se observa una alta frecuencia de bajo peso al nacimiento en las mujeres infectadas en comparación con los controles seronegativos, y especialmente en el subgrupo de mujeres tratadas con inhibidores de la proteasa; aunque los autores señalan que este hecho podría estar en relación con otros factores de riesgo obstétrico, más frecuentes en mujeres seropositivas; mientras que en otro estudio sobre 89 mujeres tratadas con inhibidores de la proteasa²⁵¹ no se aprecia una mayor tasa de prematuridad (19.1%) que la observada previamente en las gestantes seropositivas en general en esta misma cohorte (18.7%), sin observarse, tampoco, una mayor incidencia de complicaciones durante el embarazo. En una publicación reciente²⁸⁵ sobre 2123 mujeres tratadas en el embarazo (137 con inhibidores de la proteasa) y 1143 no tratadas no se observan diferencias en la proporción de partos pretérmino (16 y 17% en tratadas y no tratadas, respectivamente), en el bajo peso al nacimiento, en la puntuación de Apgar inferior a 7 o en la muerte fetal anteparto, tras ajustar los datos según el número de CD4+, uso de tabaco, alcohol y drogas. Solamente se apreciaron diferencias en la frecuencia de recién nacidos de muy bajo peso (< 1.500 gramos): 5% en las mujeres tratadas con inhibidores de la proteasa vs 2% en mujeres tratadas sin inhibidores (OR 3.56

IC95% 1.04-12.19). Los autores señalan que este hecho podría reflejar el efecto del estadio clínico materno más que una acción de los inhibidores en sí y que, en todo caso, este pequeño efecto se vería compensado por los beneficios del tratamiento. Esta posible influencia adversa de los inhibidores de la proteasa sobre el parto pretérmino tampoco ha sido observada en otros estudios prospectivos (con un 18.7% de partos pretérminos, globalmente, sin diferencias en el porcentaje respecto al tipo de tratamiento)²²². En nuestro trabajo no vemos una influencia del tratamiento antirretroviral sobre el parto pretérmino (OR 2.07 IC95% 0.94-4.54, **Tabla 51**) ni sobre el bajo peso (OR 0.78 IC95% 0.43-1.41, **Tabla 78**) si bien la mayor parte de las mujeres tratadas lo fueron con AZT en monoterapia (46/75, 61.3%, **Tabla 29**) y sólo 10 recibieron un inhibidor de la proteasa durante el embarazo (10/75, 13.3%, **Tabla 31**).

6.4 DISCUSIÓN. TRANSMISIÓN VERTICAL

6.4.1 TASA DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Se han observado diferencias geográficas en la tasa de transmisión vertical ²⁸⁶; en el mundo desarrollado oscila entre el 14 y el 25% y en el mundo en desarrollo entre el 25 y el 30%, o incluso superiores ²⁸⁷, lo que los autores atribuyen a la distinta distribución de los factores de riesgo: procedimientos obstétricos, corioamnionitis, carga viral, lactancia materna, etc. En general, las tasas históricas de transmisión vertical se han situado en Europa entre el 15 y el 20%, en los Estados Unidos entre el 15 y el 30%, y en África y Asia entre el 25 y el 30%. En nuestro estudio observamos una tasa global del 13.4%, pero también cómo ha disminuido, desde el 22.2% hasta el 2.7% en los últimos años ($p < 0.001$, **Tabla 85**) con la implantación del protocolo de tratamiento antirretroviral, cuya utilización se relaciona con la disminución de la transmisión vertical ^{219, 288}. Al igual que en los estudios mencionados previamente con motivo de la evolución del tratamiento antirretroviral en la embarazada (apartado 6.2.1.3 en esta Discusión), observamos que el aumento de dicho tratamiento en nuestra población (**Tabla 30**) acompaña a la disminución en las tasas de transmisión vertical, lo que también se ha visto en Europa, donde la tasa de transmisión vertical ha descendido del 15.5% en 1994 al 2.6% después de 1998 ¹³⁰, y en España, donde la transmisión vertical ha disminuido un 80% entre 1995 y 1999 ¹²³. En la Comunidad de Madrid la transmisión vertical ha descendido de un 19-20% a un 14% en 1996, y a un 3% a partir de 1998 ⁸². Se han observado mayores reducciones, asociadas al aumento del tratamiento combinado (4.3% en 1998 vs 1.6% en 2000) ²²⁰. En los dos últimos años del estudio nuestra transmisión vertical ha sido del 0% y, en el seguimiento de la cohorte de gestantes seropositivas en nuestro hospital, hemos comprobado la existencia de 1 caso de transmisión en 2000 (1/27, 3.7%) y ninguno en 2001 (0/27), ni 2002, hasta la fecha de elaboración de esta discusión.

6.4.2 FACTORES DE RIESGO Y TRANSMISIÓN VERTICAL

6.4.2.1 FACTORES MATERNOS

6.4.2.1.1 Edad materna

En lo que respecta a las características maternas, algunos autores encuentran una mayor transmisión vertical al aumentar la **edad materna**²⁸⁹ en un grupo de mujeres en el que ninguna de ellas recibió tratamiento durante el embarazo, siendo el RR igual a 1.5 (IC95% 1.0-2.3) para las gestantes entre 30 y 35 años e igual a 1.9 (IC95% 1.1-3.4) para las de más de 35 años ($p= 0.006$); efecto que es independiente del nivel de antígeno p24 y del estadio de la enfermedad, postulando los autores que este aumento de la transmisión podría deberse a factores obstétricos o coinfecciones. En nuestro trabajo parecería haber un efecto protector de la edad, pues es menor la tasa de transmisión vertical en mujeres mayores de 20 años (**Tabla 86**), sin embargo esta asociación desaparece al ajustarla al momento del diagnóstico y al tratamiento antirretroviral, pues la edad media aumenta en el último periodo estudiado (**Tabla 7**) que es en el que más mujeres reciben dicho tratamiento (**Tabla 30**). El mismo efecto sería válido para la reducción de la transmisión vertical asociada al aumento de la paridad, al aumentar ésta también en las mujeres de más edad.

6.4.2.1.2 Hábitos

En relación a los **hábitos** durante el embarazo, algunos estudios encuentran relación entre el **tabaquismo** y la transmisión vertical. En un trabajo²⁹⁰ en el que el 40% de las mujeres fumaron en el embarazo ($n= 768$) la transmisión vertical fue del 33% vs 22% en no fumadoras, ofreciendo un riesgo relativo ajustado del 1.71 (IC95% 1.14-2.58); en este estudio, ni el consumo de cocaína ni el de otras drogas aumentaban significativamente la tasa de transmisión vertical en el análisis ajustado. Otro trabajo²⁹¹ relaciona el tabaquismo y la rotura prematura de membranas con la transmisión vertical,

encontrando un mayor riesgo relativo (3.30 IC95% 1.46- 7.44) en mujeres que fumaban y además tenían un porcentaje de linfocitos CD4+ inferior al 20%. En mujeres con menor porcentaje de CD4+ también aumentaba la transmisión vertical si se producía una rotura prematura de las membranas (RR 4.33 IC95% 1.78- 10.5), aunque la rotura prematura era un riesgo en sí, independientemente de los CD4+ (RR 2.24 IC95% 1.07- 4.69).

Respecto al **consumo de drogas**, un estudio ²⁹² observa una mayor transmisión perinatal asociada al mismo (cocaína, heroína/opiáceos, metadona) determinado mediante comunicación de la propia paciente y determinaciones toxicológicas en orina, una vez ajustados los datos para el porcentaje de linfocitos CD4+ maternos, la edad gestacional y la positividad del cultivo de VIH en la madre en el momento del parto. Otros trabajos ^{293, 294} también relacionan el consumo de drogas durante el embarazo con la transmisión vertical, aunque no con la historia previa de adicción a drogas, sino con la drogadicción activa durante el embarazo (RR 4.0 IC95% 2.0-8.1) ²⁹⁴. En nuestro trabajo no encontramos asociación entre el consumo de tabaco o drogas durante el embarazo y la transmisión vertical.

6.4.2.1.3 Modo de adquisición

Respecto al **modo de adquisición**, también se ha asociado la transmisión vertical con la actividad sexual durante el embarazo, observando cómo el aumento de las relaciones sexuales después del primer trimestre incrementa la transmisión vertical ($p=0.03$) ²⁹⁴; los autores postulan que este aumento podría deberse a la presencia de enfermedades de transmisión sexual no diagnosticadas. La misma relación se observa en otras publicaciones ²⁹⁵ que también hacen referencia al aumento de las parejas sexuales (más de tres) como factor de riesgo 3.6 (95% CI, 1.1-11.8) ²⁹⁶. Nosotros no observamos diferencias significativas en la transmisión vertical en relación al modo de adquisición de la infección por el VIH en la madre, si bien es mayor en las mujeres contagiadas por vía sexual (23.6% vs 14.5%, $p=0.09$) aunque esto podría estar en relación con el momento del diagnóstico de la infección, más tardío en estas últimas (**Tabla 25**).

En cuanto a las **enfermedades de transmisión sexual** ²⁹⁷ se ha visto una transmisión vertical del 100% (4 de 4 casos) en mujeres con sífilis concurrente en el momen-

to del parto (tres casos no recibieron AZT y uno sí), que es estadísticamente significativa en relación a mujeres con historia de sífilis tratada, pero no concurrente (3/14, TV= 21%, p= 0.01) o sin historia de sífilis (5/35, TV= 14%, p= 0.015). Los autores también observan una asociación significativa de la transmisión vertical con la prematuridad y el bajo peso al nacer, pero no con la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, edad materna, raza, consumo de drogas, cuidados prenatales, modo del parto, duración de la infección materna por el VIH y recuento de CD4+.

6.4.2.1.4 Estado inmune materno

Diversos trabajos relacionan la **enfermedad sintomática materna** (OR 4.00 IC95% 1.54-10.35)²⁹⁸ y/o la disminución de los **linfocitos CD4+** con la transmisión vertical^{299, 300}, mostrando una publicación un coeficiente de correlación para la transmisión de 0.48 (p< 0.002) a los nueve meses de edad del niño³⁰¹. Un artículo encontró asociación con el recuento de CD4+, sobre todo si era inferior a 500 cel/μl (RR, 1.7; 95% CI, 1.3-2.2)³⁰². Otros estudios³⁰³ no han visto esta relación, pues no había diferencias en la transmisión vertical según el estadio clínico (p=0.09), o según el porcentaje de linfocitos CD4+ o CD8+³⁰⁴. En nuestro trabajo observamos una menor transmisión vertical en los estadios sintomáticos de la enfermedad (6.25% vs 19.3%, p= 0.029) pero esto es debido a la influencia del tratamiento antirretroviral, más frecuente en las mujeres sintomáticas. Así, observamos como un 36.9% de las mujeres sintomáticas recibieron tratamiento, frente a un 19.4% de las asintomáticas, p= 0.01, (datos no mostrados) desapareciendo el efecto del estadio materno en el análisis multivariante de la transmisión vertical al ajustarlo por el tratamiento (**Tabla 89** y **Tabla 90**). Aparte de la influencia del estadio clínico de la infección materna sobre la transmisión vertical, otros autores relacionan, además, dicho estadio con el curso de la infección por el VIH en los niños que resultaron infectados³⁰⁵.

Respecto al **recuento de CD4+ y porcentaje** de los mismos, la transmisión vertical por nosotros observada es muy similar en todos los niveles de CD4+. Nuevamente el tratamiento antirretroviral hace que la transmisión no se produzca en las mujeres más sintomáticas, protegiendo al feto del posible efecto deletéreo de una mayor inmunosupresión materna. Un artículo³⁰⁶, en el que no se observó una diferencia en los porcentajes de linfocitos CD4+ y CD8+ entre las mujeres que transmitieron el virus y las que sí

lo hicieron, sí mostró una menor capacidad de las **células CD8+** de las madres que transmitieron el virus para suprimir la producción de VIH in vitro en más de un 50% (44% vs 81%, RR de transmisión vertical 3.4 IC95% 1.1-10.7, para una supresión menor del 50%). En nuestro trabajo, ni el recuento de CD8+ ni su porcentaje se asocian con la transmisión (resultados no mostrados). Otros autores³⁰⁷ estudian, indirectamente, la función inmune materna al observar una mayor diversidad genética del virus (consecuencia de la presión que ejerce sobre el virus el sistema inmune) en las mujeres que transmitieron el virus intraparto, similar a la presente en las mujeres que no transmitieron el virus, en comparación con las mujeres que transmitieron el virus intraútero que, a su vez, presentaban un menor nivel de CD4+. Los autores postularon que el mal control inmune de la replicación viral por parte de la madre conduce a la transmisión perinatal de variantes principales del virus, y que la transmisión intraparto posiblemente se asocia con una buena respuesta inmune materna que se ve sobrepasada por eventos obstétricos adversos durante el parto.

El **antígeno p24**, que es la proteína estructural principal del virus, es un marcador de infectividad y en algunos estudios^{308, 309} se ha visto su asociación con la transmisión vertical, aumentando el riesgo (RR 3.0; IC95% 1.7- 5.2)³⁰⁸. Se encuentra relacionado con la carga viral observándose, en un grupo de gestantes que si era positivo, el 83% tenían más de 10.000 copias y ninguna menos de 1.000³⁰³. En nuestro estudio 4 de 17 mujeres con antígeno p24 positivo transmitieron el virus a sus hijos (23.5%) en contraste con 11 de 134 con antígeno negativo (8.2%) lo que está cerca de la significación estadística (p= 0.06, **Tabla 86**).

6.4.2.1.5 Momento del diagnóstico de la infección por el VIH

En nuestro trabajo resulta significativo el **momento del diagnóstico** de la infección por el VIH en la madre respecto a la transmisión vertical, según si se diagnostica antes o durante el embarazo o en el parto (p< 0.001, **Tabla 86**) y es un factor independientemente asociado con la transmisión en el análisis multivariante (**Tabla 90**). El diagnóstico precoz de la infección durante el embarazo ha sido fuertemente recomendado^{123, 129, 201, 202, 310, 311} pues conduce a la administración del tratamiento antirretroviral oportuno con el doble objetivo de evitar la progresión en la madre y prevenir la transmisión al feto y también permite buscar y tratar factores asociados con la transmisión¹²⁹

(enfermedades de transmisión sexual, consejo sobre el abandono del consumo de drogas durante el embarazo, adopción de prácticas sexuales seguras) o evitar maniobras de riesgo (partos instrumentales, determinación del pH fetal en cuero cabelludo, monitorización interna, etc.). En relación con lo anterior también encontramos una asociación en el análisis univariante de la transmisión vertical con el control gestacional ($p= 0.041$, **Tabla 89**) si bien desaparece al ajustarlo para el momento del diagnóstico.

El test para el diagnóstico de la infección por el VIH ha de realizarse lo más precozmente posible en el embarazo, y se ha de repetir, preferiblemente antes de la semana 36, si la paciente tiene un riesgo aumentado para la infección (múltiples parejas sexuales, antecedentes de consumo de drogas, etc.)³¹¹. En nuestra serie hemos registrado dos casos de seroconversión durante el embarazo, en embarazadas en las que se repitió la serología trimestralmente, y ninguna de las dos transmitió el virus a su hijo. A pesar de la disminución tan marcada en la transmisión vertical, ya mencionada, en los países occidentales, sigue habiendo casos de transmisión vertical⁸², que algunos autores señalan como relacionados con la falta de conocimiento de la infección por VIH en la gestante^{311, 312} y, que se catalogan como una “pérdida de la oportunidad de prevención”, sobre todo en mujeres que no controlan su embarazo o en las que no se realizó el test de screening durante el embarazo³¹². En nuestro estudio apreciamos, como hemos dicho, una relación significativa en el análisis univariante entre el control del embarazo y la transmisión vertical; y entre el momento del diagnóstico y la transmisión vertical, ya en el análisis ajustado (**Tabla 90**). También hacemos notar que, en nuestra población, se produjo un caso de transmisión vertical en 1998 en un embarazo no controlado (no reflejado en la Tabla 83 pues el diagnóstico de la infección materna se produjo en el postparto), probablemente debido a la ausencia de diagnóstico de la infección materna.

Desde que la profilaxis de la transmisión vertical con el tratamiento antirretroviral ha cambiado el panorama de dicha transmisión, los factores que intervienen con que las mujeres seropositivas, o sus hijos, reciban tratamiento (ausencia de cuidados prenatales, no diagnóstico de la infección materna, etc.) se vuelven más importantes. En este contexto, el nacimiento de un niño infectado suele suponer, como se ha dicho, una pérdida de la oportunidad de prevención o, más raramente, un fallo de la profilaxis^{311, 312}. Dado que la mayor parte de las infecciones perinatales son evitables, el diagnóstico de la infección durante el embarazo tiene, si cabe, más trascendencia¹²⁹. A este respecto, recordamos cómo en nuestro estudio la adquisición materna de la infección a través de las relaciones sexuales es un factor relacionado con el diagnóstico tardío de la misma

durante el embarazo (**Tabla 25**), y cómo el control gestacional es significativamente peor (**Tabla 34**) en el primer periodo, cuando el consumo activo de drogas durante el embarazo era superior (**Tabla 14**). Estos serían, según nuestros resultados, los factores que podrían asociarse con un diagnóstico tardío, o con la ausencia del mismo, o con la falta de aplicación de las medidas profilácticas de la transmisión vertical, y que harían peligrar la prevención de la transmisión vertical.

