

TESIS DOCTORAL



**Revisión de la Transmisión Vertical
del VIH en nuestro medio,
periodo 2000-2012**

Laura Ferreras Antolín

Departamento de Farmacología y Pediatría
Facultad de Medicina
Málaga 2017

Directores de tesis:
Dr. David Moreno Pérez
Prof. Francisco Javier Pérez Frías

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Laura Ferreras Antolín

 <http://orcid.org/00000-0003-2871-1747>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





TESIS DOCTORAL

**“REVISIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL
DEL VIH EN NUESTRO MEDIO,
PERIODO 2000-2012”**

Laura Ferreras Antolín

Departamento de Farmacología y Pediatría.

Facultad de Medicina.

Programa de doctorado (RD 1393/2007)

Directores de tesis:

Dr. David Moreno Pérez
Prof. Francisco Javier Pérez Frías

Málaga 2017





REVISIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH EN NUESTRO MEDIO, PERIODO 2000-2012

Laura Ferreras Antolín

Lugar de presentación

Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga

Lugar de investigación

Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunología
Pediátrica.

Hospital Regional Universitario Materno Infantil de Málaga.

Directores

Dr. David Moreno Pérez

Prof. Dr. Javier Pérez Frías

Tribunal

Presidente: Dr. Francisco Martos Crespo

Secretaria: Dr. Esmeralda Núñez Cuadros

Vocal: Dr. Francisca Leiva Fernández

Suplentes: Dr. José Pavía Molina, Dr. Mercedes Rivera Cuello,
Dr. Isabel Leiva Gea

Título al que opta

Doctora en Medicina

PROF. DR. JAVIER PÉREZ FRÍAS, CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA Y DR. DAVID MORENO PEREZ, RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS E INMUNODEFICIENCIAS PEDIÁTRICAS DEL HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA

CERTIFICAN: Que el presente trabajo titulado **“Revisión de la transmisión vertical del VIH en nuestro medio, periodo 2000-2012”**, y que constituye la Memoria que presenta la Licenciada Laura Ferreras Antolín para optar al grado de Doctor, ha sido realizado en el Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga bajo nuestra dirección. Asimismo, en el marco del proceso de evaluación requerido, autorizamos la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Málaga a 8 de enero de dos mil diecisiete.



Prof. Dr. Francisco Javier Pérez Frías



Dr. David Moreno Pérez



AGRADECIMIENTOS

Para mí este trabajo tiene un valor profesional y sentimental muy importante ya que en cierto modo resume una etapa de mi camino, una etapa de mi vida. Desde los primeros datos que comencé a recoger de residente de primer año en 2010 hasta ahora. Ha sido el gran trabajo de mi tiempo en Málaga como residente y como adjunta recién terminada, unos años preciosos en los que aprendí las bases de una profesión que me parece fabulosa y cada día me fascina más. No es la tesis que escribiría a día de hoy, pero es el trabajo que me ha llevado mucha energía e ilusión, así que le debo el que vea la luz.

Quería agradecer primeramente a David Moreno, porque ha sido y es mi mentor en Infectología Pediátrica. Es un buen amigo y una persona a la que admiro profundamente. Esta tesis no se habría finalizado si no hubiera sido por su ayuda y su meticulosidad. También quería agradecer a Javier Pérez-Frías, todo su apoyo, en la tesis y en todos los pasos que he ido dando, estando en Málaga y una vez me marché. Creo que Javier es una inspiración para crecer como personas, como médicos y para perseguir los sueños.

A mis padres, por todo lo que me han enseñado y por su apoyo incondicional. Desde el comienzo de mi vida, de mi carrera y hasta ahora y por muchos años más. Siempre han insistido en la importancia de la tesis, así que les debo también que efectivamente, se haya terminado. A mis abuelas por todos sus “a estudiar” y sus “intenta coger las manzanas más altas del árbol”. Por ahora no me rindo.

A mis compañeros del Hospital Materno-Infantil de Málaga, de los que aprendido tanto. La calidad asistencial y humana que poseen, así como el esfuerzo que hacen es digno de elogio. Muchos de ellos son grandes amigos, que de nuevo representan una preciosa etapa en mi vida, Cristina Yun, Rocío Moreno, Sara Pérez, Juli Serrano, Verónica Martínez, Sandra Díaz y un largo etcétera, gracias de corazón.

A nuestros pequeños pacientes y sus familias, por ser tan valientes y luchadores, creo que las lecciones más importantes para un Pediatra, nos las enseñan ellos.



“Success is the ability to go from one failure to another with no loss of enthusiasm.”

Sir Wiston Churchill



A mis padres





RESUMEN

El control de la infección por el VIH en pediatría comienza con la prevención de la transmisión vertical (TV). El empleo de fármacos antirretrovirales durante el embarazo, el parto y el periodo neonatal, así como el empleo de la cesárea electiva en casos de alto riesgo, ha reducido la tasa de transmisión vertical, que en nuestro medio es actualmente inferior a un 1 %. En nuestro centro, hospital universitario de tercer nivel con una maternidad de referencia para toda la provincia, se atiende un promedio de 16 recién nacidos hijos de madre con infección por el VIH al año. Principalmente en los últimos años, presenta un alto índice de madres migrantes procedentes de países donde el VIH es endémico. Todo ello nos proporciona la capacidad de análisis de una muestra local, pero de tamaño significativo y constitución heterogénea.

Se plantea un estudio descriptivo retrospectivo de todos los recién nacidos hijos de madre con infección por el VIH, nacidos en nuestro centro, durante el periodo 2000-2012. Con el fin de determinar las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas tanto de las gestantes infectadas por el VIH como de sus recién nacidos; la repercusión del tratamiento en los resultados antropométricos neonatales, así como la presencia de efectos secundarios asociados a la profilaxis en los recién nacidos. Se busca a su vez, analizar el impacto de las diferentes medidas incluidas en los protocolos de profilaxis de TV del VIH en la población estudiada, los factores implicados en su fracaso y los posibles puntos de mejora.

Nuestra serie muestra cambios epidemiológicos concordantes con lo ocurrido en nuestro país y en otras series europeas. Inicialmente, con prevalencias altas de gestantes consumidoras de drogas, sobre todo de vía parenteral, cuya proporción desciende a la par que se produce un aumento de las gestantes migrantes. Durante el estudio se observa una mejoría y homogeneización paulatina en la profilaxis de la TV del VIH, no obstante, todavía se producen “oportunidades perdidas” o fallos en la cadena de prevención, así como abandonos en el seguimiento, siendo la población migrante la más vulnerable.

Se observa concordancia de los datos de prematuridad y antropométricos entre nuestra serie con otras series similares. De forma importante también se constata que una terapia antirretroviral correcta durante la gestación supone un factor asociado a un mejor peso del RN-VIH, mientras que una CV detectable se asocia de forma significativa a ser pequeño para la edad gestacional.

La toxicidad secundaria a la profilaxis neonatal con tres AR, probada eficaz y segura en nuestra muestra, se asocia con la presencia de anemia. Otros efectos adversos como la neutropenia, se asocia al antecedente de prematuridad, pero no a la exposición a la triple terapia.

ABSTRACT

Prevention of paediatric HIV starts with the prevention of HIV mother-to-child-transmission (MTCT). The use of antiretroviral drugs during pregnancy, delivery and the neonatal period, along with elective caesarean section in high risk cases, have reduced the MTCT of HIV to below 1% in settings like ours. In our centre, there is a mean of 16 babies born to HIV positive mothers every year. It is a tertiary care level university hospital with a reference maternity for the whole region. During the last years, a higher proportion of migrant mothers coming from countries where HIV is endemic has been detected. All these factors give us a large, heterogeneous and local study population.

A descriptive retrospective study was performed, including all cases of neonates born to mothers infected with HIV in our centre from 2000 to 2012. The aim of the study was to determinate the epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutical characteristics of these pregnant women and their neonates; in particular, the influence of treatment on the neonatal weight and length and the side effects most commonly associated with neonatal HIV prophylaxis. We aim to analyse the impact of the different prophylactic measures included in the HIV- MTCT protocols in our population, the factors most frequently associated with failure of those measures, and the possible improvement steps.

Our study population shows epidemiological changes comparable with other national series and other European countries; Initially a high prevalence of intravenous drug users, and as this rate decreased, a parallel increase in the number of migrant mothers. A progressive improvement and homogenisation of the prophylaxis measures was experienced, however, we found “missed-opportunities”, failures of the prophylaxis protocol along with patients lost to follow up, the migrant population was the most vulnerable.

We observed a concordance of the prematurity and anthropometric data from our study population compared to similar series. Importantly we found that correct antiretroviral treatment during pregnancy is associated with better neonatal weight

outcomes whereas, a detectable maternal viral load was associated with being small for gestational age.

The toxicity secondary to the neonatal prophylaxis with three antiretroviral drugs has been proven as effective and safe. In our study population, it was associated with anaemia. Other side effects such as neutropenia, was linked to prematurity, rather than to the triple prophylaxis.