Hoy día, en la población de gestantes no controladas, es posible aplicar un test rápido para el diagnóstico de la infección por el VIH con motivo de su ingreso en el momento del parto. Estos tests ofrecen resultados en 10-60 minutos y su sensibilidad y especificidad son similares a los del inmunoensayo habitual ³¹³. La disponibilidad de estos tests hace que sea posible instaurar medidas preventivas, incluso en el mismo momento del parto, en mujeres que no han recibido cuidados prenatales y no han sido identificadas antes del parto, pudiéndose tratar a la paciente con AZT intravenoso y/o otros fármacos por la ausencia de riesgos significativos de este abordaje ³¹⁴. La obtención de un test rápido positivo requiere su confirmación, mediante las pruebas serológicas habituales, o con otro test rápido ^{129, 314}. Así, se ha visto como el uso de dos o más tests rápidos produce resultados tan fiables como los obtenidos con la prueba de ELISA más el Western-blot ³¹⁵.

6.4.2.2 FACTORES OBSTÉTRICOS

6.4.2.2.1 Técnicas invasivas

Algunos trabajos relacionan la realización de **técnicas invasivas**, o que exponen al feto a la sangre materna con la transmisión (cuatro, 31%, de 13 vs tres, 5%, de 55, $p=0.02$) ³¹⁶, tales como la episiotomía, determinación del pH en cuero cabelludo fetal, colocación de electrodos para la monitorización interna ^{189, 317}. En un trabajo se observa una transmisión del 36% en 39 mujeres sometidas a técnicas invasivas ³¹⁸, lo que también se observa en cinco de nueve mujeres no tratadas durante el embarazo en las que se realizó amniocentesis ³¹⁹ pero otros trabajos no observan esa relación. En un estudio ³²⁰ que evalúa el uso de electrodos en el cuero cabelludo del feto durante el parto o la toma de muestra sanguínea para la determinación del pH (31 casos) se comparó con un grupo control de 117 gestantes seropositivas en las que no se llevaron a cabo tales medidas,

comparable respecto al estudio en edad materna, raza, factor de riesgo para la infección por el VIH, CD4+, antígeno p24 y estadio clínico de la enfermedad, sin encontrar diferencias en la tasa de transmisión vertical entre uno y otro grupo (29% vs 25.6%). Sin embargo, en otro trabajo de 57 gestantes seropositivas en las que se llevaron a cabo procedimientos invasivos (colocación de electrodos o toma de pH) y un grupo control de 214 gestantes sin dichos procedimientos, tras controlar para distintos factores (CD4+ maternos, edad gestacional, tratamiento antirretroviral, duración de la rotura de bolsa, duración del parto y modo del parto) se observó que la transmisión fue del 26.3% (15/57) vs 13.6% (29/214) en el grupo control (RR 1.9, IC95% 1.1-3.4)³²¹.

Según otros autores, la transmisión debida a técnicas invasivas podría estar en relación con el momento de la gestación en que se realizan, ellos no observan transmisión en 10 casos de amniocentesis precoz en gestantes seropositivas³²². Nosotros encontramos una transmisión significativamente más alta en mujeres sometidas a monitorización interna (38.8% vs 12.4%, $p < 0.001$) o microtoma fetal (44.4% vs 16.2%, $p = 0.04$, **Tabla 87**) pero dicha significación desaparece al ajustar estas variables según el momento del diagnóstico y el tratamiento antirretroviral.

6.4.2.2.2 Fiebre intraparto

La **corioamnionitis y/o fiebre materna** durante el parto también ha sido relacionada con la transmisión^{189, 293, 308}, posiblemente por la alteración de la integridad placentaria, al tiempo que se observa que la corioamnionitis es más frecuente en gestantes seropositivas que seronegativas³⁰⁸. En nuestra población también es más frecuente la transmisión vertical si hubo fiebre intraparto ($p < 0.001$, **Tabla 87**) en el análisis estadístico de frecuencias relativas, pero no en la regresión univariante (**Tabla 89**) probablemente por el pequeño número de casos de fiebre intraparto. Tampoco resultaba significativo en ninguno de los modelos de análisis ajustado ensayados.

6.4.2.2.3 Duración de la rotura de las membranas

Algunos estudios en mujeres no tratadas han encontrado asociación con la **duración de la rotura de las membranas** y la transmisión vertical ²⁹¹, sobre todo si es mayor de cuatro horas o, si siendo mayor de cuatro horas, los linfocitos CD4+ son menores del 20% (RR 4.53, p= 0.02) ^{323, 324}. En mujeres tratadas algunos trabajos han visto asociación si la rotura es superior a cuatro horas (RR 2.1; IC95% 1.6-2.7) ³⁰², y con la transmisión intraparto (OR 2.66 IC95% 1.01-6.96) ²⁹⁸ pero otros no ^{317, 325}; otro trabajo no ve diferencias si la rotura es superior o inferior a diez horas ³⁰⁸. Un artículo ³²⁶ sobre 4721 partos vaginales y cesáreas no electivas, señala que el riesgo de transmisión vertical aumenta en un 2% por cada hora de bolsa rota en mujeres con menos de 24 horas de rotura (OR ajustado, 1.02; IC95%, 1.01–1.04; por cada incremento de una hora). En las mujeres diagnosticadas de SIDA, el riesgo aumentaba del 8% al 31% con una duración de la rotura de bolsa de dos horas y de 24 horas, respectivamente (p < 0.01). En nuestro estudio observamos un progresivo aumento de la transmisión vertical según aumenta el tiempo de bolsa rota (13.4% si inferior a cuatro horas, 19.4% si entre cuatro y doce horas y 26.9% si superior a doce horas, **Tabla 87**) pero que no llega a ser significativo, aunque se observa una tendencia a la significación (p= 0.09); si bien aquí hemos tenido en cuenta conjuntamente a las mujeres tratadas y no tratadas con antirretrovirales durante el embarazo. En las mujeres no tratadas, resultaron infectados el 18.9% de los niños cuando la rotura era inferior a cuatro horas, y el 32.5% y 31.2% si el tiempo de rotura estaba entre cuatro y doce horas, o era superior a 12 horas, respectivamente, pero estas diferencias no alcanzan la significación (p= 0.16, datos no mostrados), probablemente por la disminución en el número de casos. Tampoco el tiempo de bolsa ha sido significativo en ninguno de los modelos multivariantes ensayados.

6.4.2.3 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y TRANSMISIÓN VERTICAL

6.4.2.3.1 Protocolo de prevención de la transmisión vertical con AZT

En cuanto al tratamiento antirretroviral durante el embarazo, desde el estudio de Connor y colaboradores ²¹⁵ en el que se evaluaba la administración de AZT a la gestante seropositiva para la prevención de la transmisión vertical (protocolo 076) y con el que se observó una disminución de cerca del 70% en el riesgo de transmisión vertical del VIH, el tratamiento antirretroviral ha venido a convertirse en una baza fundamental a la hora de reducir la infección pediátrica por el VIH. El protocolo incluía la administración de AZT oral a la madre, comenzando entre las semanas 14 y 34, AZT intravenoso en el momento del parto y AZT oral al recién nacido durante las seis primeras semanas de vida. A raíz de este estudio, en los Estados Unidos ³²⁷ y otros países se estableció la recomendación del uso del AZT en el embarazo como medio de prevención de la transmisión vertical.

Tras la aplicación de dicho protocolo a la práctica médica se han observado grandes reducciones en la transmisión perinatal. En un trabajo en el que se administró el protocolo al 75% de las gestantes se vio como la transmisión vertical se reducía del 18.9% al 5.7% ($p= 0.007$) ³²⁸ y en otro estudio con una transmisión global del 18% la administración prenatal y al neonato de AZT reducía el riesgo de transmisión (en mujeres tratadas transmisión vertical igual a 13%, RR 0.6 IC95%, 0.4-0.9) ³⁰²; disminuyendo más si la rotura de bolsa era menos duradera (7%) y el parto era a término (9%). El riesgo disminuyó del 22% antes de 1992 al 11% in 1995 ($p < 0.001$).

En 1996 se publicaron ²⁴⁹ los resultados definitivos del protocolo 076 (402 gestantes) en el que se observó una reducción en la transmisión vertical: del 22.6% (IC95% 17-29.0) en el grupo que recibió placebo al 7.6% (IC 4.3- 12.3) en el grupo estudio. Se vio como el AZT disminuía algo la carga viral a lo largo del embarazo (0.24 log) y que en el grupo placebo la carga viral situada en el cuartil superior se asociaba con una transmisión vertical del 40%. La terapia con AZT en el embarazo también se ha mostrado eficaz en mujeres con enfermedad avanzada ($n= 501$) ³²⁹ y bajo recuento de linfocitos CD4+ (en todos los casos inferior a 500 cel/ μ l, y en el 22% de los casos inferior a 200 cel/ μ l) y que ya habían sido tratadas previamente, disminuyendo la transmisión vertical hasta el 4.8% frente a una esperada superior al 15%. La transmisión vertical se asoció con una disminución de los linfocitos CD4+ (OR 1.58 por cada 100 cel/ μ l de

disminución, $p= 0.005$. La transmisión era del 10% vs 3.6% dependiendo de si los CD4+ eran inferiores o superiores a 200 cel/ μ l)³²⁹. En nuestro estudio es muy significativa la asociación entre el tratamiento antirretroviral en el embarazo (la mayor parte fueron tratadas con AZT en monoterapia, **Tabla 29**) y la disminución de la transmisión vertical (2.1% vs 21.6%, $p< 0.001$, **Tabla 87**) y mantiene su significación en el análisis ajustado (transmisión vertical para las mujeres no tratadas: OR 7.14 IC95% 1.36-57.12, **Tabla 90**).

No se conoce el mecanismo exacto por el que el AZT previene la transmisión vertical, y la reducción de la carga viral materna parece no dar cuenta de la eficacia del tratamiento; por ello, su actuación como profilaxis postexposición en el feto puede ser un componente sustancial de la protección^{199, 249}. Aunque se ha observado la transmisión de cepas resistentes^{330, 331}, tampoco se piensa que la presencia de virus resistentes a AZT en la madre se asocie, necesariamente, con fracaso de la prevención, pues la presencia de estas cepas resistentes no se correlaciona significativamente con la transmisión (un caso de presencia de virus resistente a AZT de siete casos que transmitieron el virus a sus hijos, OR 4.8 IC95% 0.2-131, $p= 0.35$)³³².

Otros investigadores³³³ sí encuentran una asociación significativa con la transmisión perinatal: en un estudio en el que se observó una prevalencia de resistencia a AZT del 24%, en el análisis multivariante se encontró que dicha asociación sí era significativa en relación a la presencia de cualquier mutación resistente (OR 5.16; IC95% 1.40- 18.97; $p= 0.01$). También se ha visto un aumento de la tendencia a la transmisión vertical en mujeres con resistencia fenotípica a AZT, considerando la susceptibilidad al AZT como variable continua (OR 1.21 IC95% 1.05-1.40)³³⁴. Sin embargo, en un estudio suizo sobre 62 mujeres seropositivas, el 9.6% tenían virus con alto nivel de resistencia a AZT, pero no hubo ningún caso de transmisión vertical a pesar de recibir únicamente profilaxis con AZT³³⁵. También se ha visto, en niños que han resultado infectados, la transmisión de cepas resistentes, tanto a inhibidores de la transcriptasa inversa como de la proteasa³³⁶. En un trabajo sobre 113 niños infectados, el 12.1% presentaban cepas resistentes a distintos antirretrovirales que, dada la edad de la detección (inferior o igual a 90 días de vida) era improbable que hubieran sido desarrolladas por el niño, tratándose, más bien, de cepas transmitidas perinatalmente³³⁷.

6.4.2.3.2 Pautas cortas de tratamiento antirretroviral

Otra modalidad de tratamiento antirretroviral para la prevención de la transmisión vertical son las conocidas como **pautas cortas**, cuya finalidad es la prevención de la transmisión vertical y no el tratamiento de la infección por el VIH en la madre. Se han ensayado distintas pautas cortas de administración de antirretrovirales durante el embarazo y/o parto. En Tailandia ³³⁸ se ha observado que la administración de 300 mg de AZT dos veces al día durante las últimas cuatro semanas de embarazo y durante el parto cada tres horas, también vía oral, redujo la transmisión vertical del 18.9% al 9.4% ($p= 0.006$; eficacia del 50.1% IC95% 15.4-70.6) en comparación con el placebo. En un estudio en el que se evaluaban distintas pautas, se comprobó que la transmisión disminuía más si se administraba el AZT a la madre durante más tiempo (comenzando en la semana 28), vía oral intraparto, y al recién nacido durante seis semanas. Se observa que, con esta pauta, la transmisión vertical cae, siendo del 4.1% en la pauta larga en comparación con el 10.5% en la pauta corta, $p= 0.004$ ³³⁹. Otros estudios han demostrado la eficacia de otras combinaciones, como la de AZT y 3TC en las últimas semanas de embarazo y/o intraparto y en el neonato para la reducción de la transmisión vertical ^{340, 341} tratamiento que se ha mostrado más eficaz en comparación con pacientes tratadas sólo con AZT ³⁴²; o de la administración de nevirapina en la prevención de la infección pediátrica. En un trabajo ³⁴³ en el que se randomizaron a 626 mujeres, se observó que la nevirapina intraparto, en una dosis única de 200 mg, administrada asimismo al neonato, a una dosis única de 2 mg/kg a las 48-72 horas de edad, reducía la transmisión vertical en cerca de un 50%, en comparación con un régimen de administración de AZT oral intraparto y al niño durante una semana, del 25.1% en este último grupo, al 13.1% en las mujeres del protocolo de nevirapina, $p= 0.006$; lo que supone una reducción del 47% (IC95% 20-64). Estos resultados condujeron a la elaboración de un ensayo clínico de administración de nevirapina (Pediatric AIDS Control Trial Group –PACTG- 316) para determinar si tenía un efecto beneficioso sobre la prevención de la transmisión vertical, pero no se pudo demostrar el mismo debido a las muy bajas tasas de transmisión vertical registradas (1.4% IC95% 0.6-2.7 en el grupo de nevirapina y 1.6% IC95% 0.8-2.9 en el grupo placebo) en mujeres ya tratadas con otros antirretrovirales durante el embarazo y/o sometidas a cesárea electiva ³⁴⁴. Con las pautas cortas se ha observado selección de cepas virales resistentes, pero sin que ello influya sobre la transmisión vertical

³⁴⁵

En otro trabajo ³⁴⁶ se observa la reducción de la transmisión vertical: 9.3% (IC95% 4.1-17.5) vs 26.6% con la administración de AZT exclusivamente al neonato, si se iniciaba en las primeras 48 horas de vida, lo que es congruente con su efecto como profilaxis postexposición. El interés por las pautas cortas lo podemos relacionar, en nuestro trabajo, con la administración de AZT exclusivamente durante el parto. Vemos cómo la administración intraparto de AZT protege de la transmisión vertical ($p < 0.001$, **Tabla 87**) pero aquí se han tenido en cuenta, también, a las mujeres que recibieron tratamiento antirretroviral durante el embarazo. En mujeres no tratadas durante el embarazo, pero sí durante el parto, la transmisión fue del 12.5% (2/14) y, en no tratadas durante el embarazo ni durante el parto, del 22.2% (53/238), si bien las diferencias no son significativas entre ambos grupos ($p = 0.53$, datos no mostrados) posiblemente por el pequeño número de casos en el primero de los grupos. En definitiva, en la mayoría de los estudios realizados la eficacia de las pautas cortas es inferior a las de las más largas, lo que indica la necesidad de tratamientos más prolongados durante el embarazo. En una revisión de los distintos ensayos sobre la administración de antirretrovirales para la prevención de la transmisión vertical, se concluyó que tanto el AZT en monoterapia, sobre todo si se administra a partir de la semana 28, como la nevirapina intraparto disminuyen el riesgo de transmisión vertical (para AZT: OR 0.46 IC95% 0.35-0.60; para NVP: OR 0.51 IC95% 0.33-0.79) y que ambas pautas son terapias eficaces que pueden utilizarse en países con bajos ingresos, mientras que en los países desarrollados la terapia combinada es el tratamiento estándar, tanto para evitar la progresión de la enfermedad en la madre como para disminuir aún más el riesgo de transmisión ³⁴⁷. En publicaciones sobre coste-beneficio del tratamiento, la prevención de la transmisión vertical con antirretrovirales es eficaz, además, en términos económicos, al disminuir de una forma tan marcada la infección pediátrica ³⁴⁸.