ABREVIATURAS

ADVP: Adicción a drogas vía parenteral

AD: Adicción a drogas

AEP: Asociación Española de Pediatría

AgHBs: Antígeno de superficie de la Hepatitis B

AR: Antirretroviral

ATZ/r: Atazanavir/ritonavir

AZT: Zidovudina

CROI: “Conference on retroviruses and Opportunistic Infections” (Conferencia sobre retrovirus e infecciones oportunistas)

CV: Carga viral

DA: Drogas de abuso

DAO: Drogas de abuso en orina

ddl: Didadosina

DRV: Darunavir

DS: Desviación estándar

D4T: Estavudina

ECDC: “European Center of Diseases Control” (Centro Europeo de Control de Enfermedades)

EFV: Efavirenz

ETR: Etravirina

FTC: Emtricitabina

GESIDA-SEIMC: Grupo de Estudio del SIDA de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica).

HBR: Horas de bolsa rota

LPV/r: Lopinavir-Ritonavir

LPV: Lopinavir

MBL: “Manose Binding Lectin”

MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo

MSM: “Men who have sex with men” (Hombres que tienen Sexo con Hombres)

NR: No registrado

NVP: Nevirapina

OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: Odds Ratio
PCR: “Polimerase Chain Reaction” (Reacción en Cadena de la Polimerasa)
PNS: Plan Nacional del Sida
RAL: Raltegravir
RIC: Rango Intercuartílico
RN-VIHEXP: Recién nacido expuesto al VIH.
RPM: Rotura Prolongada de Membranas
SCV: Secreciones Cérvico-Vaginales
SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetría
SGB: Streptococo grupo B (*S. agalactiae*)
TAR: Terapia antirretroviral
3TC: Lamivudina
TDF: Tenofovir
TORCHS: Toxoplasma, Rubeola, CMV, Herpes virus y Sífilis
TV: Transmisión Vertical
UDI: Usuarios de Drogas Inyectables
VHB: Virus de la Hepatitis B
VHC: Virus de la Hepatitis C
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
WHO: “World Health Organization” (Organización de la Salud)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	4
1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL.....	11
1.2.1. Factores virológicos que influyen en el riesgo de TV.....	13
1.2.2. Factores del huésped que influyen en el riesgo de TV	16
1.2.3. Papel de la lactancia materna	19
1.3. PREVENCIÓN DE LA TV: ACTUACIÓN ANTE UNA MUJER GESTANTE INFECTADA POR EL VIH	23
1.3.1. Diagnóstico de la infección	23
1.3.2. Control durante la gestación	25
1.3.3. Confecciones	27
1.3.4. Tratamiento antirretroviral durante el embarazo	27
1.4. PREVENCIÓN DE LA TV: ACTUACIÓN DURANTE EL PARTO	29
1.4.1. Situaciones de riesgo	29
1.4.2. Tipo de parto	30
1.4.3. Profilaxis entraparte	31
1.5. PREVENCIÓN DE LA TV: ACTUACIÓN EN EL NIÑO EXPUESTO	33
1.5.1. Categorización del riesgo de transmisión	33
1.5.2. Tratamiento en el recién nacido	34
1.5.3. Lactancia	35
1.6. CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL NIÑO EXPUESTO	35
1.6.1. Controles analíticos	35
1.6.2. Comorbilidades	37
1.6.3. Coinfecciones en la madre	37
1.6.4. Efectos secundarios de la exposición a antirretrovirales	39
1.6.5. Aspectos sociales	43
1.7. EVOLUCIÓN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL	43
2. JUSTIFICACIÓN	47

3. OBJETIVOS	51
3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	53
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	53
4. PACIENTES Y MÉTODOS	55
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO	57
4.2. DEFINICIONES	57
4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	63
4.3.1. Variables sociodemográficas maternas	63
4.3.2. Variables gestacionales	63
4.3.3. Variables obstétricas	64
4.3.4. Variables neonatales	64
4.4. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN	67
4.5. MÉTODO ESTADÍSTICO	67
4.6. ASPECTOS ÉTICOS	68
5. RESULTADOS.....	71
5.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	73
5.2. COINFECCIONES: HEPATITIS B Y HEPATITIS C	79
5.3. CONTROL GESTACIONAL	87
5.4. PARTO	97
5.5. RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL	109
5.6. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS AL NACIMIENTO	115
5.7. CONTROLES VIROLÓGICOS	133
5.8. TRATAMIENTO DEL RN-VIH EXP.....	139
5.9. OTRAS PRUEBAS REALIZADAS	145
5.10. EFECTOS ADVERSOS	149
5.11. CASOS DE TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH	161
6. DISCUSIÓN.....	167
6.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	169
6.2. COINFECCIONES: HEPATITIS B Y HEPATITIS C	171
6.3. CONTROL GESTACIONAL	177
6.4. PARTO	183

6.5. RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL	187
6.6. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS AL NACIMIENTO	191
6.7. CONTROLES VIROLÓGICOS	195
6.8. TRATAMIENTO DEL RN-VIHEXP	199
6.9. OTRAS PRUEBAS REALIZADAS	203
6.10. EFECTOS ADVERSOS.....	207
6.11. CASOS DE TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH	215
7. CONCLUSIONES	219
8, BIBLIOGRAFÍA	223



INTRODUCCIÓN



Desde 1982, fecha en la que se describieron los primeros cuatro casos de transmisión vertical (TV) del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en los Estados Unidos (“*Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants – New York, New Jersey, California*”. MMWR December 17, 1982 / 31(49); 665-667) (figura.1), se ha avanzado mucho en cuanto a la descripción, diagnóstico y tratamiento del VIH pediátrico. La vía de TV, en inglés MTCT, (*Mother To Child Transmission*) es la vía de infección por el VIH más frecuente en esta edad e incluye la transmisión durante el periodo de gestación, durante el parto o a través de la lactancia materna durante los primeros meses de vida. La progresión de la epidemia y los avances generales en el conocimiento de la infección han dado lugar a protocolos específicos de prevención a nivel mundial(1).

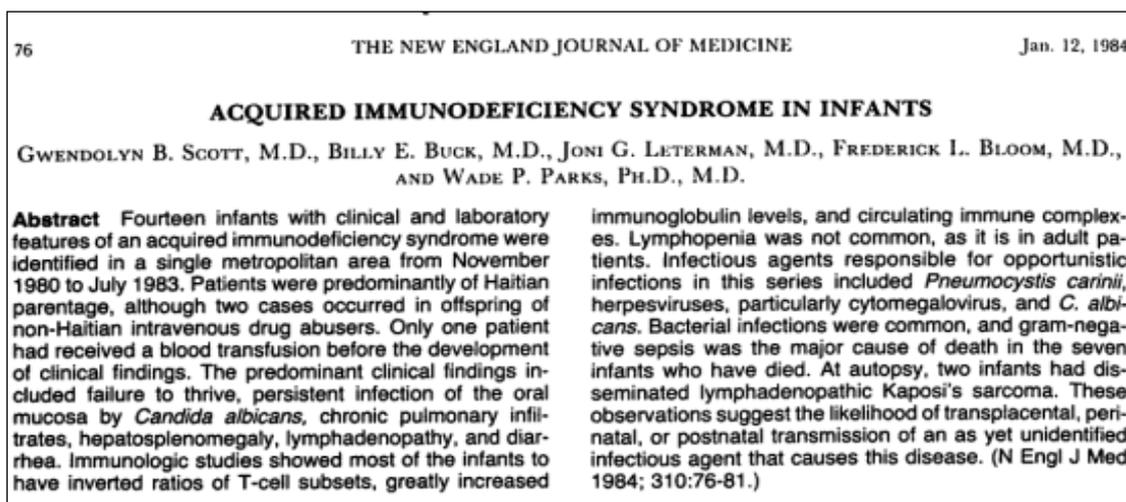


Figura.1. Uno de los primeros artículos sobre TV del VIH, con descripción de las características clínicas de la infección. N Engl J Med.1984; 310:76-81.

En el año 2011, la asamblea general de Naciones Unidas determinó el objetivo global de acelerar los progresos para la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH mediante una iniciativa que tenía por objetivo eliminar las nuevas infecciones pediátricas por el VIH para el año 2015 y mejorar la supervivencia y salud materna, neonatal e infantil (“*to end HIV infection among children by 2015 and to keep their mothers alive*”). Todos los años, aproximadamente 150.000 recién nacidos se infectan por el VIH por TV. La prevención se ha convertido en un imperativo no solo moral,

sino en una de las medidas más efectivas en la lucha contra el VIH. Se tiene certeza de que prácticamente la eliminación de la TV del VIH es posible, ya que existe la experiencia de lo ocurrido en países desarrollados como el nuestro, en los que las medidas llevadas a cabo durante la gestación, el parto o el periodo neonatal han situado la tasa de TV por debajo del 1 %. Sin estas medidas profilácticas, un recién nacido hijo de madre con infección por el VIH tiene un riesgo de infección de hasta el 40 %(2).