6.4.2.3.3 Seguridad del tratamiento antirretroviral en el embarazo

Un aspecto que ha sido muy debatido con relación al tratamiento antirretroviral durante el embarazo es el de la posible toxicidad del mismo, tanto sobre la madre como sobre el feto. Se conoce que los antirretrovirales producen diversos efectos secundarios en los adultos: hiperglucemia, hipertrigliceridemia, redistribución de la grasa corporal, etc. o toxicidad mitocondrial. Los análogos de los nucleósidos son capaces de alterar el

ADN mitocondrial causando su disminución y disfunción, lo que conduciría a acidosis láctica y esteatosis hepática. Se han visto casos de hepatotoxicidad en gestantes tras el inicio de la terapia antirretroviral en el embarazo ³⁴⁹ y de pancreatitis y acidosis láctica en 8 gestantes (siete de las cuales estaban siendo tratadas con d4T y ddI), tres de las cuales murieron ³⁵⁰. Respecto a la toxicidad sobre el feto o niño, uno de los primeros trabajos observó la presencia de disfunción mitocondrial en 8 niños de 1754 no infectados que recibieron AZT más 3TC o AZT solo, dos de los cuales murieron ³⁵¹. Pese a esta y otras publicaciones ³⁵² alertando de los peligros de la disfunción mitocondrial en niños no infectados tratados con antirretrovirales, otros estudios no han visto tasas similares de muerte o alteraciones severas ³⁵³⁻³⁵⁵. Sí se ha observado, con frecuencia, la hiperlactatemia asintomática: hasta en el 68% de los niños expuestos, a los tres meses de vida ³⁵⁶, siendo superior a 5 mmol/l en el 36% (9 de 25 casos) de los niños expuestos a TARGA intraútero ³⁵⁷. En estudios animales se ha visto un posible efecto carcinogénico de la exposición a antirretrovirales, pero esto no se ha comprobado en niños expuestos a estos fármacos ³⁵⁸. Otros posibles efectos adversos fetales estudiados han sido la influencia de la administración de AZT intravenoso intraparto sobre la frecuencia cardíaca fetal, sin que se haya visto un efecto negativo de este fármaco ³⁵⁹ y la asociación de los antirretrovirales con las malformaciones congénitas. Los antirretrovirales han sido clasificados según las categorías de la Food and Drug Administration de los fármacos en el embarazo, situándose la mayoría de ellos en la categoría C ³⁶⁰, pero sólo ha sido contraindicado el uso del efavirenz durante el embarazo, debido a la presencia de anomalías congénitas (anencefalia, microftalmía, anoftalmia) en monos que habían recibido el fármaco ¹⁹⁹, además de la hidroxurea (categoría D) por su acción citotóxica. Recientemente se ha publicado un caso de defecto del tubo neural (mielomeningocele con ventriculomegalia cerebral) en una paciente de 34 años que tomó efavirenz desde antes de la concepción hasta la quinta semana de gestación ³⁶¹. En series amplias, se ha visto que la frecuencia de malformaciones congénitas es del 2.3% en niños expuestos a antirretrovirales durante la gestación, tasa que no difiere de la existente en la población general ³⁶². En un grupo de niños cuyas madres recibieron nelfinavir la frecuencia de malformaciones congénitas ha sido del 3.1%, tampoco diferente de la de la población general ³⁶³. En nuestra serie no se han observado anomalías congénitas que pudieran relacionarse con el uso de antirretrovirales, ni tampoco en las dos pacientes que tomaron efavirenz durante el embarazo (una de ellas en el primer trimestre).

De todas formas, la toxicidad del tratamiento antirretroviral durante el embarazo sobre el feto y la madre es un tema que aún no ha sido completamente definido, recomendándose la elaboración de registros de niños expuestos^{129, 199}, siendo deseable el seguimiento de los niños hasta, al menos, la edad escolar¹²⁹. Nosotros hemos elaborado un proyecto de investigación multicéntrico en curso gracias a una beca del Fondo para la Investigación y Prevención del SIDA en España (Fipse) en el que se efectúa un seguimiento de las gestantes seropositivas, así como de los niños expuestos a antirretrovirales, siendo uno de los objetivos la determinación de los posibles efectos tóxicos del tratamiento antirretroviral. (beca 3049)³⁶⁴.

6.4.2.4 CARGA VIRAL Y TRANSMISIÓN VERTICAL

Otro factor de riesgo para la transmisión vertical que ha sido muy estudiado es la **carga viral**. Algunos estudios iniciales³⁶⁵ sugerían una correlación entre el número de copias de ARN viral en plasma materno y el riesgo de transmisión. En un trabajo²⁵⁰ se observó que las mujeres que transmitieron el virus a sus hijos tenían una mayor probabilidad de tener más de 50.000 copias de ARN en plasma (15 de 20, 75%) que las que no lo hicieron (4 de 75, 5.3%, $p < 0.001$). Asimismo, ninguna gestante con menos de 20.000 copias transmitió el virus. En otros trabajos, se registró una mayor viremia plasmática, caracterizada mediante cultivo, en las madres que transmitieron^{300, 304}.

Un artículo³⁶⁶ sobre 160 mujeres aprecia una relación con la transmisión vertical de la carga viral materna, dependiendo de si era inferior o superior a 10.000 copias (OR 2.90 IC95% 1.36-6.17, $p = 0.006$). En este trabajo también se observa una relación con la duración de la rotura de bolsa, dependiendo de si era inferior o superior a cuatro horas (OR 2.90 IC95% 1.10-7.65, $p = 0.03$). Tras controlar para otras variables la carga viral continuó siendo significativa. Una publicación observa que la carga viral es un factor de riesgo para la transmisión tanto intraútero (OR 5.8 IC95% 1.4-38.8) como intraparto, y que la fracción atribuible de población para la transmisión intraparto asociada con más de 10.000 copias era del 69%³⁶⁷. Otro estudio³⁶⁸ que relaciona la carga viral con el riesgo de transmisión se realizó en un grupo de 67 gestantes donde solamente cuatro fueron tratadas durante el embarazo, observando una asociación de la carga viral superior a 100.000 copias con la transmisión vertical (OR 22 IC95% 2.1-139.7, $p < 0.001$). En otro estudio sobre 30 mujeres³⁶⁹, no se observó transmisión en los niveles

más bajos de carga viral, comentando que, por la distribución de los valores de la carga, la probabilidad de no transmitir el virus era del 97% si la carga era igual o inferior a 100.000 copias, lo que parecía sugerir un umbral para la transmisión.

No obstante, se ha visto una gran superposición en el número de copias en las mujeres que transmiten el virus a sus hijos y las que no lo hacen. Se ha observado transmisión en todos los rangos de número de copias, incluyendo en mujeres con carga viral por debajo del límite de detección y el valor predictivo del número de copias en una paciente en particular se ha visto que es relativamente bajo. Así, en un trabajo ³⁰³, en las mujeres que no recibieron tratamiento la carga viral era de 3.6 logaritmos en el momento del parto (el 15% tenían carga indetectable) y no se observó variación durante el embarazo. La transmisión vertical era del 12% (IC95% 5-22) si había menos de 1.000 copias vs 29% (IC95% 19-39) si el número de copias era superior a 10.000 ($p=0.02$). Por otro lado, se ha visto ^{249, 370} que en las mujeres que reciben AZT la relación entre la transmisión vertical y la carga viral estaba más atenuada y no era significativa, observándose que el AZT era eficaz en la reducción de la transmisión vertical independientemente del número de copias.

Otro estudio en 44 gestantes ³⁷¹ observa que el AZT es eficaz en la reducción de la transmisión a pesar de un efecto mínimo sobre los niveles de carga viral. Se produjo la transmisión del virus al feto en una de 27 mujeres tratadas (4%) vs 2 de 16 (12.5%) no tratadas.

Datos más recientes sugieren que el nivel de carga viral se asocia con el riesgo de transmisión, incluso entre mujeres tratadas con antirretrovirales. En un análisis en 480 mujeres tratadas ³¹⁷, con una transmisión vertical global del 5% (IC95% 3.1-6.9), se registró que, en el análisis univariante, las variables asociadas con la transmisión vertical eran los linfocitos CD4+ maternos, la carga viral y la presencia de corioamnionitis. La carga viral fue el único factor de riesgo independientemente asociado en el análisis multivariante, tanto en lo que respecta a la carga viral basal (OR 2.4 por logaritmo de aumento en el número de copias, IC95% 1.2-4.7, $p=0.02$) como en el momento del parto (OR 3.4 IC95% 1.7-6.8, $p=0.001$). Un artículo que relaciona más específicamente los niveles de carga viral con el riesgo de transmisión es el de García y cols. ³⁷²: en 552 mujeres se observó una transmisión del 0% si la carga era inferior a 1.000 copias, del 16.6% si estaba entre 1.000 y 10.000 copias, del 21.3% si oscilaba entre 10.000 y 50.000 copias, del 30.6% si estaba entre 50.000 y 100.000 copias y del 40.6% si era superior a 100.000 copias. La mayor transmisión vertical se observaba en mujeres con

más de 100.000 copias no tratadas durante el embarazo (63.3%). En este trabajo la transmisión era del 24.6% en mujeres no tratadas vs 8.5% si recibieron el protocolo de AZT ($p < 0.001$).

En nuestra serie, consideradas todas las gestantes globalmente, no observamos influencia de la carga viral en el momento del parto sobre la transmisión vertical. Aunque no se aprecia ningún caso de transmisión con una carga inferior a 1.000 copias, sólo se ve un caso de transmisión con una carga superior a 10.000 copias, posiblemente por efecto del tratamiento antirretroviral en la prevención que, como se ha comentado, puede ser independiente de la carga. La carga viral, en mujeres no tratadas, era baja en el momento del parto tanto en las mujeres que transmitieron como que no lo hicieron, por lo que tampoco vemos diferencias en este subgrupo (ver **Tabla 86**).

Hemos visto la influencia de la carga viral sobre la transmisión, aunque ésta se produce a todos los niveles de carga viral y cómo el tratamiento con AZT es efectivo en la prevención de la transmisión a pesar de tener un efecto relativamente pequeño sobre la carga. Actualmente, el tratamiento estándar de la infección por el VIH en los adultos es la terapia combinada, tratamiento que, en lo que respecta a su inicio y composición, debe ser igual en la gestante que en la no gestante, teniendo en cuenta las recomendaciones de tratamiento en los adultos ^{247, 248} con la consideración adicional del impacto potencial de tal terapia en el feto y niño y ofreciendo, además, el régimen de prevención de la transmisión vertical con AZT en sus tres vertientes a todas las gestantes infectadas ¹⁹⁹. Dado que la terapia combinada reduce significativamente la carga viral, datos recientes sugieren que las mujeres que reciben tratamiento de alta eficacia que reduce de forma importante la carga viral, tienen tasas muy bajas de transmisión vertical. Así, no se registra ningún caso de transmisión vertical en un grupo de 30 mujeres tratadas con estas pautas ²⁵²; ni en otro grupo de 89 mujeres tratadas con inhibidores de la proteasa ²⁵¹. Pero, en series más grandes, la transmisión sigue produciéndose, aunque a tasas mucho más bajas ²²⁰, observándose que el tratamiento antirretroviral es beneficioso en la prevención de la transmisión perinatal incluso en mujeres con menos de 1.000 copias/ml. En un metaanálisis ³⁷³ realizado sobre mujeres que transmitieron el virus a sus hijos a pesar de tener menos de 1.000 copias/ml, se observó que la transmisión era sólo del 1% (8 de 834, IC95% 0.4-1.9) en mujeres tratadas (principalmente con AZT en monoterapia) en comparación con el 9.8% (36 de 308, IC95% 7-13.4) en mujeres que no recibieron tratamiento (RR 0.10 IC95% 0.05-0.21); por lo tanto, se recomienda el tratamiento en todas las gestantes independientemente del nivel de carga viral. El trata-

miento antirretroviral, en lo que respecta a los inhibidores de la proteasa, no prevendría la transmisión por un efecto directo sobre el feto, pues el paso transplacentario de estos fármacos es muy deficiente^{374, 375}. Sin embargo, con los análogos de los nucleósidos o la nevirapina el paso transplacentario es excelente, lo que apoya su utilización como profilaxis en el momento del parto^{215, 343}.

Un artículo que relaciona la carga viral con el modo del parto fue publicado por el European Collaborative Study³⁷⁶ con los datos de 373 madres, observando que ambos eran factores independientemente asociados con la transmisión, sin que hubiera un umbral por debajo del cual la transmisión no se produjera, aunque el riesgo aumentaba con una mayor carga viral (OR ajustado 2.36 IC95% 1.23-4.52). La cesárea electiva disminuía la transmisión (OR ajustado 0.19 IC95% 0.06-0.55), concluyendo que el riesgo de transmisión vertical en una mujer con baja carga viral mediante cesárea electiva o parto vaginal después de la semana 37 era del 2% y del 11%, respectivamente.

6.4.2.5 MODO DEL PARTO Y TRANSMISIÓN VERTICAL

Precisamente, uno de los aspectos más debatidos en cuanto a la transmisión vertical ha sido el del **modo del parto** en la gestante seropositiva. Un estudio llevado a cabo en gemelos observó como la transmisión vertical era mayor en el primer gemelo, sobre todo si el parto era vaginal, lo que relacionó la infección con el paso a través del canal del parto³⁷⁷. Conocido el hecho de que la mayor parte de las infecciones perinatales se producen intraparto³⁷⁸⁻³⁸⁰, por la escasa presencia del virus en material placentario y fetal procedente de pérdidas gestacionales precoces, cuya cantidad aumenta en proporción relativa según avanza la edad gestacional³⁸¹⁻³⁸⁴; y sabiendo que el reconocimiento de la infección neonatal se produce tras un cierto periodo de latencia en el que se cree que el virus recién transmitido en el momento del parto se multiplica hasta hacer posible su diagnóstico³⁸⁵. Así, reduciendo la transmisión intraparto, se reduciría la proporción total de niños infectados, y se instauraron medidas destinadas a ello que trataban de disminuir el contacto entre la madre y el feto en el momento del parto para disminuir la posibilidad de que el virus pasase al niño: evitar los partos instrumentales y las maniobras obstétricas¹⁸⁹, no realización de episiotomía, desinfección del canal del parto con distintas sustancias antisépticas³⁸⁶, no realización de amniorrexis artificial ni de la

monitorización interna, y administración intravenosa de zidovudina durante el trabajo de parto ²¹⁵. En teoría, la cesárea evita el contacto con la sangre y las secreciones maternas del canal del parto, secreciones que contienen el virus ^{387, 388}, estando en relación el nivel de ARN viral en las secreciones vaginales con la carga viral plasmática y un menor nivel de CD4+ ³⁸⁹. Incluso, en algún estudio, se ha observado como esta excreción viral es mayor en las mujeres embarazadas respecto a las no gestantes ³⁹⁰. Si la cesárea se realiza antes del trabajo de parto evita, además, la posible transmisión transplacentaria intraparto por “microtransfusiones” entre las circulaciones materna y fetal debidas a las contracciones, que acarrearán pequeñas roturas en los vasos coriónicos ³⁹¹. Pero esto es verdad sólo en parte, pues la cesárea no evita que el niño entre en contacto con la sangre materna de las incisiones de la pared abdominal y uterina, y se ha demostrado la presencia de las microtransfusiones incluso en las cesáreas electivas, aunque en una frecuencia menor. Quizás por ello, los datos acerca del papel protector de la cesárea han sido contradictorios, pues algunos estudios le otorgaban un cierto papel protector, aunque sin llegar a la significación estadística ^{392, 393}. Pero, en ocasiones, no se diferenciaba entre cesáreas electivas y cesáreas urgentes, pues en una cesárea urgente puede haber habido trabajo de parto, tiempo prolongado previo de rotura prematura de las membranas, hemorragia previa, etc con la posible influencia de estos factores sobre la transmisión. Así, se ha visto que el efecto protector de la cesárea puede desaparecer al tener en cuenta la duración de la rotura prematura de las membranas. Por ello, para evitar llegar al momento del parto, y pese a la falta de datos concluyentes, en 11 de los 54 centros pertenecientes al European Collaborative Study (26%) se ofrecía, según datos publicados en 1998 ³⁹⁴ a todas las gestantes seropositivas la realización de una cesárea electiva.