1.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Según datos del 2015, la prevalencia de la infección por el VIH a nivel mundial era de 36,7 millones (34 millones–39,8 millones) (2), de los cuales, 17,8 millones (16,4 millones–19,4 millones) eran mujeres y 1,8 millones (1,5 millones–2 millones) niños menores de 14 años. Desde el comienzo de la epidemia, a principios de los años 80, se estima que aproximadamente 78 millones (71 millones–87 millones) de personas han contraído la infección y 39 millones (35 millones–43 millones) de personas han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con ella.

Respecto a la incidencia, ésta fue de 2,1 millones (1,8 millones–2,4 millones) de casos nuevos en 2015, de los cuales unos 150.000 eran niños. A nivel global, los casos de nuevas infecciones por el VIH han descendido en un 38 % desde 2001. Este descenso es de hasta un 58 % para niños menores de 15 años.

La mortalidad, desde el pico alcanzado en 2005, se ha reducido en un 35 %. En 2015, fallecieron 1,1 millones de personas en todo el mundo por causas relacionadas con el Sida.

Un objetivo prioritario a nivel mundial es el acceso a la terapia antirretroviral (TAR). En 2015, aproximadamente 17 millones de personas que vivían infectadas por el VIH tuvieron acceso al mismo, lo cual representa un 46 % (43-50 %) de todas las personas infectadas (2) (figura.2). En cuanto a la proporción de los niños infectados que tienen acceso al mismo, supuso aproximadamente un 49 % del total de infectados (figura.3). A nivel mundial, en 2015, más de 1,1 millón de mujeres recibieron

tratamiento como profilaxis de TV, lo que supuso un incremento de un tercio desde 2009 (figura 4). El objetivo era la reducción de la TV a niveles mínimos en 2015(3,4).

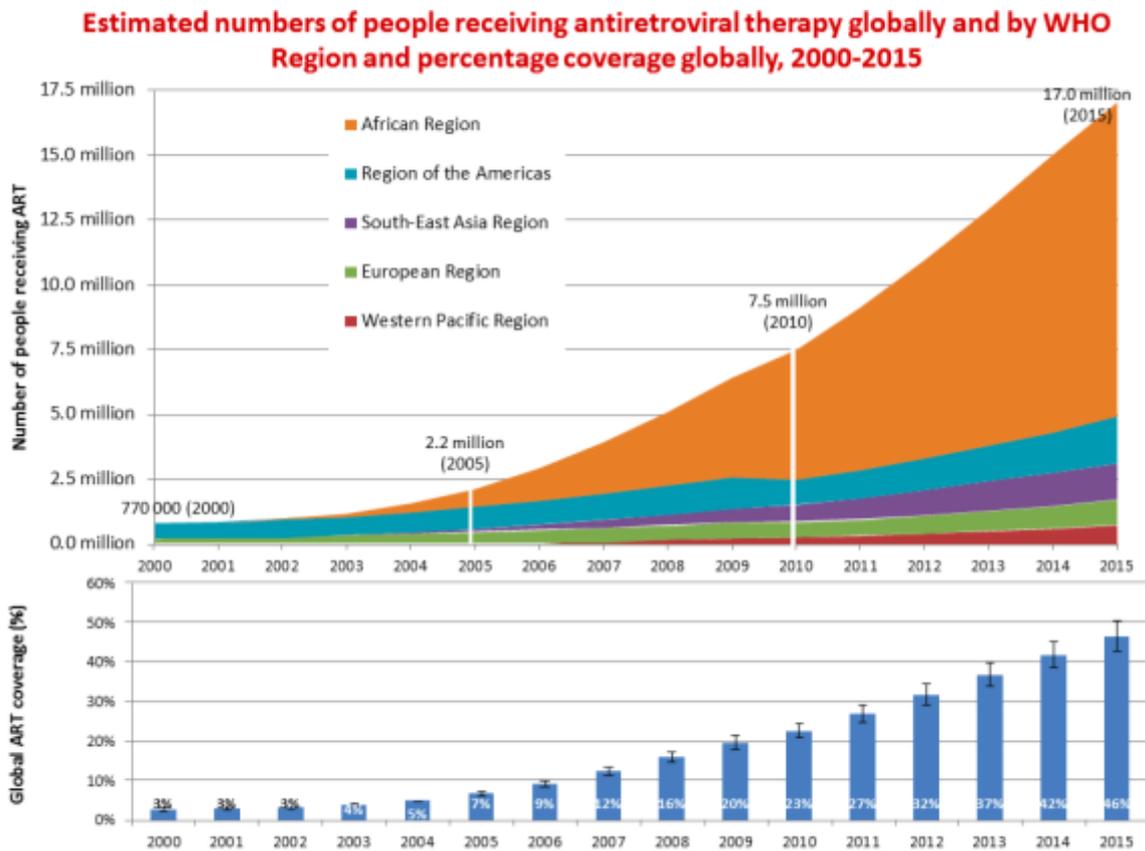


Figura.2. Número de personas en TAR en periodo 2000-2015. Datos WHO publicados en 2016. Disponible en: http://www.who.int/hiv/data/ART_2000_2015v2.png?ua=1 (último acceso 20 de diciembre de 2016).

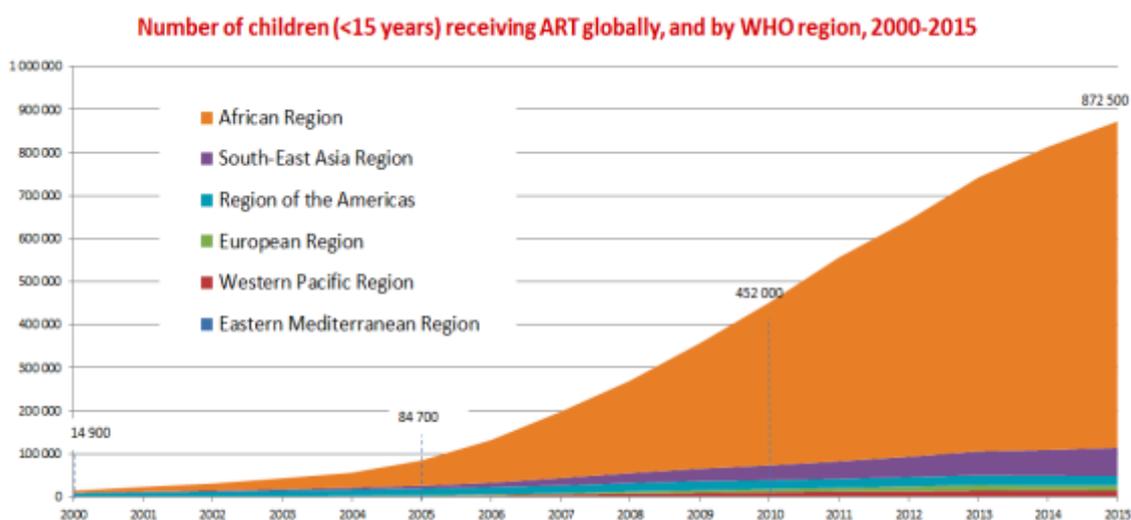


Figura.3. Número de niños en TAR en periodo 2000-2015. Datos WHO publicados en 2016. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/data/pedartregions2016.png?ua=1> (último acceso 20 de diciembre de 2016).

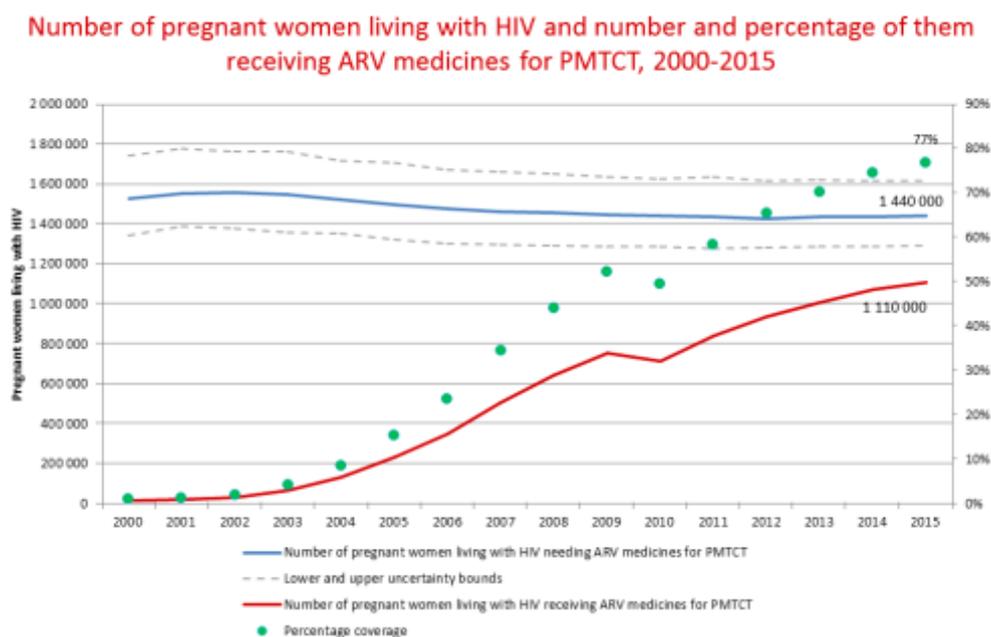


Figura 4. Número de mujeres gestantes que reciben TAR como profilaxis de MTCT del HIV (2010-2015). Datos ONUSIDA publicados en 2016. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/data/arvpmtct2016.png?ua=1> (último acceso 08 de enero de 2017).



Figura 5. Titular de prensa, agencia EFE. Disponible en: <http://www.efe.com/efe/usa/sociedad/cuba-es-el-primer-pais-en-eliminar-la-transmision-del-vih-de-madre-a-hijo/50000101-2652720#> (ultimo acceso 21 de Julio 2016)

A finales de junio de 2015, Cuba se convirtió en el primer país del mundo en obtener la validación de la eliminación de la TV del VIH por parte de la OMS. En Cuba, el 98,6 % de las embarazadas VIH-positivas y el 100 % de los bebés expuestos recibieron tratamiento en 2013. Además de Cuba, Canadá, Estados Unidos, Puerto Rico y Tailandia, entre otros, también habrían logrado eliminar la TV del VIH y podrían solicitar esta validación de su eliminación a la OMS. Figura 5.

Al igual que a nivel mundial, en Europa el VIH sigue siendo un problema prioritario de salud. Según los últimos datos publicados por el ECDC (*European Center of Disease Control* (5)), la infección por el VIH tiene una prevalencia de 5,8 por cada 100.000 habitantes. Los datos más recientes indican un ascenso en la incidencia general de personas con VIH en Europa, principalmente debido a determinadas poblaciones de riesgo, como son los hombres que tiene sexo con hombres (MSM), migrantes de áreas con alta endemia, como es África subsahariana; de forma más minoritaria, consumidores de drogas vía parenteral (ADVP), así como sus parejas sexuales. Figura 6.

Figure A: Rate of new HIV diagnoses per 100 000 population, by year of diagnosis and adjusted for reporting delay, in the EU/EEA and the WHO European Region*, 1985–2015

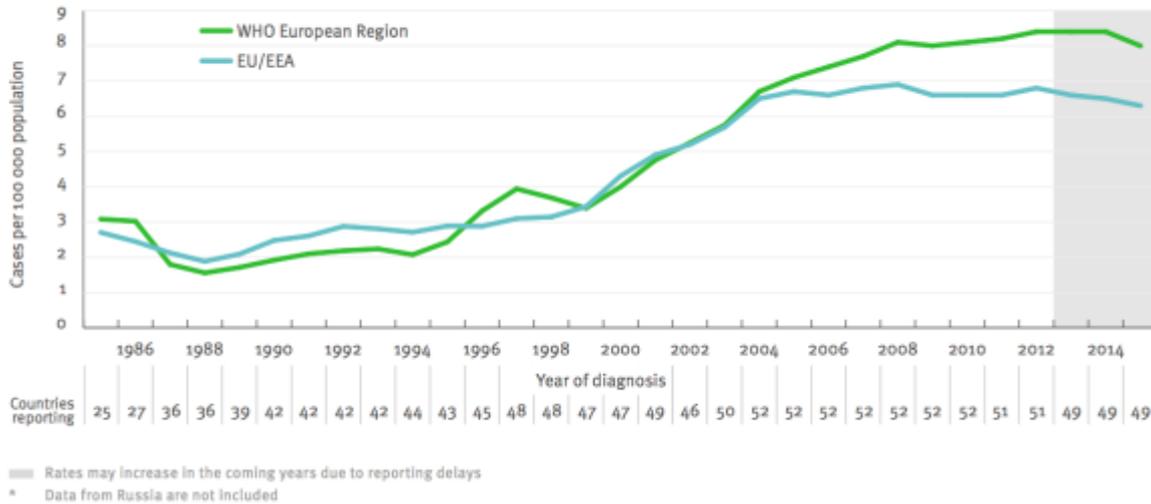


Figura. 6. Tasas de diagnósticos por el VIH por cada 100.000 habitantes en la Unión Europea y países relacionados con la región Europa de la OMS. Datos publicados en 2016. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hiv/aids> (último acceso: 21 de diciembre de 2016).

Respecto a las vías de transmisión, la heterosexual es la segunda más frecuente, con un 34 % de las nuevas infecciones, sobre todo en la población migrante, con un 14 % procedente de países donde el VIH es endémico. La TV en Europa supone alrededor de un 1 % de los nuevos casos (figura 7), con un ligero descenso en los últimos años. Este descenso muestra la efectividad de las medias antenatales y de tratamiento que se han establecido en la mayoría de los países (5).

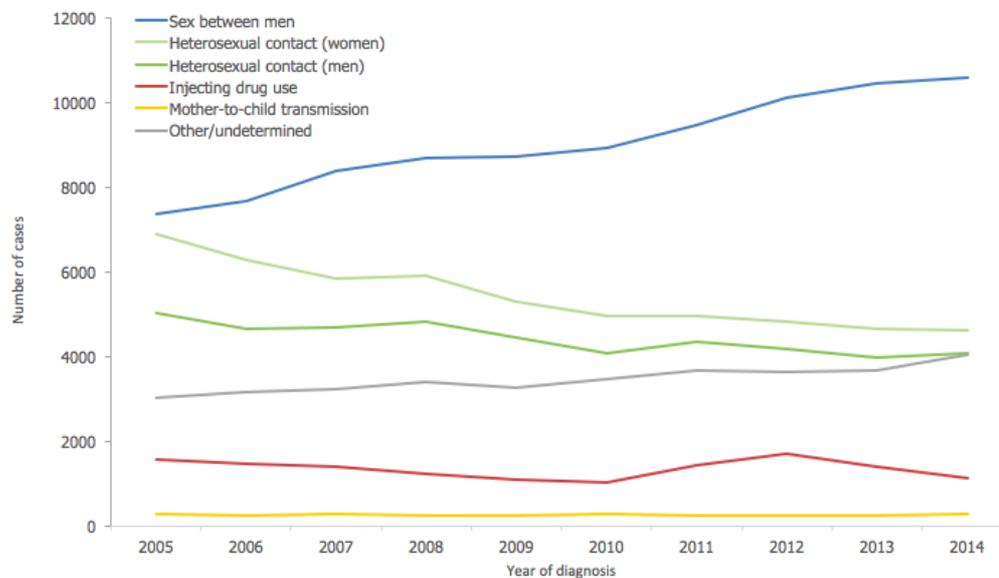


Figura 7. Tendencias en los nuevos diagnósticos de VIH, según la vía de transmisión y el año en UE, años 2006-2014. Datos ECDC publicados 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/data-tools/Pages/home.aspx> (último acceso 21 de diciembre de 2016)

En España, según los datos publicados en 2015 por el Ministerio de Sanidad respecto a la vigilancia epidemiológica para la infección por el VIH, durante el año 2014, se notificaron 3.360 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa de 7,2/100.000 habitantes. Al igual que las tendencias a nivel de Europa, la transmisión MSM fue la más frecuente (53,9 %) seguida de la heterosexual (26,0 %), cuya tasa tiende a estabilizarse y seguida de la que se produce entre usuarios de drogas inyectadas (3,4 %) (figura 8). El 32,1% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. La tasa de MTCT permanece inferior al 0,5 %(6).

**Nuevos diagnósticos de VIH. Modo de transmisión
España, año 2014. Datos no corregidos por retraso de notificación.**

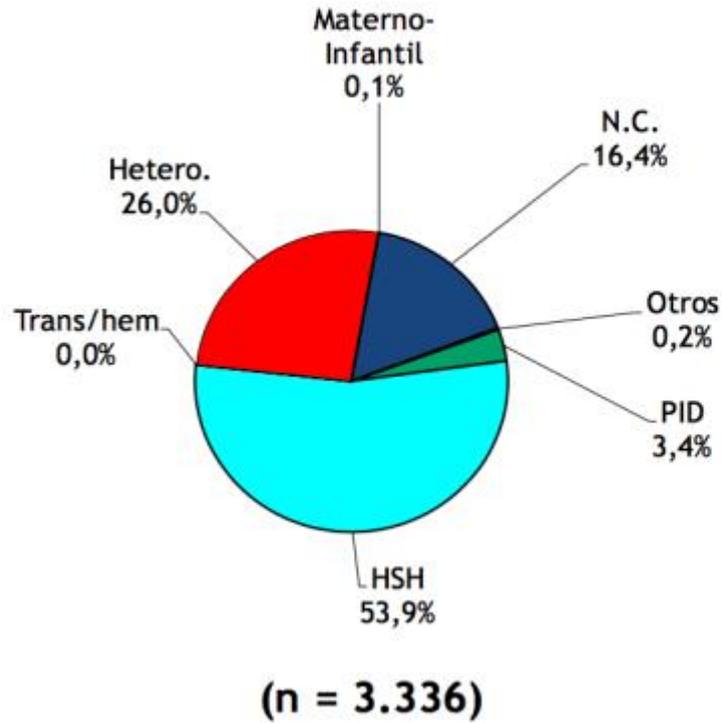


Figura 8. Nuevos diagnósticos de VIH en España, según categoría de transmisión. Año 2014. Datos MSC publicados en 2015. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/informeVIH_SIDA_2015.pdf (último acceso 20 de diciembre de 2016).