Aunque en algún estudio retrospectivo se había visto el papel protector de la cesárea electiva ³⁹⁵, esta controversia condujo a la realización de grandes estudios sobre series de gestantes seropositivas para la evaluación del modo del parto y su influencia sobre la transmisión vertical. Mandelbrot y cols. ³⁹⁶, analizaron los resultados de 2834 partos distribuyéndolos en dos grupos: aquellas mujeres que habían recibido tratamiento con AZT durante el embarazo y/o parto, y aquellas que no. Mientras que en este último grupo no se observó ningún efecto de la cesárea, en las 902 mujeres tratadas se vio que la transmisión en el grupo en el que se había realizado una cesárea electiva era significativamente más baja que en los grupos en los que la cesárea había sido urgente, o se había asistido a un parto vaginal (0.8% vs. 11.4 y 6.6%, $p=0.002$), lo que indica un valor protector aditivo de la cesárea electiva y el tratamiento con AZT. En otro estudio ³⁹⁷,

sobre 494 niños, con una transmisión global del 16.2% (IC95% 13.0-18.5), la cesárea electiva se asoció con una transmisión del 6%, observándose que, en las 31 mujeres que recibieron AZT y en las que se realizó una cesárea electiva, ninguno de los niños resultó infectado, sugiriendo también un efecto protector aditivo. En otras publicaciones se han tenido en cuenta consideraciones respecto a la cantidad de sangre materna que en una cesárea entra en contacto con el niño. Towers y cols.³⁹⁸ encuentran que con una técnica nueva de llevar a cabo la cesárea electiva, la “cesárea con una menor cantidad de sangrado”, en la que se controla especialmente el sangrado materno y se evita, en lo posible, el contacto con el feto; existe una transmisión significativamente menor al compararla con un grupo control formado por pacientes sometidas a cesáreas tradicionales, y pacientes con partos eutócicos; poniendo de manifiesto, de nuevo, que quizás lo importante sea evitar el contacto con la sangre materna más que el modo del parto en sí. El hecho de que la proporción de niños infectados hijos de mujeres sometidas a una cesárea con control del sangrado que no habían recibido zidovudina (2/32, 6.3%) sea similar a la proporción de infectados entre las mujeres del grupo control que sí la habían tomado (3/38, 7.9%)³⁹⁷, puede indicar que el fármaco también evita que el contagio se produzca en las últimas fases de la gestación. En otro gran estudio³⁹⁹, se analizan 8533 parejas madre-hijo en las que, tras ajustar las variables de tratamiento antirretroviral recibido, estadio materno de la enfermedad, y peso del niño, se observó una disminución del 50% en la tasa de infección con el VIH al cesárea electiva al compararla con otras formas de parto (OR 0.43 IC95% 0.33-0.56). Este efecto protector también se apreciaba si la cesárea se realizaba tras un corto periodo de rotura de bolsa (de una a cuatro horas), o en mujeres que habían recibido tratamiento con AZT. Ambos estudios manifiestan pues el valor de la cesárea, pero sólo si ésta se realiza de forma electiva, aunque ambos señalan, también, el aumento de la morbilidad materna asociado a la cesárea, lo que limitaría el uso de la misma, y el hecho de que no se haya considerado el tratamiento antirretroviral combinado en el análisis, por lo que el valor añadido de la cesárea en mujeres que reciben esta terapia es desconocido⁴⁰⁰. Además, otro estudio randomizado no muestra una disminución significativa en la transmisión perinatal en comparación con el parto vaginal en mujeres que reciben tratamiento con AZT⁴⁰¹; y, por otro lado, es improbable que la cesárea programada disminuya las tasas tan bajas de transmisión en mujeres tratadas con carga viral indetectable conseguidas con el tratamiento combinado, ni tampoco prevendría la transmisión intraútero¹⁹⁹. En cualquier caso, debido a los tres grandes estudios mencionados^{396, 399, 401} la tasa de cesáreas programadas en las gestantes sero-

positivas ha aumentado significativamente: así, se observa como la cesárea electiva ha aumentado en Europa del 10% en 1992 al 71% en 1999/2000¹³⁰ y, en los Estados Unidos, del 12% en 1998 al 29% en 2000²²⁰. En una encuesta realizada en los Estados Unidos entre 1999 y 2000, el 67% de los obstetras recomendarían una cesárea en una mujer con carga viral detectable, independientemente del nivel de CD4+⁴⁰². Aunque se ha visto que la cesárea programada es, también, efectiva en términos de coste-eficacia⁴⁰³, en mujeres tratadas con AZT o no tratadas, valorando las infecciones perinatales evitadas con ella; los autores de este artículo señalan que los resultados son sensibles a las variaciones en las tasas de transmisión vertical, por lo que si la transmisión es muy baja es posible que el coste-eficacia no fuera positivo.

Nosotros, en el análisis univariante, sí encontramos una relación del modo del parto con la transmisión vertical, que es del 0% en mujeres en las que se realizó una cesárea programada, del 17% si el parto fue vaginal y del 34.4% si el parto fue mediante cesárea urgente ($p= 0.006$ y <0.001 , respectivamente, **Tabla 87**). Sin embargo, en el análisis multivariante la cesárea programada no demuestra su valor protector al ajustarla para el tratamiento antirretroviral durante el embarazo (OR 1.14 IC95% 0.13-9.87, **Tabla 90**).

6.4.2.6 FACTORES PERINATALES

6.4.2.6.1 Parto pretérmino y bajo peso fetal

Respecto a las características perinatales, distintos estudios^{297, 302, 404} encuentran una asociación entre el **parto pretérmino**, posiblemente por la disminución de la respuesta inmune fetal, o el **bajo peso** y la transmisión vertical, viéndose aumentado el riesgo si el parto se produce antes de la semana 37 de gestación (RR, 1.8; IC95%, 1.4-2.2), o si el recién nacido pesa menos de 2500g (RR, 1.7; IC95%, 1.3-2.1)³⁰². Un estudio prospectivo en 134 niños²⁹³ nacidos de madres seropositivas con una tasa de transmisión vertical del 23.1%, observó una asociación significativa de la transmisión vertical con el bajo peso (<2.500 gramos) al nacer (48.4% vs 22.3%) y el crecimiento intrauterino retardado (16.2% vs 5.8%); mientras que otro trabajo encuentra una mayor

transmisión vertical intraparto en niños nacidos antes de la semana 37 (OR 4.21 IC95% 1.54-11.50)²⁹⁸. En Europa no se ha visto asociación entre la prematuridad y la transmisión vertical⁴⁰⁵, aunque en un trabajo italiano⁴⁰⁶ se observa que la edad gestacional inferior a 32 semanas se asocia con una tasa de transmisión vertical del 31%. La relación con la prematuridad sí se observa en otros trabajos^{308, 407}, existiendo una disminución del riesgo de transmisión vertical según aumenta la edad gestacional (OR 0.9 IC95% 0.84-0.98, p= 0.01)²⁶⁷. En nuestra población no se asocia la prematuridad (p= 0.98) ni el bajo peso (p= 0.94) con la transmisión vertical (**Tabla 88**).

6.4.2.6.2 Infección congénita por citomegalovirus

Otra variable evaluada en nuestra población es la presencia de **infección congénita por el CMV** y su asociación con la infección perinatal por el VIH. Kovacs y cols.⁴⁰⁸ encuentran una mayor frecuencia de infección pediátrica precoz por el CMV (considerándola hasta los seis meses de edad) en niños infectados por el VIH (39.9% vs 15.3%, p= 0.001) si bien la tasa de infección congénita no era distinta de los niños no infectados. En este trabajo se comprobó una mayor progresión de la enfermedad por VIH en los niños infectados por CMV (RR 2.59 IC95% 1.13-5.95, p= 0.02), hecho que también han comprobado otros autores⁴⁰⁹, observando que en las madres de estos niños había un menor número de linfocitos CD4+⁴⁰⁸. Los autores señalan que es posible que las mujeres que transmiten el VIH a sus hijos tengan un grado más avanzado de inmunodeficiencia y tengan una mayor tasa de excreción de CMV en las secreciones cervicales, en la saliva o en la orina⁴⁰⁸. Sin embargo, en otro estudio no se encontró una mayor tasa de excreción cervical de CMV en las madres que transmiten el VIH a su descendencia, lo que sí ocurría con el virus de Epstein-Barr⁴¹⁰. En otro artículo⁴¹¹ sí se observó una mayor frecuencia de infección congénita por CMV en niños infectados por el VIH respecto a los no infectados (cinco casos de infección por CMV en 24 niños con VIH, 21% vs cinco casos de infección por CMV en 130 niños no infectados, 3.8%, p= 0.008), observando también una mayor progresión de la infección por el VIH en niños con ambas patologías. Otro estudio⁴¹² que hace referencia, no a los niños infectados por el VIH, sino a la presencia de infección congénita por CMV en niños nacidos de madres seropositivas (sólo el 8.7% eran sintomáticas) o seronegativas no encuentra diferencia en las tasas correspondientes (2.7% vs 2.9%, p=1.00), concluyendo que la infección

congénita por CMV no es más frecuente en niños nacidos de mujeres sin enfermedad avanzada por VIH. A este respecto, un artículo señala que se deberían obtener anticuerpos frente a CMV en las gestantes seropositivas con un alto riesgo de enfermedad por CMV, aquellas con un recuento de linfocitos CD4+ inferior a 100 cel/ μ l por el riesgo de reactivación ⁴¹³, al observarse infección congénita por CMV en mujeres seropositivas sin infección primaria por el VIH ⁴¹⁴, careciendo de valor como test de rutina. Nosotros sí encontramos una relación significativa de la infección congénita por CMV con la transmisión vertical del VIH (transmisión vertical del VIH del 37.5% vs 8.9% en niños sin infección congénita por CMV, $p=0.004$, **Tabla 88**) en el análisis univariante, manteniéndose esta relación en el análisis multivariante una vez ajustada para el resto de los factores (OR 4.69 IC95% 1.34-16.40, **Tabla 90**). Respecto a la relación observada entre ambas infecciones y la transmisión vertical del VIH, se conoce que el CMV puede aumentar la replicación del VIH pues ambos infectan las mismas células y, por ello, su presencia puede asociarse a una mayor progresión de la enfermedad ^{408, 411}. El tratamiento antirretroviral disminuye la viremia por CMV ⁴¹⁵ y, hoy día, la mejor forma de prevenir la enfermedad por CMV es el TARGA ^{415, 417}, siendo posible que, por medio de este mecanismo, disminuyera la infección congénita por CMV en las mujeres tratadas. Pese a ello, observamos que en nuestra serie dos mujeres que habían recibido AZT durante el embarazo transmitieron el CMV a sus hijos, pero no el VIH, y cómo la mediana de la carga viral en el puerperio es superior en mujeres que también transmitieron el CMV, aunque no es significativa la diferencia (ver **Tabla 88**). Por estos hechos, o quizás dada la fuerza de la asociación entre ambas variables (**Tabla 88** y **Tabla 89**), permanece este factor significativo en el análisis multivariante (**Tabla 90**).

6.4.2.7 OTROS FACTORES Y TRANSMISIÓN VERTICAL

Un factor asociado en numerosos trabajos con la transmisión vertical es la **lactancia materna** ^{418, 419}, encontrándose presencia del virus en la leche materna ⁴²⁰ y una correlación entre la carga viral en la leche y la transmisión (OR 2.82 IC95% 1.22-6.51) ⁴²¹. Se estima que un 10-15% de la transmisión vertical se debe a la lactancia materna en poblaciones con este tipo de alimentación ⁴²² y otros autores encuentran cómo aumenta la transmisión vertical si se produce la seroconversión materna en el momento de la lactancia ⁴²³. Por ello, existe la recomendación de evitar la lactancia materna en las ma-

dres infectadas por el VIH ⁴²⁴ al menos en el mundo occidental, donde las fórmulas de alimentación pediátrica son de fácil disposición. Según la OMS, en los países en desarrollo se ha evitado la lactancia materna, pero solamente cuando la alimentación artificial sea aceptable, posible y segura; de otra forma, se recomienda la alimentación materna en los primeros meses de vida, interrumpiéndola lo antes posible, teniendo en cuenta la situación individual de la mujer y los riesgos de las fórmulas de alimentación (transmisión de otras enfermedades y posible malnutrición) ⁴²⁵. En nuestro trabajo han habido madres que lactaron (36/335, 10.7%) pero no hemos incluido esta variable en el análisis de los factores de transmisión vertical pues la gran mayoría de casos (16/36, 44.4%) han sido madres diagnosticadas tras el parto, que desconocían que eran portadoras del VIH, y que lo descubrieron al resultar infectado el niño. De esta forma, es imposible determinar qué factor o factores han sido los implicados en la transmisión pues existe el sesgo de seleccionar solamente a aquellas madres que transmitieron el virus a sus hijos, dejando de lado a aquellas que, aun lactando, no lo hicieron y no fueron diagnosticadas.

Además de los mencionados, se han asociado **otros factores** con la transmisión vertical, que nosotros no hemos evaluado, como los factores genéticos asociados con la respuesta inmune y, en particular, el sistema de histocompatibilidad (sistema HLA) ^{426, 427}; o el déficit de vitamina A ⁴²⁸⁻⁴³⁰, elemento necesario para la integridad de las mucosas, para modular la respuesta a los anticuerpos, y para la función y crecimiento de los linfocitos B y T. En relación con ello, un estudio ⁴³¹ demostró la mejora del pronóstico perinatal en mujeres seropositivas que recibieron suplementos de vitaminas durante el embarazo, aunque no con la aportación específica de vitamina A.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 7.1 El aumento observado en la prevalencia de los partos en gestantes seropositivas sobre el total de partos en nuestro hospital puede ser debido, por un lado, al aumento global de la infección por el VIH y de los casos de SIDA y, por otro, al aumento del diagnóstico de la infección por el VIH en la embarazada, por la generalización de los tests de screening.
- 7.2 Observamos un aumento de la edad media materna en el grupo de gestantes seropositivas con los años del estudio, posiblemente debido a los cambios en el patrón de infección y en las características socioeconómicas de este grupo.
- 7.3 La alta prevalencia de hábitos tóxicos durante el embarazo, cuyo patrón de consumo también ha variado a lo largo de los años, es un factor a considerar en el seguimiento de estas gestantes.
- 7.4 A pesar de la mejora observada en el control gestacional, continúa existiendo un porcentaje no despreciable de gestantes seropositivas no controladas, en íntima relación con sus características socioeconómicas.
- 7.5 La prevalencia de infecciones genitales y de patología cervical preneoplásica durante el embarazo en la gestante seropositiva apoyan la instauración de un protocolo diagnóstico más específico y/o frecuente en este grupo de mujeres.
- 7.6 En las gestantes seropositivas encontramos alta incidencia de ciertas patologías infecciosas, como la hepatitis C en el subgrupo de consumidoras de drogas, y del embarazo, destacando las alteraciones hematológicas.
- 7.7 Encontramos una mayor incidencia de complicaciones postparto en las mujeres seropositivas, en relación, sobre todo, con el modo del parto.
- 7.8 En nuestra población destaca, como modo de adquisición de la infección por VIH en la embarazada, el consumo de drogas, aunque la transmisión sexual ha aumentado significativamente en los últimos años.
- 7.9 La mayor parte de nuestras gestantes conocían su estado infeccioso antes de iniciarse el embarazo, siendo la transmisión por vía sexual un factor relacionado con el diagnóstico tardío.
- 7.10 Destacando, en su conjunto, las gestantes pertenecientes al estadio asintomático de la infección por el VIH en nuestra población, observamos un aumento de la en-

fermedad sintomática en los últimos años, en probable relación con el aumento de la edad media materna y de los años de evolución de la enfermedad.

- 7.11 En la clasificación de la enfermedad sintomática destacan la patología preneoplásica cervical y la tuberculosis. No observamos una progresión significativa de la enfermedad a estadios más avanzados durante el embarazo.
- 7.12 Tras la introducción del protocolo de tratamiento antirretroviral en la embarazada como prevención de la transmisión vertical aumenta significativamente el uso de estos fármacos durante el embarazo. El tratamiento combinado, o de alta eficacia, es la terapia estándar hoy día, asumiendo y aplicando en la gestante las recomendaciones sobre el tratamiento antirretroviral en el adulto.
- 7.13 Los cambios observados en el recuento de linfocitos CD4+ a lo largo de la gestación están en relación con el tratamiento antirretroviral, sobre todo en mujeres no tratadas previamente, y no con la gestación en sí.
- 7.14 Respecto a la carga viral, el uso del tratamiento antirretroviral de alta eficacia en el embarazo hace que ésta disminuya significativamente durante el mismo, mientras que la monoterapia con AZT prácticamente no modifica este parámetro.
- 7.15 El peor pronóstico perinatal en la gestante seropositiva no está en relación directa con la infección por el VIH, salvo en lo que respecta a los estadios sintomáticos, sino con características diferenciales propias de esta población, como el consumo de drogas y el mal control gestacional. En nuestra población el tratamiento antirretroviral tampoco se asocia con un peor pronóstico perinatal.
- 7.16 En relación con la tasa de transmisión vertical observamos una disminución progresiva de la misma, que es significativa en el último periodo estudiado, a consecuencia de la implantación del protocolo de prevención de la transmisión vertical.
- 7.17 Entre los múltiples factores de riesgo estudiados para la transmisión vertical encontramos una asociación significativa en el análisis multivariante con el momento del diagnóstico de la infección por el VIH en la embarazada, el tratamiento antirretroviral durante el embarazo y la infección congénita por CMV. El modo del parto no alcanza la significación al ajustarlo para el tratamiento antirretroviral, por lo que no podemos hablar de un beneficio del mismo, al menos teniendo en cuenta este factor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia- Los Angeles. MMWR 1981; 30: 250-2.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men- New York city and California. MMWR 1981; 30: 305-8.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiologic notes and reports. Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. MMWR 1982; 31: 365-7.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Update on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)- United States. MMWR 1982; 31: 507-8; 513-4.
5. Fauci AS, Lane HC. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK editores: Harrison. Principios de Medicina Interna 12ª ed., Madrid; Ed Interamericana-Mc Graw Hill, 1991. p. 1622-32.
6. Castilla J, Noguer I, Pérez J, Pereira J, Martínez MV, Sánchez MF et al. Epidemiología del SIDA en España, 1996. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1997.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiologic notes and reports. Possible transfusion associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS)- California. MMWR 1982; 31: 652-4.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants- New York, New Jersey, California. MMWR 1982; 31: 665-7.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiologic notes and reports. Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS)- New York. MMWR 1983; 31: 697-8.
10. Barre-Sinoussi F, Chermann F, Rey MT, Nugeyre S, Chamaret J, Gruest C et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220: 868-70.
11. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984; 224: 500-3.