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL.

La evolución de la infección por el VIH en adultos es diferente a la de los niños. En los adultos, la progresión a sida suele ser lenta, con una latencia media de 10 años, en ausencia de TAR. Tras la infección se produce una estabilidad inicial en cuanto a la CV. Sin embargo, los recién nacidos que adquieren la infección perinatal, tiene CV elevadas, > 100.000 cp/ml, con un riesgo de progresión a sida rápida y fallecimiento en el primer año de vida de hasta un 30 %. Estas tasas disminuyen conforme la adquisición de la infección es más tardía en la infancia-adolescencia (figura 9.)(7,8).

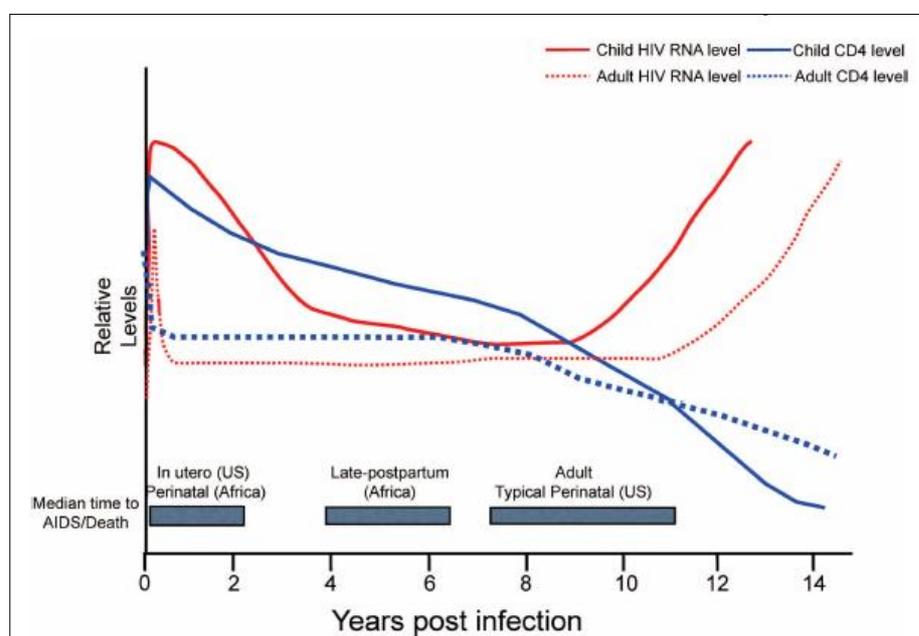


Figura 9. Niveles de RNA-VIH (rojo) y de CD4 (azul) en lactantes que han adquirido la infección por TV (línea continua), frente a adultos (línea discontinua). Extraído de Tobin NH et al. Immunology review 2013.

La TV del VIH se ha considerado como de etiopatogenia multifactorial. Aunque se ha avanzado mucho en el conocimiento de su fisiopatología y cronología de la infección, hay muchos factores que todavía no se han establecido de forma completa.

La TV del VIH puede ocurrir:

- Intraútero, vía hematológica transplacentaria o ascendente a través de las membranas o del líquido amniótico.
- En el momento del parto, por contacto mucocutáneo con la sangre materna, líquido amniótico, secreciones vaginales...a través del canal del parto
- Durante la lactancia materna.

No hay consenso en cuál es la contribución relativa de cada uno de estos periodos a la transmisión, o si pudiera ser combinada(9). Aproximadamente en un tercio de los lactantes con infección por el VIH y sin lactancia materna, ésta se detecta en los primeros días de vida, lo cual correspondería a una infección intraútero. En los otros dos tercios, la CV se hace detectable entre la primera y la sexta semana de vida, lo que correspondería a una infección intraparto.

En lo referente a la transmisión durante la gestación, los estudios muestran que sólo una pequeña proporción ocurriría en el primer trimestre (< 4%) y que aproximadamente en un tercio, ésta sería tardía, sobre todo los días previos al parto, cuando la placenta se va separando de la pared uterina.

En cuanto a los factores relacionados con esta cronología, se postula que independientemente de un menor paso del virus al feto durante la gestación, el papel de la situación de quiescencia del sistema inmune del feto juega un papel importante. No es hasta el parto cuando se produce la activación linfocitaria, momento en el cual el virus se puede integrar en el genoma celular y por tanto establecerse la infección. Esta teoría es respaldada por los hallazgos en recién nacidos no infectados en los que mediante PCR se detectaba CV en plasma, y en los que en ausencia de la adecuada activación linfocitaria, esta CV tiende a caer(8,10).

Como ya se ha planteado, en ausencia de la correcta profilaxis con AR, la mayoría de los casos de la TV ocurre intraparto. No está clarificado el peso del paso transplacentario del VIH o si la transmisión se debe a la exposición a las secreciones y sangre materna. No obstante, el efecto protector de la cesárea junto con la

presencia de VIH en aspirado gástrico de neonatos expuestos y de células CD4+CCR5+, apoyan la importancia de la transmisión mucosa (8), aspecto que se desarrollará más adelante.

La tercera etapa en la que se puede producir la transmisión del VIH es el periodo de la lactancia. A pesar de la inmadurez inmunológica neonatal y del grado de exposición (normalmente cada 2-3 horas, durante meses), menos de un quinto de los niños expuestos se infectan por esta vía, la cual se ve influenciada por el estado del epitelio canalicular, la concentración de copias virales en la leche materna o al traspaso de un segundo epitelio mucoso del huésped(8).

Los factores que influyen en la TV se desarrollan ampliamente a continuación (10):

1.2.1. Factores virológicos que influyen en el riesgo de TV

- **CV materna:** Es el factor más determinante en cuanto al riesgo de TV. A pesar de que la CV baja atañe un riesgo bajo, no se ha encontrado un dintel inferior de CV en el que se pueda hablar de riesgo nulo de transmisión. CV bajas, como en algunas guías se han aceptado, menores de 1000cp/ml, siguen atañendo un riesgo de TV en ausencia de tratamiento materno de en torno a un 10 %(11). En la cohorte francesa, con CV materna menor de 500 cp/ml también se produjeron casos de TV, en todos ellos no había habido un correcto cumplimiento de la TAR durante la gestación, a pesar del bajo número de copias preparto(12). Cuando la infección materna se produce durante la gestación, ésta está asociada a CV más altas y atañe un riesgo mayor.

La CV detectable en las secreciones vaginales también se ha asociado a un aumento del riesgo de TV(9,12). Sin embargo, hasta el momento, los estudios en los que se han empleado antivirales genitales no han demostrado eficacia en la reducción de la CV y por lo tanto, un menor índice de TV. Por otro lado, aunque normalmente hay una relación directa entre la viremia plasmática y la mantenida a nivel de la mucosa cervico-

vaginal, las CV en la secreciones vaginales puede permanecer detectable a pesar del tratamiento, incluso con CV plasmática indetectable(7,12).

De forma análoga, la CV elevada en la leche materna está también relacionada con un riesgo más elevado de transmisión(13).

- **Tipo de virus:** Se sabe que el VIH-1 está sujeto a una mayor tasa de TV que el VIH-2(14). Dentro de los diferentes subtipos del VIH, actualmente no hay factores concluyentes sobre si el subtipo viral puede intervenir en la TV. En algunos estudios se sugería que el subtipo C, el más prevalente a nivel mundial, podría tener un mayor riesgo(10,15). Mientras, en otros este subtipo se asociaba a una mayor capacidad neutralizante del mismo por parte de los anticuerpos maternos(15).

Por lo general, se plantea que la infección por el VIH es ineficaz, referido a que salvo en los casos de transmisión durante la gestación, sólo una o varias variantes son detectadas en un sujeto tras la infección. Los datos, por lo tanto, sugieren que esos subtipos transmitidos tienen una ventaja, bien en traspasar barreras mucosas, bien en infectar células diana o en evadir la respuesta inmune, si se comparan con aquellas variantes no transmitidas. La menor susceptibilidad a los anticuerpos neutralizantes ha sido la cualidad más estudiada de las cepas transmitidas en la TV(17,18,19), lo cual será desarrollado en el apartado 2.2.

La mayoría de las personas con una infección reciente por el VIH poseen una población viral homogénea, salvo en los casos de transmisión durante la gestación, en los que suele tratarse de un subconjunto de la población viral materna (fenómeno conocido como teoría del *cuello de botella*, figura 10)(15). El entendimiento de los diferentes factores que intervienen en esta transmisión es relevante, en cuanto a que la infección con más variantes virales está asociada a una mayor rapidez de progresión (16, 20).

Tanto el virus libre como el virus integrado en las células, tienen capacidad infectiva. Esto ha sido probado *in vitro* y en modelos animales. La diferencia entre ambos no es meramente académica. En varios estudios que evaluaban la transmisión del VIH a través de la lactancia materna, el riesgo era mayor cuando el virus se encontraba integrado en el genoma celular(20).

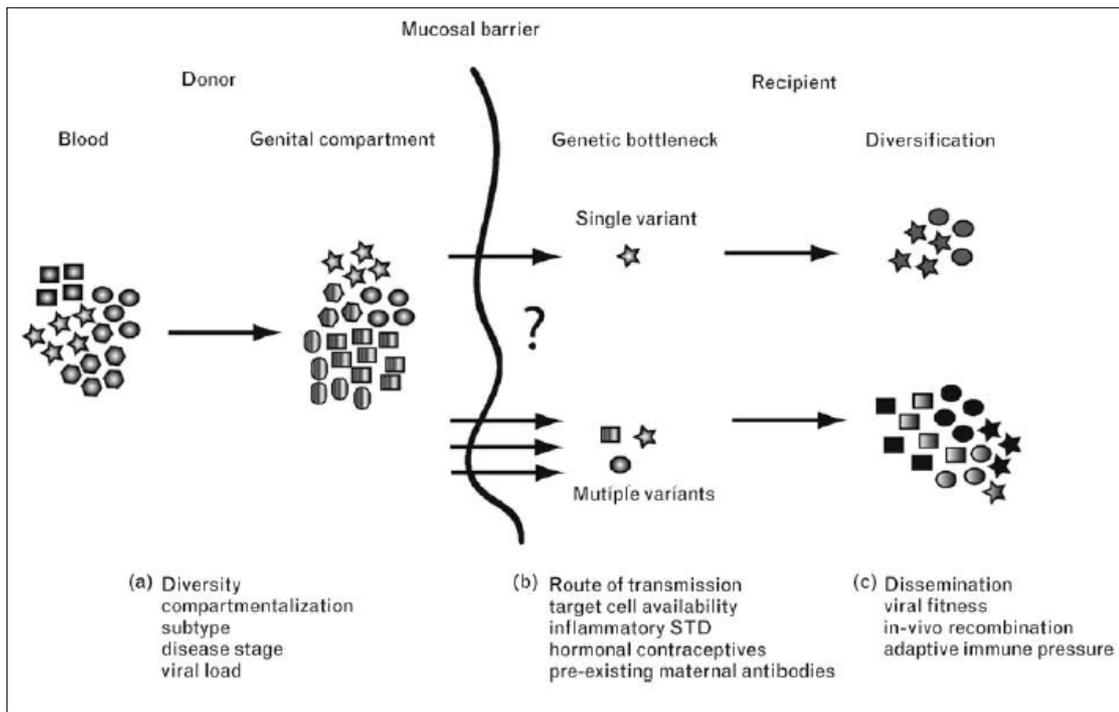


Figura 10. Esquema de transmisión del VIH a través de mucosas. Se representa la diversidad viral inicial en el huésped (a), la reducción de la diversidad genética en el paso transmembrana (b), con la diversificación posterior en el nuevo huésped tras la infección. Extraído de “Viral Characteristics of transmitted HIV”(15).

- **Aspectos genéticos:** Dentro de la organización genómica del VIH, se ha estudiado de forma extensa las modificaciones tanto en los genes de las proteínas estructurales (*gag*, *pol*, *env*), como de las reguladoras (*tat*, *rev*) o de las accesorias (*vpu*, *nef*, *vpr*, *vpx*, *vif*). Diferentes variaciones genéticas en éstas pueden asociar un mayor o menor riesgo de

TV y confieren propiedades a los virus transmitidos que pudieran ser dianas terapéuticas(18).

1.2.2. Factores del huésped que influyen en el riesgo de TV

- **Parámetros relacionados con la inmunidad innata:** citoquinas, como CCL3, CCL4 o CCL5 son ligandos de CCR5, receptor que interviene en la infección por VIH. En diferentes estudios se ha demostrado la sobreexpresión de estas citoquinas en niños expuestos, pero no infectados, lo que podría implicar un papel de mediadores en la infección. Defensinas o la MBL3 (Manose Binding Lectine 3) han sido descritas en algunos estudios asociadas a tasas de TV más bajas(21)

- **Parámetros relacionados con la inmunidad adaptativa:** Los anticuerpos transmitidos durante la gestación vía transplacentaria o a través de la lactancia materna han sido ampliamente estudiados, pues suponen el paradigma de presencia de anticuerpos previa a la exposición a una infección, base para estudios de vacunas frente al VIH.

Los primeros estudios, todos con muestras pequeñas, mostraron que los niveles de anticuerpos maternos, no estaban en relación con una mayor protección frente a la TV del VIH. Inicialmente eran únicamente estudios cuantitativos que no medían la capacidad neutralizante de dichos anticuerpos(22). Tampoco se encontró relación entre la TV respecto al paso de anticuerpos, los CD4 maternos o la CV(24,25).

Estudios posteriores mostraron que la capacidad neutralizante de los anticuerpos transmitidos estaba en relación con la TV. Los subtipos virales transmitidos son aquellos que mostraban menor respuesta frente a la capacidad neutralizante de los anticuerpos maternos(16,23). Esto también es debido probablemente a que esas cepas virales transmitidas ya fueron previamente seleccionadas en la madre para ser más resistentes al repertorio de anticuerpos, ya que el VIH evoluciona a intentar escapar a la

presión ejercida por la inmunidad adquirida. En algunos casos también se encontró transmisión de variantes virales sensibles a la capacidad neutralizante de los anticuerpos, lo cual podría ser debido a la necesidad de un dintel mínimo de anticuerpos requerido para neutralizar la infección(25).

En otros estudios(24,25,27), comparando lactantes finalmente infectados con no infectados, no hallaron diferencias en cuanto a la capacidad y potencia neutralizante de los anticuerpos transmitidos a los recién nacidos vía transplacentaria o a través de la leche materna entre un grupo y otro. Se concluyó que la inmunidad proporcionada por los anticuerpos adquiridos de forma pasiva no servía como protección ante una infección vía TV.

- **Integridad tisular y mucosa:** La detección del VIH en la placenta no está correlacionada con el riesgo de infección del neonato. No obstante, sí podría haber relación entre determinados cambios morfológicos y celulares de la misma con un mayor o menor paso del virus, estas modificaciones se producirían a lo largo de la gestación(10). Infecciones maternas, asociadas a corioamnionitis suponen un aumento de la TV, al existir un aumento local del número de células dirigidas al lugar de la infección, algunas de ellas infectadas por el virus.

En cuanto a la leche materna, la presencia de lesiones orales en la mucosa oral del neonato o del lactante como, por ejemplo, secundarias a la candidiasis oral, sí se han mostrado asociadas a un mayor riesgo para la TV. Estudios realizados por Tugizov et al.(26), en los que se estudió la capacidad de penetración del VIH libre o integrado en células, tanto en mucosa de adulto como en la mucosa fetal/neonatal, demostraron que en estos últimos la capacidad infectiva del VIH (en ausencia de un trauma objetivado) era mayor y que esto se debía a la inmadurez de la membrana, a la debilidad de sus uniones y a un menor número de capas celulares. Además de esto, en los lactantes, el epitelio está exento de proteínas de inmunidad innata frente al VIH como son las HBD2, HBD3 y la SLPI, las

cuales sí están presentes en el epitelio de los adultos. La multiestratificación y la presencia de estas proteínas suponen una ventaja clara en cuanto a la protección frente a la transmisión del VIH (figura 11).

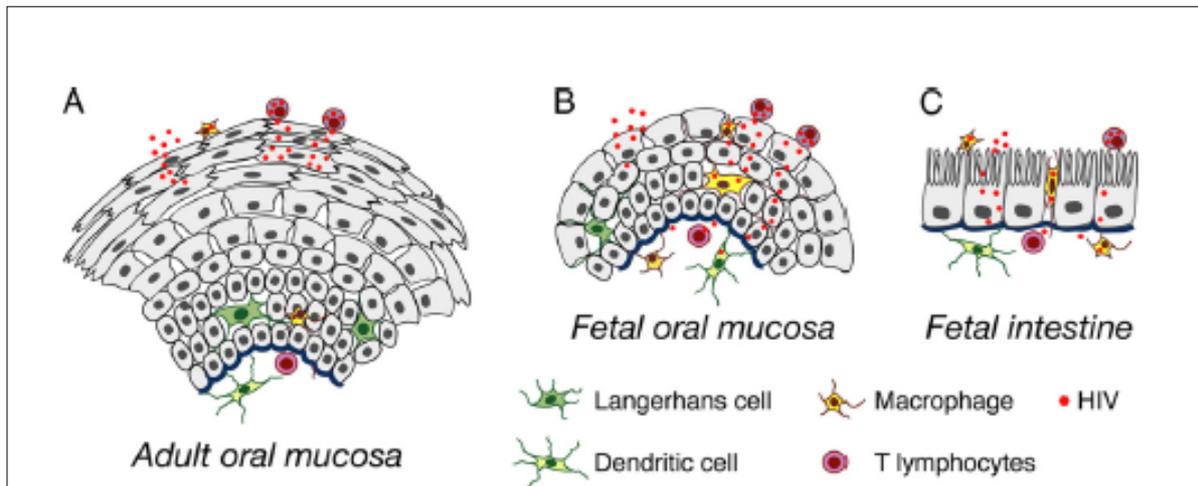


Figura. 11. Modelo de trans migración del VIH a través de la mucosa en adulto (A), lactante/fetal oral (B), lactante/fetal intestinal (C). El epitelio adulto tiene entre 10-30 capas, mientras en el lactante/fetal, completamente estratificadas solo hay de 2-7. Asocia además menor capacidad de barrera y menor nivel de proteínas de respuesta innata(26).