12. Popovic M, Sarngadhareem MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation and continuous production of cythopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500.
13. Broder S, Gallo RC. A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS. *N Engl J Med* 1984; 311: 1292-7.
14. Gallo RC, Fauci AS. Los retrovirus humanos. En: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK editores: Harrison. *Principios de Medicina Interna* 12ª ed., Madrid; Ed Interamericana-Mc Graw Hill, 1991. p. 794-800.
15. Blattner LA. Otros retrovirus distintos de VIH. En: Bennet JC, Plum F, editores: Cecil. *Tratado de medicina Interna*. 20ª ed. México, D.F.: Mc Graw Hill Interamericana; 1997 p. 2051-6.
16. Scarlatti G. Paediatric HIV infection. *Lancet* 1996; 348: 863-7.
17. Levy JA. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993; 57: 183-289.
18. Robertson DL. The evolution of the AIDS viruses (1998). Disponible en: [http://igs-server.cnrs.unrs/fr/anrs/phylogenetics/hiv_evolution/hiv_evolution.doc.html](http://igs-server.cnrs.unrs.fr/anrs/phylogenetics/hiv_evolution/hiv_evolution.doc.html)
19. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 233: 343-6.
20. Dewhurst S. Pathogenesis/lentivirus HIV. Disponible en <http://www.urmc.rochester.edu/smd/mbi/grad2/hiv99A.html>
21. Vázquez R. Virus de la inmunodeficiencia humana. Disponible en [http://www. fac-med.unam.mx/deptos/microbiología/librovir/vih.html](http://www.fac-med.unam.mx/deptos/microbiología/librovir/vih.html)
22. Medrano L, Thomson M, Delgado E, Nájera R. Etiopatogenia de los retrovirus VIH. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J, editores: *Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. 7ª ed. Barcelona: Masson; 2002, p. 1-18.
23. Smith DK, Rogers MF. Immunopathogenesis and detection of HIV infection in women and newborns. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 277-91.
24. Korber B, Theiler J, Wolinsky S. Limitations of a molecular clock applied to considerations of the origin of HIV-1. *Science* 1998; 280: 1868-71.
25. Arens M. Methods for subtyping and molecular comparison of human viral genomes. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 612-26.

26. Leitner T, Korber BT, Robertson D, Gao F, Hahn BH. Updated proposal of reference sequences of HIV-1 genetic subtypes, 1997. Disponible en <http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/HTML/reviews/Thomas.html>
27. Robertson DL, Gao F, Hahn BH, Sharp PM. HIV sequence database intersubtype recombinant HIV-1 sequences. Disponible en <http://hiv-web.lanl.gov/content/hiv-db/HTML/reviews/hahn.html>
28. Robertson DL, Sharp PM, Mc Cutchan FE, Hahn BH. Recombination of HIV-1. *Nature* 1995; 374: 124-6.
29. Zhu T, Korber BT, Nahumias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998; 391: 594-7.
30. Greene WC. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.
31. Ratner L, Haseltine W, Patarca R, Livak KJ, Starcich B, Josephs SF et al. Complete nucleoside sequence of the AIDS virus, HTLV-III. *Nature* 1986; 313: 277-84.
32. Frankel AD, Young JA. HIV-1: fifteen proteins and an RNA. *Ann Rev Biochem* 1998; 67: 1-25.
33. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. *Science* 1996; 272: 872-7.
34. Cohen J. Likely HIV cofactor found. *Science*; 272: 809-10.
35. Levy JA. Infection by human immunodeficiency virus-CD4 is not enough. *N Engl J Med* 1996; 335: 1528-30.
36. Chapman PS, Weiss RA. Spoilt for choice of co-receptors. *Nature* 1997; 388: 230-1
37. Deng AK, Unutmaz D, KewalRannani VN, Littman DR. Expression cloning of new receptors used by simian and human immunodeficiency viruses. *Nature* 1997; 388: 296-300.
38. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996; 384: 529-34.
39. Lewis SH, Reynolds-Kohler C, Fox HE, Nelson JA. HIV-1 in throphoblastic and villous Hofbauer cells and haematological precursors in eight-week fetuses. *Lancet* 1990; 335: 565-8.

40. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Weldkamp PJ et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 954-60.
41. Graciosi C, Pantaleo G, Butini L, Demarest JF, Saag MS, Shaw GM et al. Kinetics of HIV DNA and RNA synthesis during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6505-9.
42. Tindall B, Cooper DA. Primary HIV infection: host responses and intervention strategies. *AIDS* 1991; 5: 1-14.
43. Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol.* 1996; 50: 825-54.
44. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-infection without immunologic progression. *AIDS* 1994; 8: 1123-8.
45. Levy JA. HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS* 1993; 7:1401-10.
46. Cao Y, Quin L, Zhang L. Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995; 26: 201-8.
47. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 961-64.
48. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 327-35.
49. Cohen OJ, Pantaleo G, Holodny S, Schnittman S, Liu M, Graziosi C et al. Decreased human immunodeficiency virus type 1 plasma viremia during antiretroviral therapy reflects downregulation of viral replication in lymphoid tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6017-21.
50. Soudenys H, Pantaleo G. The moving target: mechanisms of HIV persistence during primary infection. *Immunol today* 1999; 20 (10): 446-50.
51. Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *J Acquired Immune Defic Syndr* 1993; 6: 655-62.
52. Finzi D, Hermankova M, Pierson T, Carruth LM, Buck C, Chaisson RE et al. Identification of a reservoir for HIV-1 in patients on highly active antiretroviral therapy. *Science* 1997; 278: 1295-300.
53. Ho DD. Toward HIV eradication or remission: the tasks ahead. *Science* 1998; 280: 1866-7.

54. Wong JK, Hezareh M, Günthard H, Havlir DV, Ignacio CC, Spina CA et al. Recovery of replication-competent HIV despite prolonged suppression of plasma viremia. *Science* 1997; 278: 1291-5.
55. Cohen J. Exploring how to get –and eradicate- hidden HIV. *Science* 1998; 279: 1854-5.
56. Pinto LA, Shearer GM, Blazevic V. Immune-based approaches for control of HIV infection and viral-induced immunopathogenesis. *Clin Immunol* 2000; 97: 1-8.
57. Gómez E, Bustos A, Caturla A. Órganos y células del sistema inmune. En: *Medicine. Tratado de Medicina Interna*. 5ª ed. Madrid: Idepsa; 1991 p. 3814-22.
58. Gómez E, Gil J, García JM. Sistema inmune y enfermedad por VIH. En: *Medicine. Tratado de Medicina Interna*. 5ª ed. Madrid: Idepsa; 1991 p. 3891-8.
59. Paz I, Seidman D, Mashiach S, Stevenson DK. Maternal transmission of Human Immunodeficiency Virus-1. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49 (8): 577-84.
60. Iribarren JA, Miralles P, Baraia J, Diez F. Tratamiento en situaciones especiales: infección aguda, embarazo, afección del sistema nervioso central, trombocitopenia, exposición accidental. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 1996; 14 (Suppl 1): 34-36.
61. Pisani E, Schwartländer B, Cherney S, Winter A. Report on the global HIV/AIDS epidemic. UNAIDS. Jun 2000. Disponible en http://www.unaids.org/epidemic_update/report/index.html.
62. Castilla J, Belza MJ, Ruiz C. La epidemia de VIH/SIDA en el mundo. *Centro Nacional de Epidemiología. Bol Epidemiol Semanal*. 1996; 4 (14): 113-6.
63. Mertens TE, Low-Beer D. ¿Hacia dónde se encamina la epidemia de infección por VIH y SIDA?. *Rev Panam Salud Publica*. 1997; 1 (3) 220-9.
64. ONUSIDA. La epidemia de SIDA: situación en diciembre de 2000. Disponible en http://www.unaids.org/wac/2000/wad00/files/WAD_Epidemic_report_spn.pdf.
65. ONUSIDA. Resumen mundial de la epidemia de VIH/SIDA. Diciembre de 2001. Disponible en http://www.unaids.org/worldaidsday/2001/Epiupdate2001/Epiupdate2001_sp.pdf.
66. Mann JM, Chin J, Piot P, Quinn T. The international epidemiology of AIDS. *Sci Am* 1988; 259: 82-9.
67. Chin J, Mann JM. Global patterns and prevalence of AIDS and HIV infection. *AIDS* 1988; 2 (Suppl 1) 247-252.
68. Chin J. Current and future dimensions of the HIV/AIDS pandemic in women and children. *Lancet*. 1990; 336: 221-224.

69. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Prevalence trends in selected populations in the United States: results from National Serosurveillance 1993-1997. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2001: 1-51.
70. Centers for Disease Control and Prevention. HIV and AIDS- United States 1981-2000. MMWR 2001; 50 (21): 430-4.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Update: AIDS- United States, 2000. MMWR 2002; 51 (27): 592-5.
72. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and reporting of HIV and AIDS in States with HIV/AIDS Surveillance- United States 1994-2000. MMWR 2001; 51 (27): 596-8.
73. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. HIV/AIDS Surveillance in Europe. Mid-year report 2002. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire, 2002. N° 67.
74. Fos S, Minardi R, Victoria I, Ortega MP. Incidencia de Sida en España, por Comunidades Autónomas, enfermedades indicativas de referencia y por vía de transmisión y sexo (1981-1998). Ars Pharmaceutica 1999; 40 (4): 253-64.
75. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. La infección por VIH y SIDA en España. En: Infección por VIH y SIDA. Plan Multisectorial 2001-2005. España, julio 2001. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Ministerio de Sanidad y Consumo, p: 12-8. Disponible en http://www.msc.es/sida/plan_movilizacion/plan_multisectorial_20012005.pdf
76. Registro Nacional de SIDA. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Situación a 30 de junio de 2001. Bol Epidemiol Semanal 2001; 9: 181-92.
77. Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Registros autonómicos de casos de SIDA. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Balance de la epidemia a 30 de junio de 2001. Informe semestral nº 1, año 2001.
78. Registro Nacional de SIDA. Vigilancia del SIDA en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Instituto de Salud Carlos III; 2002. 02/01.
79. Registro Nacional de SIDA. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Situación a 30 de junio de 2002. Bol Epidemiol Semanal 2002; 10: 121-8.
80. Registro Nacional de SIDA. Vigilancia epidemiológica del SIDA en España. Situación a 31 de diciembre de 2001. SEMERGEN 2002; 28 (8): 444-9.

81. Casabona J, Romaguera A, Almeda J, Cahn P. Epidemiología y prevención del VIH y SIDA. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J, editores: Guía práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento. 7ª ed. Barcelona: Masson; 2002, p. 75-93.
82. Servicio de Epidemiología. Instituto de Salud Pública. Vigilancia Epidemiológica de la infección por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid hasta diciembre de 2001. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid 2002; 8 (7): 3-49.
83. Grupo para el Estudio de Seroprevalencia de VIH, Anónimo, no Relacionado en Pacientes de Consultas de ETS. Seroprevalencia de VIH en pacientes de consultas de enfermedades de transmisión sexual 1998-2000. SEMERGEN 2002; 28 (3): 207-11.
84. Nesheim SR, Shaffer N, Vink P, Thea DM, Palumbo P, Greenberg et al. Lack of increased risk for perinatal human immunodeficiency virus transmission to subsequent children born to infected women. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 886-90
85. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martinez E, Hernández-Ávila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento Teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública de México* 2001; 43 (2): 135-50.
86. Bracken MB. Reporting observational studies. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96: 383-88.
87. Pita S. Epidemiología: conceptos básicos. En: Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid, Du Pont Pharma S.A. 1995, p. 25-47.
88. Hernández JM, Puente JM, Conejo C, de la Fuente P. Análisis de la evolución de los índices de mortalidad perinatal en el Hospital Universitario "12 de Octubre" desde 1980 a 1999. *Actualidad Obstétrico-Ginecológica* 2000; 12: 331-49.
89. Domingo H, Marcos J. Propuesta de un indicador de "clase social" basado en la ocupación. *Gac Sanit* 1989; 3: 320-6
90. Fernández E, Alonso RM, Quer A, Borrell C, Benach J, Alonso J et al. El autopercepción social como indicador de posición socioeconómica. *Gac Sanit* 2000; 14: 218-25.
91. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 1992; 41 (RR-17).
92. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Guidelines for HIV counseling, testing and referral. *MMWR* 2001; 50 (RR-19): 1-58.

93. Kurman RJ, Malkasian GD, Sedlis A, Salomon D. From Papanicolau to Bethesda: the rationale for a new cervical cytologic classification. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 779-82.
94. Machuca A, de Mendoza C, Soriano V. Diagnóstico de laboratorio. Serología y carga viral. Biblioteca del SIDA. Barcelona: Publicaciones Permmayer S.L.; 2000.
95. Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica. Criterios diagnósticos y clasificación de la infección por VIH. En: Manual Práctico de la infección VIH Pediátrica. 2ª ed. Barcelona. Prous Science; 2000. p. 87-100.
96. Gibbs RS, Sweet RL. Maternal and fetal infectious disorders. En: Creasy RK, Resnik R editores: *Maternal-Fetal Medicine*. 4ª ed. Filadelfia: WB Saunders Company; 1999. p. 659-724.
97. Motulsky H. *Intuitive Biostatistics*. Cap. 37: Choosing a statistical test. Nueva York; Oxford University Press Inc, 1995.
98. Carrasco JL. *El método estadístico en la investigación médica*, 6ª ed, Madrid: Editorial Ciencia 3, 1995.
99. Martínez MA, Irala J, López I. Introducción a los modelos multivariantes. En: Martínez MA, Irala J, Faulín F editores. *Bioestadística amigable*. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2001. p. 465-88.
100. Bland JM, Altman DG. *Statistic notes*. The odds ratio. *BMJ* 2000; 320: 1468
101. Altman DG. Use of confidence intervals to indicate uncertainty in research findings. *Evidence-Based Med* 1996; 1: 102-4.
102. Abraira V. Medidas del efecto de un tratamiento (II): odds ratio y número necesario para tratar. *SEMERGEN*; 27: 418-20
103. Molinero M. La regresión logística II. Disponible en <http://www.seh-lilha.org/rlogis2.htm>
104. Molinero M. Construcción de modelos de regresión multivariantes. Disponible en <http://www.seh-lilha.org/regresion1.htm>.
105. Regresión logística condicional. Disponible en: http://www.hrc.es/bioest/Reglog_9.htm
106. Ortega M, Cayuela A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76: 85-93.
107. González F. Definiciones perinatológicas. En: *Protocolos asistenciales en Ginecología y Obstetricia*. Tomo primero, Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid; 1994 p. 21-7.

108. Cunningham FG, Mc Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC. Recién nacido. En: Williams Obstetricia 4ª ed. Barcelona. Masson 1996 p. 429-42.
109. Arias F. Asfixia perinatal. En: Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. 2ª ed. Madrid: Mosby/Doyma libros; 1994. p. 424-41.
110. Arias F. Alteraciones hematológicas durante el embarazo. En: Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo 2ª ed. Madrid: Mosby/Doyma libros, 1994 p. 249-66.
111. De la Fuente P. Crecimiento intrauterino retardado del feto (CIR). En: Protocolos asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Tomo primero, Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid; 1994 p. 109-13.
112. Alexander GR, Himes Jh, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 163-8.
113. Cerqueira MJ. Asistencia a la gestante diabética. En: Protocolos asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Tomo primero, Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid; 1994 p. 99-102.
114. Santamaría R, Martín C, Verdú I. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Protocolos asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Tomo primero, Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid; 1994 p. 103-7.
115. Guerra JM, Lizarraga S, Navarro AL. Puerperio normal y patológico. En: Protocolos asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Tomo primero, Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid; 1994 p. 43-7.
116. Kilpatrick SJ, Laros RK. Maternal hematologic disorders. En: Creasy RK, Resnik R editores: *Maternal-Fetal Medicine* 4ª ed. Filadelfia; WB Saunders Company 1999 p. 935-63.
117. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas (estilo Vancouver) 5ª ed. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 89-102.
118. Castilla J, García-Puente E. The AIDS epidemic among Spanish women. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 619-24.
119. Cazein F, Hamers FF, Brunet JB. HIV prevalence in pregnant women in Europe: differences in assessment methods and prevalence levels across countries. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19(3):296-305.

120. Gwinn M, Pappaioanou M, George R, Hannon WH, Wasser SC, Redus MA et al. Prevalence of HIV infection in childbearing women in the United States. Surveillance using blood samples. *JAMA* 1991; 265: 1704-8.
121. Noguer I, García-Saiz A, Castilla J. Evolución de la seroprevalencia de VIH en madres de recién nacidos entre 1996 y 1999. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 772-4.
122. Informe de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA y las Comunidades Autónomas 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 siete comunidades autónomas. Años 1996-2001. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, junio 2002.
123. Iribarren JA, Ramos JT, Guerra L, Coll O, De José MI, Domingo P et al. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por VIH en la mujer embarazada. Recomendaciones de GESIDA-SEIMC, Asociación Española de Pediatría (AEP), Plan Nacional sobre el SIDA y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Junio 2001.
124. Davis JK, Fink R, Yesupria A, Rajegowda B, Lala R. Teenage pregnancy in an urban hospital setting. *Community Health* 1986; 11(4):259-67.
125. Gold R, Kawachi I, Kennedy BP, Lynch JW, Connell FA. Ecological analysis of teen birth rates: association with community income and income inequality. *Matern Child Health J* 2001; 5(3): 161-7.
126. Barnet B, Duggan AK, Wilson MD, Joffe A. Association between postpartum substance use and depressive symptoms, stress, and social support in adolescent mothers. *Pediatrics* 1995; 96 (4 Pt 1): 659-66.
127. Treffers PE, Olukoya AA, Ferguson BJ, Liljestrand J. Care for adolescent pregnancy and childbirth. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75(2):111-21.
128. Levin L, Henry-Reid L, Murphy DA, Peralta L, Sarr M, Ma Y, Rogers AS; Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Incident pregnancy rates in HIV infected and HIV uninfected at-risk adolescents. *J Adolesc Health* 2001; 29 (3 Suppl): 101-8.
129. Coll O, Fiore S, Floridia M, Giaquinto C, Grosch-Wörner J, Giuliano M et al. pregnancy and HIV infection: a European Consensus on management. *AIDS* 2002; 16 (Suppl 2): S1-S8.
130. European Collaborative Study HIV- infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 2001; 15 (6): 761-70.

131. Selwyn PA, Carter RJ, Schoenbaum EE, Robertson VJ, Klein RS, Rogers MF. Knowledge of HIV antibody status and decisions to continue or terminate pregnancy among intravenous drug users. *JAMA* 1989; 261 (24): 3567-71.
132. Williams HA, Watkins CE, Risby JA. Reproductive decision-making and determinants of contraceptive use in HIV-infected women. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 333-43.
133. Forsyth BW, Davis JA, Freudigman KA, Katz KH, Zelterman D. Pregnancy and birth rates among HIV-infected women in the United States: the confounding effects of illicit drug use. *AIDS* 2002; 16(3): 471-9.
134. Shearer WT, Langston C, Lewis DE, Pham EL, Hammill HH, Kozinetz CA et al. Early spontaneous abortions and fetal thymic abnormalities in maternal-to-fetal HIV infection. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 421: 60-4.
135. Langston C, Lewis DE, Hammill HH, Popek EJ, Kozinetz CA, Kline MW et al. Excess intrauterine fetal demise associated with maternal human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1995; 172 (6): 1451-60.
136. D'Ubaldo C, Pezzoti P, Rezza G, Branca M, Ippolito G. Association between HIV-1 infection and miscarriage: a retrospective study. DIANAIDS Collaborative Study Group. *Diagnosi Iniziale Anomalie Neoplastiche AIDS*. *AIDS* 1998; 12 (9): 1087-93.
137. Stephenson JM, Griffioen A. The effect of HIV diagnosis on reproductive experience. Study Group for the Medical Research Collaborative Study of Women with HIV. *AIDS* 1996; 10 (14): 1683-7.
138. Temmerman M, Lopita MI, Sanghvi HC, Sinei SK, Plummer FA, Piot P. The role of maternal syphilis, gonorrhoea and HIV-1 infections in spontaneous abortion. *Int J STD AIDS* 1992; 3 (6): 418-22.
139. Mauri A, Piccione E, Deiana P, Volpe A. Obstetric and perinatal outcome in human immunodeficiency virus-infected pregnant women with and without opiate addiction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 58 (2): 135-40.
140. 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: 836-48.
141. Bakas C, Zarou DM, de Caprariis PJ. First-trimester spontaneous abortions and the incidence of human immunodeficiency virus seropositivity. *J Reprod Med* 1996; 41 (1): 15-8.

142. Bauer CR, Shankaran S, Bada HS, Lester B, Wright LL, Krause-Steinrauf H, Smeriglio VL et al The Maternal Lifestyle Study: drug exposure during pregnancy and short-term maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar; 186 (3): 487-95.
143. Markovic N, Ness RB, Cefilli D, Grisso JA, Stahmer S, Shaw LM. Substance use measures among women in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183 (3): 627-32.
144. Svikis D, Henningfield J, Gazaway P, Huggins G, Sosnow K, Hranicka J, et al. Tobacco use for identifying pregnant women at risk of substance abuse. *J Reprod Med* 1997; 42 (5): 299-302.
145. Sprauve ME. Substance abuse and HIV in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39 (2): 316-32.
146. Faden VB, Hanna E, Graubard BI. The effect of positive and negative health behavior during gestation on pregnancy outcome. *J Subst Abuse* 1997; 9: 63-76.
147. Romera G, Fernández A, Jordan Y, Pastor A, Rodriguez JM, Botet F et al. Embriofetopatía alcohólica. Casuística neonatal propia en los últimos 12 años. *An Esp Pediatr* 1997; 47 (4): 405-9.
148. Stein MD, Charuvastra A, Anderson B, Sobota M, Friedmanna PD. Alcohol use and HIV risk taking among intravenous drug users. *Addict Behav* 2002; 27: 727: 36.
149. Minkoff HL, Mc Calla S, Delke J, Stevens R, Salwen M, Feldman J. The relationship of cocaine use to syphilis and HIV infections among inner city parturient women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (2): 521-6.
150. Centers for Disease Control and Prevention. Success in implementing Public Health Service guidelines to reduce perinatal transmission of HIV-Louisiana, Michigan, New Jersey and South Carolina 1993, 1995 and 1996. *MMWR* 1998; 47: 688-91.
151. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Saw OD, Brudney K et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283: 1031-7.
152. Vall M, de San José S. El cáncer de cuello uterino y la influencia del VIH en su desarrollo en mujeres jóvenes desfavorecidas socialmente. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 656-7.

153. Vall M, Maguire A, Miret M, Casabona J. Disproportionate high incidence of invasive cervical cancer as an AIDS-indicative disease among young women in Catalonia, Spain. *Sex Transm Dis* 1999; 26 (9): 500-3.
154. Abularach S, Anderson J. Gynecologic problems. En: Anderson J. A guide to clinical care of women with HIV. Disponible en <http://www.hab.hrsa.gov/publications/hrsawomen/chapter6/chapter6.htm>.
155. López J, Cámara MM, Santamaría JM, Baraia J, Zubero Z, Teira R. Infección por VIH y cáncer de cérvix: una llamada de atención para clínicos y planificadores. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 255-6.
156. Massad LS, Riestter KA, Anastos KM, Fruchter RG, Palefsky JM, Burk RD et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999; 21(1): 33-41.
157. Londo R, Bjelland T, Girod C, Glasser M. Prenatal and postpartum Pap smears: do we need both?. *Fam Pract Res J* 1994; 14 (4): 359-67.
158. Leroy V, Ladner J, De Clerq A, Meheus A, Nyiraziraje M, Karita E et al. Cervical dysplasia and HIV type 1 infection in African pregnant women: a cross sectional study, Kigali, Rwanda. The Pregnancy and HIV Study Group (EGE). *Sex Transm Infect Dis* 1999; 75 (2): 103-6.
159. Stratton P, Gupta R, Riestter K, Fox H, Zorrilla C, Tuomala R et al. Cervical dysplasia on cervicovaginal Papanicolau 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.
160. Economos K, Perez N, Delke I, Collado ML, Tancer ML. Abnormal cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81 (6): 915-8.
161. Tabrizi SN, Fairley CK, Chen S, Borg AJ, Baghurst P, Quinn MA et al. Epidemiological characteristics of women with high grade CIN who do and do not have human papillomavirus. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106 (3): 252-7.
162. Kemp EA, Hakenewerth AM, Laurent SL, Gravitt PE, Stoeker J. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (5 Pt 1): 649-56.
163. Hagensee ME, Slavinsky J, Gaffga CM, Suros J, Kissinger P, Martin DH. seroprevalence of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999; 94 (5 Pt 1): 653-8.

164. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Maccarini U, De Benedettis M et al. Latent human papillomavirus infection in pregnant women at term: a case-control study. *J Infect Dis* 1997; 176 (1): 277-80.
165. Arena S, Marconi M, Ubertosi M, Frega A, Arena G, Villani C. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. *Minerva Ginecol* 2002; 54 (3): 225-37.
166. Eckert LO, Watts DH, Koutsky LA, Hawes SE, Stevens CE, Kuypers J, et al. A matched prospective study of human immunodeficiency virus serostatus, human papillomavirus DNA, and cervical lesions detected by cytology and colposcopy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999; 7 (3): 158-64.
167. Figueroa R, Narcio L, Casanova G. Frecuencia de enfermedades transmitidas sexualmente en pacientes en control prenatal. *Ginecol Obstet Mex* 1994; 62: 93-7.
168. Simoes JA, Giraldo PC, Faundes A. Prevalence of cervicovaginal infections during gestation and accuracy of clinical diagnosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998; 6 (3): 129-33.
169. Duerr A, Sierra MF, Feldman J, Clarke SM, Ehrlich I, De Hovitz J. Immune compromise and prevalence of candida vulvovaginitis en human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 252-6.
170. Benito FJ, Aguilera E, Cuesta A, Pardo R, Gómez B, Rodriguez E et al. Prevalencia de candidiasis vaginal en una población obstétrica de bajo riesgo en Santander. *Aten Primaria* 2000; 25 (2): 103-6.
171. Niccolai LM, Kopicko JJ, Kassie A, Petros H, Clark RA, Kissinger P. Incidence and predictors of reinfection with *Trichomonas vaginalis* in HIV-infected women. *Sex Transm Dis* 2000; 27 (5): 284-8.
172. Sutton MY, Sternberg M, Nsuami M, Behets F, Nelson AM, St Louis ME. Trichomoniasis in pregnant human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected congolese women: prevalence, risk factors and association with low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (3): 656-62.
173. Martinez B, Coll O, de Flores M, Hillier SL, Landers DV. Prevalencia de vaginosis bacteriana en una población obstétrica de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1998; 110 (6): 201-4.
174. Park JC, Buono D, Smith DK, Peipert JF, Sobel J, Rompalo A et al; HIV Epidemiology Research Study (HERS) group. Urinary tract infections in women with

- or at risk for human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Sep;187 (3): 581-8.
175. Antelman G, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa EJ, Narh R, Hunter DJ, et al. Nutritional factors and infectious disease contribute to anemia among pregnant women with human immunodeficiency virus in Tanzania. *J Nutr* 2000; 130(8): 1950-7.
176. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Mtimavalye L, Broadhead R, et al. Assessment of iron status using plasma transferrin receptor in pregnant women with and without human immunodeficiency virus infection in Malawi. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(12):872-7.
177. Casellas M, Cerqueira MJ, Ruiz I. Anemia refractaria como forma de presentación de infección por VIH en gestación. *Folia Clínica en Obstetricia y Ginecología* 1997; 4: 39-46.
178. Glantz JC, Roberts DJ. Pregnancy complicated by thrombocytopenia secondary to human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol* 1994; 83 (5 Pt 2): 825-7.
179. Mandelbrot L, Schlienger I, Bongain A, Berrebi A, Pons JC, Ciraru-Vigneron N, Gillet JY, Delfraissy JF. Thrombocytopenia in pregnant women infected with human immunodeficiency virus: maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171 (1): 252-7.
180. Estrada AL. Epidemiology of HIV/AIDS, Hepatitis B, Hepatitis C, and Tuberculosis Among Minority Injection Drug Users. *Public Health Rep* 2002; 117 Suppl 1: S126-34.
181. Herrine SK. Approach to the patient with chronic hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 2002; 136 (10): 747-57.
182. Staples CT, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (1): 150-4.
183. Gyarmathy VA, Neaigus A, Miller M, Friedman SR, Des Jarlais DC. Risk correlates of prevalent HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among noninjecting heroin users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30 (4): 448-56.
184. Bonacini M, Puoti 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.

185. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27 (1): 108-17.
186. Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F et al; Italian Study Group on Mother-to-Infant Hepatitis C Virus Transmission. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis* 2002; 185 (5): 567-72.
187. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1998; 177(6): 1480-8.
188. Hershow RC, Riester KA, Lew J, Quinn TC, Mofenson LM, Davenny K et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-coinfected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1997; 176 (2): 414-20.
189. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339: 1007-12.
190. Maiques-Montesinos V, Cervera-Sanchez J, Bellver-Pradas J, Abad-Carrascosa A, Serra-Serra V. Post-cesarean section morbidity in HIV-positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78 (9): 789-92.
191. Vimercati A, Greco P, Loverro G, Lopalco PL, Pansini V, Selvaggi L. Maternal complications after caesarean section in HIV infected women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90 (1): 73-6.
192. Semprini AE, Castagna C, Ravizza M, Fiore S, Savasi V, Muggiasca ML, et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995; 9 (8): 913-7.
193. Grubert TA, Reindell D, Kastner R, Lutz-Friedrich R, Belohradsky BH, Dathe O. Complications after caesarean section in HIV-1 infected women not taking anti-retroviral treatment. *Lancet* 1999; 354: 1612-13.
194. Read JS. Cesarean section delivery to prevent vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. Associated risks and other considerations. *An N Y Acad Sci* 2000; 918: 115-21.

195. Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Whitehouse J, Fowler MG, Read J. Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus-infected women with CD4 lymphocyte counts of \leq 500/microL. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 100-7.
196. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, Pannier E, Le Bret T, Brival ML, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (4): 784-9.
197. Hamers FF, Batter V, Downs AM, Alix J, Cazein F, Brunet JB. The HIV epidemic associated with injecting drug use in Europe: geographic and time trends. *AIDS* 1997; 11 (11): 1365-74.
198. Martin I, Aguayo DM, León M, Cuesta F, Merino D, Galvez J et al. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en mujeres. *An Med Intern* 1995; 12 (12): 576-83.
199. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. 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. *MMWR* 2002; 51 (RR-18): 1-38.
200. Orden Ministerial de 18 de febrero de 1987 del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre pruebas de detección de VIH en las donaciones de sangre. *Boletín Oficial del Estado* de 20 de febrero de 1987.
201. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Public Health Service recommendations for human immunodeficiency virus counseling and voluntary testing for pregnant women. *MMWR* 1995; 44 (RR-7): 1-15.
202. Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA. Infección por VIH y embarazo. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre SIDA nº 6. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1996.
203. Centers for Disease Control and Prevention. Successful implementation of Perinatal HIV Prevention Guidelines. *MMWR* 2001; 50 (RR-16): 15-28.
204. Porter K, Wall PG, Evans BG. Factors associated with lack of awareness of HIV infection before diagnosis of AIDS. *BMJ* 1993; 307: 20-3.
205. Couturier E, Schwoebel U, Michon C, Hubert JB, Delman MC, Morlat P et al. determinants of delayed diagnosis of HIV infection in France, 1993-1995. *AIDS* 1998; 12: 795-800.

206. Castilla J, Sobrino P, de la Fuente L, Noguera I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS* 2002; 16: 1945-51.
207. Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA nº 2. Tuberculosis e infección por VIH. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
208. Martínez-Vázquez JM, Cabarcos A, Barrios E. Tuberculosis e infección por el VIH: epidemiología (primera de tres partes). *An Med Interna* 1997; 14: 253-6.
209. Mofenson LM, Rodríguez EM, Hershov R, Fox HE, Landesman S, Tuomala R. Mycobacterium tuberculosis infection in pregnant and nonpregnant women infected with HIV in the Women and Infants Transmission Study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1066-72.
210. Biggar RJ, Pahwa S, Minkoff H, Mendes H, Willoughby A, Landesman S, Goedert JJ. Immunosuppression in pregnant women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 (5): 1239-44.
211. Coyne BA, Landers DV. The immunology of HIV disease and pregnancy and possible interactions. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990; 17 (3): 595-606.
212. Alger LS, Farley JJ, Robinson BA, Hines SE, Berchin JM, Johnson JP. Interactions of human immunodeficiency virus infection and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 787-96.
213. Berrebi A, Kobuch WE, Puel J, Tricoire J, Herne P, Grandjean H et al. Influence of pregnancy on human immunodeficiency virus disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37 (3): 211-7.
214. Weisser M, Rudin C, Battegay M, Pfluger D, Kully C, Egger M. Does pregnancy influence the course of HIV infection?. Evidence from two large Swiss cohort studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17 (5): 404-10.
215. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
216. Orloff SL, Bulterys M, Vink P, Nesheim S, Abrams EJ, Schoenbau P et al. Maternal characteristics associated with antenatal, intrapartum and neonatal zidovudine use in four U.S. cities 1994-1998. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28 (1): 65-72.