- **Factores obstétricos.** Aunque ha sido bien descrita la relación entre TV del VIH y el parto pretérmino, no se conoce si se trata de una causa o de una consecuencia.

La rotura prolongada de membranas (RPM) se asocia a un incremento de la tasa de TV, con un incremento del riesgo de un 2 % por cada hora que se prolonga la ruptura de membranas. No obstante, estos datos se obtuvieron de estudios con CV desconocida o en ausencia de TAR. Un estudio desarrollado en Canadá con madres con CV indetectables (menores de 1000 cp/ml) y una correcta TAR en casos de recién nacidos a término, no demostró que la RPM supusiera un factor de riesgo independiente para la TV(27).

La realización de una amniocentesis u otras maniobras agresivas, también se han asociado a un riesgo aumentado de TV en casos de no control virológico en la gestante(12). En los casos de CV alta, la recomendación de parto por cesárea se fundamenta en evitar el trabajo de parto en el que se pueden producir microtransfusiones entre la circulación materna y la fetal, así como evitar el contacto mucoso del niño con el canal vaginal.

Los estudios muestran que un adecuado tipo de parto adaptado al riesgo junto con la consecuente profilaxis pre-, intra- y postparto pueden reducir hasta en un 85 % la tasa de TV(10).

- **Presencia de coinfecciones:** la infección por CMV, virus herpes humano, hepatitis B y C, malaria y tuberculosis están relacionadas con el riesgo de TV. La participación de otras infecciones sistémicas maternas en la TV del VIH no está totalmente dilucidada.

La transmisión conjunta de infecciones virales (CMV congénito; VHH-6 y hepatitis), es mayor en aquellos casos de madres con infección por el VIH (12,28). En cuanto a la malaria, no hay homogeneidad de los estudios, aunque parece que parasitemias mayores, también se asocian a un mayor riesgo de TV. La tuberculosis materna está asociada a un aumento de la TV del VIH, independientemente de los niveles de CD4 y de la TAR(10).

1.2.3. El papel de la lactancia materna

La leche materna tiene una importante cantidad de factores con propiedades inmunomoduladoras o antimicrobianas, tanto de inmunidad innata como de adaptativa, y que por diferentes vías podrían estar relacionadas con la TV. Algunas de éstas son: lactoferina, lisocimas, interleuquinas o defensinas, etc(10).

La lactancia materna es un punto de riesgo importante en zonas donde las alternativas con fórmula artificial no son viables. A pesar de que la CV en la leche materna puede ser hasta dos logaritmos inferior a la CV en sangre, y que hasta un tercio de las mujeres tienen CV indetectables en leche, sigue siendo una importante vía de contagio(19), aproximadamente de un 15 %. La lactancia materna prolongada se asocia con un mayor riesgo, ya que en algunos casos el tratamiento profiláctico recibido durante el parto y postparto se tiende a detener(8,10).

Thea et al. describieron dentro del riesgo de la lactancia, aquellos momentos en los que el riesgo estaba incrementado. Las pausas en los periodos de la lactancia, suponen un aumento en la permeabilidad del epitelio de los conductos galactóforos y la liberación de mediadores inflamatorios, lo cual conlleva un aumento del flujo sanguíneo y el consiguiente aumento del RNA-VIH en la leche. Por lo tanto son aquellos momentos de la lactancia inmediatamente tras un cese aquellos que están sujetos a un mayor riesgo de transmisión(20,30). Otro factor asociado es que se trate de una lactancia mixta, frente a que sea lactancia materna exclusiva (figura 12). Esto se puede atribuir al daño de la mucosa intestinal secundario a la introducción temprana de otros alimentos que no sean exclusivamente leche materna y al aumento de la activación inmune asociada a la introducción de alimentos extraños y posibles patógenos(14, 31).

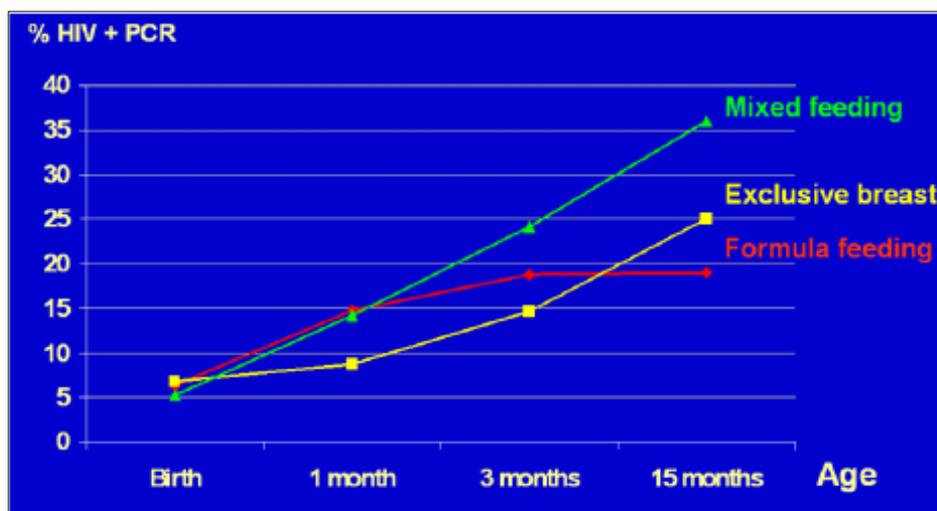


Figura.10. Adaptado de los resultados de Coutsooudis A. et al. Cohorte Sudafricana(30)

La CV en la leche está condicionada por la CV en sangre, pero también por aquella cantidad de virus que se encuentra integrada en las células (macrófagos, linfocitos...) presentes en la leche. Otros factores como un dintel bajo de CD4, déficit de vitamina A o alteraciones del epitelio de la glándula mamaria, como es la mastitis, clínica o subclínica, se han asociado también a un mayor riesgo de transmisión(8,14,32). La TAR, comenzada durante la gestación y mantenida durante el postparto, puede anular la cantidad de RNA-VIH, pero no la de DNA-VIH, por lo que la lactancia materna pese al tratamiento se ha de mantener contraindicada en aquellos enclaves en las que esto es factible.

Respecto a la inmunidad transmitida por la leche materna, ésta contiene muchas sustancias antimicrobianas y factores inmunomoduladores con diferentes efectos sobre el VIH. In vitro, algunos de ellos han demostrado eficacia anti-VIH como es la SLPI (*secretory leukocyte protease inhibitor*), la lactoferrina, el interferon- γ o las α - y β -defensinas. Otras sustancias han mostrado por el contrario una actividad proinflamatoria que podría favorecer la replicación local del VIH, como son las interleukinas IL-6, 8, 7, 1b o el factor de necrosis tumoral TNF-alfa, las cuales se han asociado a un mayor riesgo de transmisión(8,14, 33). El rol de los anticuerpos neutralizantes en la leche

todavía no ha sido del todo dilucidado, existiendo estudios divergentes(19). Los linfocitos citotóxicos han sido asociados a una protección frente a la transmisión(32).

La tabla 1. Resumen los factores que intervienen en la transmisión del VIH a través de la lactancia materna(13).

Factor	Comentario
Duración de la lactancia materna	A mayor duración mayor riesgo. Algunos estudios determinan que el periodo neonatal precoz es de mayor riesgo.
Niveles de VIH en la leche materna	Principalmente se ha asociado a un mayor riesgo el VIH integrado en las células.
Cese abrupto de la lactancia	Periodos inmediatamente posteriores se asocian a un mayor riesgo.
Presencia de mastitis	Asociado con el aumento de leucocitos y marcadores proinflamatorios.
Lactancia mixta	Muchas políticas apoyan el cese radical de la lactancia materna, para evitar periodos en los que la alimentación pueda ser mixta.
Estado virológico e inmunológico de la madre	Situaciones con alta CV, bajos CD4, malnutrición o desnutrición materna, estado de enfermedad de la madre se asocian a un mayor riesgo.
Alteraciones en la mucosa oral del lactante	Candidiasis o las aftas orales atañen un mayor riesgo.

1.3. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL: ACTUACIÓN ANTE UNA MUJER GESTANTE INFECTADA POR EL VIH

1.3.1. Diagnóstico de la infección.

A fin de prevenir la TV del VIH es imprescindible que tanto las mujeres embarazadas como aquellas que planifiquen un embarazo conozcan su posible condición de infectadas por el VIH. Por ello es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la realización de la serología frente al VIH (34, 35). En aquellos pertenecientes a los grupos de riesgo, ésta ha de repetirse también en el tercer trimestre (grado de evidencia A-II, recogido en la guía del Plan Nacional del Sida de 2014(34). Si la situación serológica con respecto al VIH es desconocida en el momento del parto, o en el postparto inmediato, se debe indicar la realización urgente de un test rápido (serológico), cuyo resultado se puede tener en aproximadamente una hora(35).