217. Turner BJ, Newschaffer CJ, Zhang D, Fanning T, Hauck WW. Translating clinical trial results into practice: the effect of an AIDS Clinical Trial on prescribed antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant women. *Ann Intern Med* 1999; 130: 979-86.
218. Luber AD, Dong BJ. Antiretroviral therapy for pregnant HIV-infected women [carta]. *Ann Intern Med* 2000; 132: 509.
219. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of perinatal HIV infection- Michigan 1993-2000. *MMWR* 2002; 51 (5): 94-7.
220. Shapiro D, Tuomala R, Samelson R, Burchett S, Ciupak G, Mc Namara J et al. Mother-to-child HIV transmission according to antiretroviral therapy, mode of delivery and viral load (PACTG 367) [Abstract 114]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
221. Solís I for the Spanish cohort of HIV-infected mothers pairs. Maternal characteristics of HIV-infected women in a prospective survey of antiretroviral treatment during pregnancy and maternal and neonatal effects. Preliminary results. [Abstract 185]. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Atenas 28-31 oct 2001.
222. Solís I, Ramos JT, Fortuny C, Almeda J, Bates I, Beceiro J et al. Experience on antiretroviral therapy during pregnancy: results from a large multicenter study [Abstract WePeB5961]. XIV International AIDS Conference. Barcelona 7-12 jul 2002.
223. Minkoff H, Augenbraum M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 478-89.
224. Burns DN, Nourjah P, Wright DJ, Minkoff H, Landesman S, Rubinstein A, et al. Changes in immune activation markers during pregnancy and postpartum. *J Reprod Immunol* 1999; 42 (2): 147-65.
225. Mikyas Y, Aziz N, Harawa N, Gorre M, Neagos N, Nogueira M, et al. Immunologic activation during pregnancy: serial measurement of lymphocyte phenotype and serum activation molecules in HIV-infected and uninfected women. *J Reprod Immunol* 1997; 33 (2): 157-70.
226. Rich KC, Siegel JN, Jennings C, Rydman RJ, Landay AL. CD8⁺ lymphocytes in pregnancy and HIV infection: characterization of CD8⁺ subpopulations and CD8⁺ noncytotoxic antiviral activity. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15 (7): 665-70.
227. Tuomala RE, Kalish LA, Zorilla C, Fox H, Shearer W, Landay A et al. Changes in total, CD4⁺, and CD8⁺ lymphocytes during pregnancy and 1 year postpartum in

- human immunodeficiency virus-infected women. The Women and Infants Transmission Study. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 967-74.
228. Miotti PG, Liomba G, Dallabetta GA, Hoover DR, Chipangwi JD, Saah AJ et al. T-lymphocyte subsets during and after pregnancy: analysis in human immunodeficiency virus type-1 infected and uninfected Malawian mothers. *J Infect Dis* 1992; 165: 1116-9.
229. Johnstone FD, Thong KJ, Bird AG, Whitelaw J. Lymphocyte subpopulations in early human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 83 (6): 941-6.
230. Burns DN, Nourjah P, Minkoff H, Korelitz J, Biggar RJ, Landesman S et al. Changes in CD4+ and CD8+ cell levels during pregnancy and post partum in women seropositive and seronegative for human immunodeficiency virus-1. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (5): 1461-8.
231. Brettler RP, Raab GM, Ross A, Fielding KL, Gore SM, Bird AG. HIV infection in women: immunological markers and the influence of pregnancy. *AIDS* 1995; 9 (10): 1177-84.
232. Kuhnert M, Strohmeier R, Stegmüller M, Halberstadt E. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 147-51.
233. Temmerman M, Nagelkerke N, Bwayo J, Chomba EN, Ndinya-Achola J, Piot P. HIV-1 and immunological changes during pregnancy: a comparison between HIV-1-seropositive and HIV-1-seronegative women in Nairobi, Kenya. *AIDS* 1995; 9 (9): 1057-60.
234. The European Collaborative Study and the Swiss HIV Pregnancy Cohort. Immunological markers in HIV-infected pregnant women *AIDS* 1997; 11: 1859-65.
235. Vimercati A, Greco P, Lopalco PL, Loverro G, Fiore JR, Bettocchi S et al. Immunological markers in HIV-infected pregnant and non-pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90: 37-41.
236. Van Benthem BHB, Vernazza P, Coutinho RA, Prins M. The impact of pregnancy and menopause on CD4 lymphocyte counts in HIV-infected women. *AIDS* 2002; 16 (6): 919-24.
237. Taylor JM, Falrey JL, Detels R, Giorgi JV. CD4 percentage, CD4 number and CD4: CD8 ratio in HIV infection: which to choose and how to use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 1351-4.

238. Lifson AR, Hessel NA, Buchbinder SP, O'Malley PM, Barnhart L, Segal M et al. Serum beta2-microglobulin and prediction of progression to AIDS in HIV infection. *Lancet* 1992; 339: 1436-40.
239. Bardeguez AD, Connor E, Stephens R, Denny TN, Holland B, Oleske J. Effect of human immunodeficiency virus infection on serum beta2-microglobulin levels in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 537-42.
240. Piatak M, Saag MS, Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC et al. Determination of plasma viral load in HIV-1 infection by quantitative competitive polymerase chain reaction. *AIDS* 1993; 7 (Suppl 2): S65-71.
241. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, De Gruttola V, Fischl MA et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess clinical benefit to antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177: 40-7.
242. Junghans C, Lederberger B, Chan P, Weber R, Egger M for the Swiss Cohort Study. Sex differences in HIV-1 viral load on progression to AIDS. *Lancet* 1999; 353: 589-91.
243. European Collaborative Study. Level and pattern of HIV-1-RNA viral load over age: differences between girls and boys?. *AIDS* 2002; 16: 97-104.
244. Lu W, Andrieu JM. Early identification of human immunodeficiency virus-infected asymptomatic subjects susceptible to zidovudine by quantitative virus coculture and reverse transcription-linked polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1993; 167: 1014-20
245. Hammer SM, Squires KE, Huges MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
246. Yamashita TE, Phair JP, Muñoz A, Margolick JB, Detels R, O'Brien SJ et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001; 15: 735-46.
247. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 1998; 47 (RR-5): 39-82.
248. Yeni PG, Hammer SM, Carpenter CJ, Cooper DA, Fischl MA, Gatell JM et al. Antiretroviral treatment for adult HIV infection in 2002. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2002; 288: 222-35.

249. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, Mc Sherry GD 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: 1621-9.
250. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim M-S, Plaeger S, Boyer PJ et al. 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: 599-605.
251. Morris BA, Cu-Uvin S, Harwell JI, Garb J, Zorrilla C, Vajaranant M et al. Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 306-11.
252. McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 641-6.
253. Kuman R, Udurman S, Khurranna A. Impact of maternal HIV-1 infection on perinatal outcome. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49: 137-43
254. Turner BJ, Mc Kee LJ, Silverman NS, Hanck WW, Fanning TR, Markson LE. Prenatal care and birth outcomes of a cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12: 259-67.
255. Temmerman M, Chomba EN, Ndinya-Achola J, Plummer FA, Coppens M, Piot P. Maternal immunodeficiency virus-1 infection and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 495-501.
256. Halsey NA, Boulos R, Holt RE, Ruff A, Brutus JR, Kissinger P et al. Transmission of HIV-1 infection from mothers to infants in Haiti. Impact on childhood mortality and malnutrition. The CDS/JHV AIDS Project Team. *JAMA* 1990; 264 (16): 2088-92.
257. Minkoff HL, Henderson C, Mendez H, Gail MH, Holman S, Willoughby A et al. Pregnancy outcomes among mothers infected with human immunodeficiency virus and uninfected control subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (5 Pt 1): 1598-1604.
258. Geary FH, Lindsay MK, Graves WL, Williams HA, Risby J. HIV infection is not a risk factor for adverse perinatal outcomes. *J Matern Fetal Med* 1995; 12: 118-21.

259. Bulterys M, Chao A, Munyenmana S, Kurawige JB, Nawrocki P, Habimana P et al. Maternal human immunodeficiency virus 1 infection and intrauterine growth: a prospective cohort study in Butare, Rwanda. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 94-100.
260. Leroy V, Ladner J, Nyiraziraje M, De Clerq E, Bazubagira A, Van de Perre P 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): 643-50.
261. Semprini AE, Ravizza M, Bucceri A, Vucetich A, Pandi G. Perinatal outcome in HIV-infected pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30 (1): 15-8.
262. Arcas J, Figueras J, Vilanova JM, Comas L, Jimenez R, Cruz M. Recién nacido de madre adicta a las drogas: aspectos maternos, perinatológicos, neonatales y síndrome de abstinencia. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 123-7.
263. Gala FJ, Bas P, Lupiani M, Díaz M, Dávila JM, Martínez JM. Test de Apgar e infección por VIH/SIDA: un estudio en nacidos/as de adictas a drogas por vía parenteral (ADVP). *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana* 1997; 14 (2): 149-56.
264. Bucceri A, Luchini L, Rancilio L, Grossi E, Ferraris G, Rossi G et al. Pregnancy outcome among HIV positive and negative intravenous drug users. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 72 (2): 169-74.
265. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman JH, Cliver SP, Davis RO et al. Smoking, maternal age, fetal growth and gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 53-8.
266. Markson LE, Turner BJ, Houchens R, Silverman NS, Cosler L, Takyi BK. Association of maternal HIV infection with low birth weight. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13: 227-34.
267. Martin R, Boyer P, Hammill H, Peavy H, Platzker A, Settlege R et al. Incidence of premature birth and neonatal respiratory disease in infants of HIV-positive mothers. *J Pediatr* 1997; 131: 851-6.
268. Soriano T, Juarranz M, Valero J, Martinez D, Calle M, Dominguez V. Estudio del bajo peso al nacer en dos áreas sanitarias de Madrid. *Medicina General* 2002; 43: 263-73.
269. Tough SC, Newburn-Cook C, Johnston DW, Swenson LW, Rose S, Belik J. Procreación tardía y su influencia en los cambios de las tasas poblacionales de bajo peso al nacer, partos múltiples y partos pretérmino. *Pediatrics (Ed esp)* 2002; 53 (3): 177.

270. European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10: 1675-81.
271. Stratton P, Tuomala RE, Abboud R, Rodriguez E, Rich K, Pitt J et al. 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 Retrovirology* 1999; 20 (2):179-86.
272. Dreyfuss ML, Msamanga GI, Spiegelman D, Hunter DJ, Urassa EJ, Hertmark E et al. determinants of low birth weight among HIV-infected pregnant women in Tanzania. *Am J Clin Nutr* 2001; 74 (6): 814-26.
273. Kuman RM, Khuranna A. Pregnancy outcome in women with beta-thalassemia major and HIV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77 (2): 163-9.
274. Lambert JS, Watts DH, Mofenson L, Stiehm ER, Harris DR, Bethel J et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. *Pediatric AIDS Trials Group 185 Team. AIDS* 2000; 14 (10): 1389-99.
275. Fawzi W. Nutritional factors and vertical transmission of HIV-1. *Epidemiology and potential mechanisms. Ann NY Acad Sci* 2000; 918: 99-114.
276. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 353-60.
277. French JI, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol* 1999; 93(5 Pt 1):715-24.
278. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173 (4): 1231-5.
279. McGregor JA, French JI, Parker R, Draper D, Patterson E, Jones W et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 (1):157-67.
280. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight

- infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(26): 1737-42.
281. Ellis J, Williams H, Graves W, Lindsay MK. Human immunodeficiency virus infection is a risk factor for adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 903-6.
282. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C 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 Study. *AIDS* 1998; 12 (18): F241-F247.
283. The European Collaborative Study and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14: 2913-20.
284. Goldstein PJ, Smit R, Stevens M, Sever JL. Association between HIV in pregnancy and antiretroviral therapy, including protease inhibitors and low birth weight infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8(2):94-8
285. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LE, Bryson Y, Culnane M, Hughes MD et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1863-70.
286. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe. Results from 13 Perinatal Studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 506-10.
287. Lallemand M, Le Coeur S, Samba L, Cheynier D, M'Pele P, Nzingoula S et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 in Congo, Central Africa. Congolese Research Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. *AIDS* 1994; 8 (10): 1451-6.
288. Cooper ER, Nugent RP, Diaz C, Pitt J, Hanson C, Kalish LA et al. After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy and the subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *J Infect Dis* 1996; 174: 1207-11.
289. Mayaux MJ, Blanche S, Rouzioux C, Le Chenadec J, Chambuin V, Firtion G et al. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: The French Cohort Study: 7 years of follow-up observation. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8: 188-94.

290. Turner BJ, Hauck WW, Fanning TR, Markson LE. Cigarette smoking and maternal-child HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14 (4): 327-37.
291. Burns DN, Landesman S, Muenz LR, Nugent RP, Goedert JJ, Minkoff H et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7 (7): 718-26.
292. Rodriguez EM, Mofenson LM, Chang BH, Rich KC, Fowler MG, Smeriglio V. Association of maternal drug use during pregnancy with maternal HIV culture positivity and perinatal HIV transmission. *AIDS* 1996; 10 (3): 273-82.
293. Nair P, Alger L, Hines S, Seiden S, Hebel R, Johnson JP. Maternal and neonatal characteristics associated with HIV infection in infants of seropositive women. *J Acq Immune Defic Syndr* 1993; 6: 298-302.
294. Bulterys M, Landesman S, Burns DN, Rubinstein A, Goedert JJ. Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15: 76-82.
295. Matheson PB, Thomas PA, Abrams EJ, Pliner V, Lambert G, Bamji M et al. Heterosexual behavior during pregnancy and perinatal transmission of HIV-1. *AIDS* 1996; 10: 1249-56.
296. Bulterys M, Chao A, Dushimimana A, Habimana P, Nawrocki P, Kurawige JB et al. Multiple sexual partners and mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1993; 7: 1639-45.
297. Lee J, Hallmark RJ, Frenkel LM, Del Priore G. Maternal syphilis and vertical perinatal transmission of human immunodeficiency virus type-1 infection. *Int J Obstet Gynecol* 1998; 63 (3): 247-52.
298. Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, Abrams EJ, Lambert G, Bamji M et al. Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. *J Infect Dis* 1999; 179: 52-8.
299. Report of a Consensus Workshop, Siena, Italy, January 17-18, 1992. Maternal factors involved in mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5 (10): 1019-29.
300. Pitt J, Brambilla D, Reichelderfer P, Landay A, Mc Intosh K, Burns D et al. Maternal immunologic and virologic risk factors for infant human immunodeficiency

- virus type 1 infection: findings from the Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1997; 175: 567-75.
301. Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Teglas JP, Firtion G, Monpoux F et al. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 1994; 330 (5): 308-12.
 302. Simonds RJ, Steketee R, Nesheim S, Matheson P, Palumbo P, Alger L et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. *AIDS* 1998; 12: 301-8.
 303. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekacewicz C, Mandelbrot L, Ciraru-Vigneron L et al. Maternal virus load during pregnancy and the mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French Perinatal Cohort Studies. *J Infect Dis* 1997; 175: 172-5.
 304. Borkowsky W, Krasinski K, Cao Y, Ho D, Pollack H, Moore T et al. correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. *J Pediatr* 1994; 125: 345-51.
 305. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Galli L, Tibaldi C, Vierucci A et al. AIDS appearance in children is associated with the velocity of disease progression in their mothers. *J Infect Dis* 1994; 170 (4): 1000-2.
 306. Plaeger S, Bermudez S, Mikyas Y, Harawa N, Dickover R, Mark D et al. Decreased CD8 cell-mediated viral suppression and other immunologic characteristics of women who transmit human immunodeficiency virus to their infants. *J Infect Dis* 1999; 179: 1388-94.
 307. Dickover RE, Garratty E, Plaeger S, Bryson Y. Perinatal transmission of major, minor and multiple maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in utero and intrapartum. *J Virol* 2001; 75: 2194-203.
 308. St Louis ME, Kamenga M, Brown C, Nelson AM, Manzila T, Batter V et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. *JAMA* 1993; 269: 2853-9.
 309. Scarlatti G, Lombardi V, Plebani A, Principi N, Vegni C, Ferraris G et al. Polymerase chain reaction, virus isolation and antigen assay in HIV-1 antibody positive mothers and their children. *AIDS* 1991; 5: 1173-8.
 310. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Prevención de la transmisión vertical. En: *Infección por VIH y SIDA. Plan Multisectorial 2001-2005*. España, julio 2001. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Ministerio de Sanidad y

- Consumo, p: 38-9. Disponible en http://www.msc.es/sida/plan_movilizacion /plan_multisectorial_20012005.pdf
311. Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR* 2001; 50 (RR-19): 59-85.
 312. Lindegren ML, Byers RH, Thomas P et al. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 1999; 282: 531-8.
 313. Branson BM. Rapid tests for HIV antibody. *AIDS Rev* 2000; 2: 76-83.
 314. Minkoff H, O'Sullivan MJ. The case for rapid HIV testing during labor. *JAMA* 1998; 279: 1743-4.
 315. Stetler HC, Granade TC, Nuñez CA, Meza R, Terrell S, Amador L et al. Field evaluation of rapid HIV serologic test for screening and confirming HIV-1 infection in Honduras. *AIDS* 1997; 11: 369-75.
 316. Boyer PJ, Dillon M, Navaie M, Deveikis A, Keller M, O'Rourke S et al. Factors predictive of maternal-fetal transmission of HIV-1. Preliminary analysis of zidovudine given during pregnancy and/or delivery. *JAMA* 1994; 271: 1925-30.
 317. Mofenson LM, Lambert JS, Stieh ER, Bethel J, Meyer MA, Whitehouse J et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999; 341: 385-93.
 318. Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bogain A, Berebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Benifla JL et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French Perinatal Cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 661-7.
 319. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 897-908.
 320. Viscarello RR, Copperman AB, DeGennaro NJ. Is the risk of perinatal transmission of human immunodeficiency virus increased by the intrapartum use of spiral electrodes or fetal scalp pH sampling?. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (1 Pt 1): 243-4.
 321. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Navarro C. Intrapartum fetal invasive procedures and perinatal transmission of HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 87 (1): 63-7.

322. Bucci AM, Somigliana E, Vignali M. Early invasive diagnostic techniques during pregnancy in HIV-infected women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 82-83.
323. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 585-9.
324. Landesman S, Kaiish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-23.
325. Van Dyke RB, Korber BT, Popek E, Mackers C, Widmayer SM, Bardeguet A et al. The Ariel Project: A prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179: 319-28.
326. 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: 357-68.
327. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Public Health Service Task Force on use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR* 1994; 43 (RR-11): 1-21.
328. Fiscus SA, Adimora AA, Schoenbach VJ, Lim W, McKinney R, Rupar D. Perinatal HIV infection and the effect of zidovudine therapy on transmission in rural and urban counties. *JAMA* 1996; 275: 1483-8.
329. Stiehler ER, Lambert JS, Mofenson LM, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R et al. Efficacy of zidovudine and hyperimmune HIV immunoglobulin for reducing perinatal transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 185. *J Infect Dis* 1999; 179: 567-75.
330. Siegrist CA, Yerly S, Kaiser L, Wyler CA, Perrin L. Mother to child transmission of zidovudine-resistant HIV-1. *Lancet* 1994; 344: 1771-2.
331. Frenkel LM, Wagner LE, Demeter LM, Dewhurst S, Coombs RW, Murante BL et al. Effects of zidovudine use during pregnancy on resistance and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (5): 1321-6.
332. Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, Frenkel LM, Mc Sherry GD, Britto P et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zi-

- dovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076. *J Infect Dis* 1998; 177: 557-64.
333. Welles SL, Pitt J, Colgrove R, McIntosh K, Chung PH, Colson A et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the Women and Infants Transmission Study. *AIDS* 2000; 14: 263-71.
334. Bauer G, Pitt J, Colgrove R, Welles SL. Phenotypic zidovudine (ZDV) resistance and perinatal HIV-1 transmission. [Abstract 711]. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 4-8 feb 2001.
335. Kully C, Yerly S, Erb P, Kind C, Krautheim A, Perrin L et al. Codon 215 mutations in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *J Infect Dis* 1999; 179: 705-8.
336. De Jose MI, Ramos JT, Alvarez S, Jimenez JL, Muñoz-Fernández MA. Vertical transmission of HIV-1 variants resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2738-9.
337. Parker M, Wade N, Gallagher BK, Cheku B, Lloyd RM, Sullivan T et al. Prevalence of genotypic resistance in HIV-infected newborns in New York State. [Abstract 800-W]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
338. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 773-80.
339. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Correau AM et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 343: 982-91.
340. The PETRA Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda (PETRA Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1178-86.
341. Chaisilwattana P, Chokephaibulkit K, Chalermchockcharoentik A, Vanprapar N, Sirimai K, Chearsful S et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1405-13.

342. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berebi A, Benifla JL, Burgard M et al. Lamivudine-zidovudine in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 153-8.
343. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 795-802.
344. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission. A randomized trial. *JAMA* 2002; 288: 189-98.
345. Guliano M, Galluzzo T, Amici R, Declich S, Okong P, Kituuka P et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving short-course antiretrovirals regimens with ZDV and 3TC to prevent perinatal transmission (PETRA Study) [Abstract 802-W]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
346. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, Charbonneau TT, French PT, Wang L et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409-14.
347. Brocklehurst P, Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, vol 4, 2002. Oxford: Update Software.
348. Gorsky RD, Farnham PG, Strauss WL, Caldwell B, Holtgrave DR, Simonds RJ et al. Preventing perinatal transmission of HIV-1. Costs and effectiveness of a recommended intervention. *Public Health Rep* 1996; 111: 335-41.
349. Hill JB, Sheffield JS, Zeeman GG, Wendel GD. Hepatotoxicity with antiretroviral treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 2001; 98 (5 Pt 2): 909-11.
350. Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's Adverse Event Reporting System (AERS) [Abstract LB14]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
351. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barre T, Firion G et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-9.

352. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berebi A, Benifla JL, Burgard M et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 184: 2083-93.
353. The Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 261-8.
354. Culnane M, Fowler MG, Lee SS, Mc Sherry G, Brady M, O'Donnell K et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; 281: 151-7.
355. Chotpitayasunondh T, Vanprapar N, Simonds RJ, Chokephaibulkit K, Waranavat N, Mock P et al. Safety of late in utero exposure to zidovudine in infants born to human immunodeficiency virus-infected mothers: Bangkok. *Pediatrics* 2001; 107 (1). Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/1/e5>.
356. García-Fructuoso M for the Spanish cohort of HIV-infected mothers pairs. Clinical and epidemiological study of exposed children to HIV and/or antiretroviral drugs: Spanish preliminary results. [Abstract 189]. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Atenas 28-31 oct 2001.
357. Alimenti A, Ogilvie G, Burdge D, Money D, Forbes J. Lactic acidemia in infants exposed to perinatal antiretroviral therapy [Abstract 113]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
358. Hanson IC, Antonelli A, Sperling RS, Oleske JM, Cooper E, Culnane M et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 463-7.
359. Blackwell SC, Sahai A, Hassan SS, Treadwell MC, Tomlinson MW, Jones TB et al. Effects of intrapartum zidovudine therapy on fetal heart rate parameters in women with human immunodeficiency virus infection. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 413-6.
360. Safety and toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy. May 23, 2002. Disponible en http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal/html_safety_and_toxicity_05_23_02.html.
361. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162: 355.

362. García PM, Beckerman K, Watts HW, Rodriguez E, Fox H, Tilson H et al. Assessing the teratogenic potential of antiretroviral drugs: data from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [Abstract I-1325]. 41th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Chicago 16-19 dic 2001.
363. Conner SD, Covington DL, Doi PA, Swinson J, Daniels EM. Risk of birth defects associated with nelfinavir exposure during pregnancy. [Abstract 114]. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 10-14 feb 2003.
364. Proyecto para la elaboración de un Registro de mujeres seropositivas tratadas con fármacos antirretrovirales durante la gestación. Evaluación de la efectividad en la prevención de la transmisión vertical y seguridad en la madre y en el niño. Disponible en: http://www.fipse.com/proy_1convoc/Ramos_Amador.htm
365. Weiser B, Nachman S, Tropper P, Viscosi KH, Grimson R, Baxter G et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 during pregnancy: relationship of viral titer to mother-to-child transmission and stability of viral load. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91 (17); 8037-41.
366. Burns DN, Landesman S, Wright DJ, Waters D, Mitchell RM, Rubinstein A et al. Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 1997; 175: 1206-10.
367. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. AIDS 1999; 13 (3): 407-14.
368. Coll O, Hernandez M, Boucher CAB, Fortuny C, de Tejada BM, Canet Y et al. Vertical HIV-1 transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997; 14: 26-30.
369. Fang G, Burger H, Grimson R, Tropper P, Nachman S, Mayers D et al. Maternal plasma immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92: 12100-4.
370. Shapiro DE, Sperling RS, Coombs RW. Effect of zidovudine on perinatal HIV-1 transmission and maternal viral load. Lancet 1999; 354: 156.

371. Melvin AJ, Burchett SK, Watts DH, Hitti J, Hughes JP, Mc Lellan CL et al. Effect of pregnancy and zidovudine therapy on viral load in HIV-1 infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14: 232-6.
372. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med*; 341: 394-402.
373. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183: 539-45.
374. Casey BM, Bawdon RE. Placental transfer of ritonavir with zidovudine in the ex vivo placental perfusion model. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (3 Pt 1): 758-61.
375. Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, Telenti A, Schreyer A, Biollaz J et al. transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002; 16 (6): 889-93.
376. Newell ML, Peckham C, De Rossi A, Ehrnst A, Grosch-Worner I, Coll O, De Wolf F. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999; 13: 1377-85.
377. Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ, Goedert JJ. The International Registry of HIV-exposed twins. Birth order, delivery route and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. *J Pediatr* 1995; 126: 625-32.
378. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux ML, Griscelli C et al. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1330-7.
379. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992; 327: 1246-7.
380. Chouquet C, Richardson S, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, et al. Timing of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission from mother to child: bayesian estimation using a mixture. *Stat Med* 1999; 18 (7): 815-33.
381. Chandwani S, Greco MA, Mittal K, Antoine C, Krasinski K, Borkowsky W. Pathology and HIV expression in term placentas of seropositive women. *J Infect Dis* 1991; 163: 1134-8.

382. Zachar V, Zacharova V, Fink T, Thomas RA, King BR, Ebbesen P et al. Genetic analysis reveals ongoing HIV type 1 evolution in infected human placental trophoblast. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 1673-83.
383. Katz JM, Fox CH, Eglinton GS, Meyers WA, Queenan JT. Relationship between human immunodeficiency virus-1 RNA identification in placenta and perinatal outcome. *J Perinatol* 1997; 17: 119-24.
384. Backe E, Jimenez E, Unger M, Schafer A, Vocks-Hauck M, Grosch-Worner I et al. Vertical human immunodeficiency virus transmission: a study of placental pathology in relation to maternal risk factors. *Am J Perinatol* 1994; 11 (5): 326-30.
385. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, Cassol SA, Roques P, Borkowsky W et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intrapartum transmission. *AIDS* 1995; 9: F7-F11.
386. Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, Mtimavalye L, Broadhead R, Justesen A. Perinatal intervention trial in Africa: effect of al birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996; 347: 1647-50.
387. Mostad SB, Kreiss JK. Shedding of HIV-1 in the genital tract. *AIDS* 1996; 10: 1305-15.
388. Clemetson DBA, Moss GB, Willerford DM, Hensel M, Emonyi W, Holmes KK et al. Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. *JAMA* 1993; 269: 2860-4.
389. Critchlow CW, Hawes S, Redman M, Sow P, Kiviat N. Detection of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 and type 2 RNA in vaginal secretions among women in Senegal, West Africa. [Abstract 19]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
390. Hennin Y, Mandelbrot L, Henrion R, Pradineaud R, Pontagnier L. HIV in the cervicovaginal secretions of pregnant and non-pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 72-5.
391. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Mikozi M, Hirano K, Chen DS et al. Least microtransfusion from mother to fetus in elective cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 244-248.
392. The European Collaborative Study. Caesarean section and risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet.* 1994; 343:1464-1467.

393. Dunn DT, Newell ML, Mayaux MJ, Kind C, Hutto C, Goedert JJ et al. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a review of prospective studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 1064-6.
394. The European Collaborative Study. Therapeutic and other interventions to reduce the risk of mother-to-child transmission of HIV-1 in Europe. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105 (7): 704-9.
395. Maguire A, Sanchez E, Fortuny C, Casabona J. Potential risk factors for vertical HIV-1 transmission in Catalonia, Spain: the protective role of cesarean section. The Working Group on HIV-1 Vertical Transmission in Catalonia. *AIDS* 1997; 11(15): 1851-7.
396. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort *JAMA* 1998; 280 (1): 55-60.
397. Kind C, Rudin C, Siegrist CA, Wyler CA, Biedermann K, Lauper U, et al. 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.
398. Towers CV, Deveikis A, Asrat T, Major C, Nageotte MP. A "bloodless cesarean section" and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179 (3 Pt 1): 708-14.
399. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-87.
400. Star J, Powrie R, Cu-Uvin S, Carpenter CJ. Should women with human immunodeficiency virus be delivered by cesarean?. *Obstet Gynecol* 1999; 799-801.
401. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1035-9.
402. Rowland BL, Vermillion ST, Soper DE. Scheduled cesarean delivery and the prevention of human immunodeficiency virus transmission: a survey of practicing obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (2 Pt 1): 327-31.
403. Halpern MT, Read JS, Ganoczy DA, Harris DR. Cost-effectiveness of cesarean section delivery to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2000; 14: 691-700.

404. Joao EC, Cruz ML, Bazin G, Calvet G, Salgado L, d'Ippolito M et al. Factors associated with vertical transmission in a cohort of HIV+ pregnant women in Rio de Janeiro, Brazil. [Abstract 790-W]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
405. European Collaborative Study. Perinatal findings in children born to HIV-infected mothers. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 136-41.
406. Tovo P, de Martino M, Gabiano C, Galli L, Cappello N, Ruga E et al. Mode of delivery and gestational age influence perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 11: 88-94.
407. Abrams EJ, Matheson PB, Thomas PA, Thea DM, Krasinski K, Lambert G et al. Neonatal predictors of infection status and early death among 332 infants at risk of HIV-1 infection monitored prospectively from birth. *Pediatrics* 1995; 96: 451-8.
408. Kovacs A, Schluchter M, Easley K, Demmler G, Shearer W, La Russa P et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1 infected women. *N Engl J Med* 1999; 341: 77-84.
409. Mentzer D, Kreuz W. CMV coinfection and disease progression in vertically acquired HIV infection [carta]. *Arch Dis Child* 1999; 81:189.
410. Pitt J, Schluchter M, Jenson H, Kovacs A, La Russa P, McIntosh K et al. Maternal and perinatal factors related to maternal-infant transmission of HIV-1 in the P2C2 study: the role of EBV shedding. Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV-1 Infection (P2C2 HIV) Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19: 462-70.
411. Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos IR. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1102-6.
412. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, Cervi MC, Duarte G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1998; 132: 285-90.
413. Helfgott A. TORCH testing in HIV-infected women. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42 (1):149-62.
414. Schwebke H, Henry K, Balfour HH, Olson D, Crane RT, Jordan MC. Congenital cytomegalovirus infection as a result of non primary cytomegalovirus disease in a mother with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1995; 126: 293-5.

415. O'Sullivan C, Drew W, Mc Mullen D, Mines R, Lee J, Kaslow R et al. decrease of CMV replication in HIV infected patients after treatment with highly active antiretroviral treatment. [Abstract 457]. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 31 ene- 4 feb 1999.
416. Furrer H, Jacobson MA, Reiss P, Telenti A. Discontinuation of prophylaxis against opportunistic infections in HIV-infected persons receiving potent combination antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 1999; 1: 179-88.
417. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2002; 51 (RR-08): 1-46.
418. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340: 585-8.
419. Datta P, Embree JE, Kreiss JK, Ndinya-Achola JO, Braddick JK, Temmerman M. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: report from the Nairobi Study. *J Infect Dis* 1994; 170: 1134-40.
420. Pillay K, Coutoudis A, York D, Kuhn L, Coovadis HM. Cell-free virus in breast milk of HIV-1 seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 330-6.
421. Rousseau C, Richardson B, Steele M, John G, Nduati R, Mbori-Ngacha D et al. Breastmilk HIV-1 viral load is associated with viral load in other compartments, host genotype and perinatal transmission. [Abstract 792-W]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
422. Bertolli J, St Louis ME, Simonds RJ, Nieburg P, Kamenga M, Brown C et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1996; 174: 722-6.
423. Embree JE, Njenga S, Datta P, Nagelkerke NJ, Ndinya-Achola JO, Mohamed Z et al. Risk factors for postnatal mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2000; 14:2535-41.
424. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for assisting in the prevention of perinatal transmission of human T-lymphotropic virus type III /lymphadenopathy-associated virus and acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 1985; 34: 721-6.

425. WHO Technical consultation on behalf the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Interagency Task Team on Mother-to-Child Transmission of HIV, Geneva 11-13 octobre 2000. Disponible en who.int/reproductive-health/rtis/MTCT/mtct_consultation_october_2000/
426. Polycarpou A, Ntais C, Korber BT, Elrich HA, Winchester R, Krogstad P et al. Association between mother and infant HLA class I and class II and their concordance with the risk of perinatal HIV-1 transmission. [Abstract 116]. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 24-28 feb 2002.
427. Winchester R, Chen Y, Rose S, Selby J, Borkowsky W. Major histocompatibility complex class II DR alleles DRB1*1501 and those encoding HLA-DR 13 are preferentially associated with a diminution in maternally transmitted human immunodeficiency virus 1 infection in different ethnic groups: determination by an automated sequence-based typing method. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92 (26): 12374-8.
428. Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, Liomba G, Yang L, Saah AJ et al. Infant mortality and maternal vitamin A deficiency during human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 966-72.
429. Greenberg BL, Semba RD, Vink PE, Farley JJ, Sivapalingam M, Steketee RW et al. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS* 1997; 11: 325-32.
430. Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, Saah AJ, Canner JK, Dallabetta GA et al. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1994; 343: 1593-7.
431. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, Urassa EJN, Mc Grath N, Mwakagile D et al. Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *Lancet* 1998; 351: 1477-82.