En la práctica clínica se pueden encontrar tres grupos diferentes de embarazadas con infección por el VIH: las que conocían su infección previamente a la gestación, las diagnosticadas como parte del cribado al inicio del embarazo y aquellas en las que el diagnóstico se realiza en fases avanzadas del embarazo o en el periparto.

3.1.1. Gestante infectada diagnosticada antes del embarazo

Estas mujeres, habitualmente, ya poseen un buen conocimiento tanto de los aspectos generales, como del tratamiento de la infección por el VIH o del riesgo de transmisión.

La instauración de la TAR depende esencialmente del estado inmunoviroológico de la mujer y se regirá por las recomendaciones generales de tratamiento del adulto. No obstante, las últimas recomendaciones del CDC y de la OMS abogan por el uso de TAR en toda mujer que contemple la posibilidad de quedarse embarazada. Si la gestante no estaba ya en

tratamiento, éste se recomendará a partir del segundo trimestre de la gestación, semanas 12-14, con el fin exclusivo de prevenir la TV(36, 37). En gestantes con CV elevada, la TAR se comenzará antes. Si la embarazada ya recibía TAR en el momento de la concepción, ésta no se debe suspender, salvo por indicación médica. En caso de efectos adversos, la TAR debe suspenderse de forma simultánea, para evitar el desarrollo de resistencias. Previamente a la realización de cambios en las pautas de TAR, se deber realizar test de resistencias.

La recomendación del comienzo de la TAR en semana 12-14 de gestación fue generalizada en 2010 por la OMS, ya que valoraba el superar el primer trimestre en el cual el empleo de éstos fármacos pudiera asociar más efectos secundarios y asegurar el mayor tiempo de cobertura durante la gestación(38, 39, 40). No obstante, en las últimas recomendaciones del CDC en 2016, el inicio precoz se recomienda independientemente de la CV o estado inmunológico.

3.1.2. Gestante con diagnóstico de infección por el VIH durante la gestación.

La positividad de un test de cribado de infección, requiere una confirmación. El screening materno ha de ser en el primer trimestre y si no se ha realizado, en cualquier momento de la gestación. El abordaje de estas pacientes ha de ser llevado a cabo de forma multidisciplinar y comenzando TAR de forma precoz.

3.1.3. Gestante con diagnóstico de infección por el VIH en estadios avanzados de la gestación o durante el parto.

Toda gestante en la que no se ha realizado una serología durante la gestación al llegar al parto ha de realizarse un test rápido. En el caso de no existir tiempo suficiente preparto para la confirmación serológica, ésta ha de ser pospuesta al postparto, siendo el manejo de la paciente como de un

resultado positivo en lo referente a las medidas de prevención de la TV (cesárea, profilaxis intraparto y neonatal...).

1.3.2. Control durante la gestación.

Una atención integral a la mujer embarazada infectada por el VIH exige una adecuada atención multidisciplinar entre el infectólogo, el obstetra y el pediatra.

Durante el seguimiento, las últimas recomendaciones nacionales(34), que a su vez coinciden con otras guías europeas como la británica(37), incluyen los siguientes aspectos:

1. Si la paciente previamente había sido diagnosticada de infección por el VIH, ha de haber una revisión de las enfermedades relacionadas con el VIH, recuentos anteriores de CD4 y CV. Se ha de determinar la situación inmunológica mediante la determinación de linfocitos CD4, al menos una vez al trimestre (nivel de evidencia B-III, PNS 2014). Según el PNS, las determinaciones de CV han de ser en la primera visita (A-I, PNS 2014), 2-4 semanas tras el comienzo o tras el cambio de la TAR. Idealmente ha de repetirse todos los trimestres (B-III); pero de forma imperante en las semanas 34-36, para establecer la forma más adecuada de parto respecto al riesgo de TV (A-III, PNS 2014).

2. Se ha de realizar serología de virus de hepatitis A, B y C, CMV, *Toxoplasma gondii* y *Treponema pallidum*. En algunas situaciones, (por ejemplo, inmigrantes de algunos países latinoamericanos, puede estar indicada la realización de otras serologías, como la del Chagas.

3. Se ha de revisar las vacunaciones frente a sarampión y rubéola y con atención particular a la hepatitis A, hepatitis B, gripe y neumococo.

4. Se ha de evaluar la necesidad de profilaxis frente a infecciones oportunistas.

5. La TAR previa y su cumplimiento se ha de registrar.

6. El test de resistencias a antirretrovirales ha de ser realizado en las siguientes situaciones:

- Gestante sin TAR y CV > 500-1000 copias (A-III, PNS 2014).
- Gestante con TAR pero con una supresión viral subóptima o en la que los aumentos puntuales de CV son detectables (A-II, PNS 2014).

En cuanto se tengan los resultados del test de resistencias, la profilaxis ha de ser adaptada de forma acorde. El test de resistencias no está indicado en pacientes estables, que reciben tratamiento o que tienen una CV preparto indetectable. Si existen test de resistencia previos, deben considerarse sus resultados.

Se ha de realizar el HLA-B*5701, tanto si se plantea el uso de abacavir de forma inicial como si no.

La monitorización en una mujer gestante con infección por el VIH ha de ser multidisciplinar, obstétrica, clínica, inmunológica, virológica y psicosocial.

También se ha de tener en cuenta que las gestantes con infección por el VIH están expuestas a complicaciones de forma más frecuente que aquellas sin infección, como son la ruptura prematura de membranas, el parto pretérmino, el retraso de crecimiento intraútero, así como a complicaciones secundarias a la medicación. El cribado de malformaciones ha de ser realizado, sobretodo en gestantes que han recibido TAR, más aún en aquellas que han recibido ARs con capacidad teratógena como el efavirenz (B-III, PNS 2014). Las técnicas diagnósticas invasivas han de ser evitadas en la medida de lo posible, estando contraindicadas en mujeres con CV mayores de 1000 cp/ml y en el caso de indicación de realización se ha de posponer hasta conseguir CV indetectables o hasta el segundo o tercer trimestre; ponderando

en todo momento riesgo-beneficio y de realizarse, se intentará preservar íntegra la placenta (A-III, PNS 2014).

En mujeres con niveles de CD4 menores de 200 cels/mm³, se ha de considerar el tratamiento preventivo de las infecciones oportunistas (A-II, PNS 2014).

1.3.3. Coinfecciones

Desarrollado más ampliamente en punto 1.6.2.

1.3.4. Tratamiento antirretroviral durante el embarazo.

La TAR está indicada para toda mujer embarazada independientemente de su nivel de CD4 y de la CV (A-I, PNS 2014). La TAR se ha mostrado efectiva, siendo su principal objetivo el mantener durante la gestación, parto y postparto una CV indetectable (A-II, PNS 2014)(40,42). En la cohorte FIPSE de Madrid, la ausencia de TAR correcta durante la gestación fue el factor más frecuente asociado a TV, y por lo tanto una “oportunidad perdida”(7).

El empleo de ARV de baja barrera genética, como 3TC, FTC o NVP en monoterapia, puede ocasionar la aparición frecuente de mutaciones de resistencia, tal como se documenta en el estudio HIVNET 012 y en otros estudios en los que se emplearon estos fármacos en monoterapia o en dosis única(43, 44).

En los casos de requerimiento de cese de la TAR durante la gestación, el cese de la triple terapia ha de ser conjunta, para evitar la aparición de resistencias (A-II, PNS 2014). La elección de un régimen terapéutico u otro se basa en el estudio de resistencias, en el perfil de seguridad y en el grado de cumplimiento esperado (A-II, PNS 2014), el último ha de ser un objetivo primordial.

Los criterios de uso de AR durante la gestación difieren de los criterios empleados en la población general. Se tiene una mayor experiencia terapéutica con fármacos como la AZT. Los tratamientos han de ser combinados, y en gestantes en las que no se ha comenzado aún la TAR, éste ha de comenzarse en semana 12-14, como ya se ha explicado previamente.

Las recomendaciones nacionales para el tratamiento de la embarazada se resumirían en(35, 41):

- Los beneficios del empleo de la TAR durante la gestación prevalecen frente los posibles efectos secundarios que pudieran tener(38,43) (A-I, PNS 2014)
- El AZT ha de ser incluido en el régimen durante el embarazo en la medida de lo posible (A-I, PNS 2014).
- El tratamiento de elección ha de incluir dos análogos de nucleósidos asociados a un inhibidor de proteasa (A-I, PNS 2014).
- La combinación de elección sería: AZT + 3TC + LPV/r. (A-II, PNS 2014).
- Otras combinaciones posibles y aceptadas por las diferentes guías científicas serían: AZT+3TC+ ATZ/r o TDF + FTC + ATV/r (B-II). Regímenes con abacavir (ABC) + 3TC como combinación de análogos también es aceptable (C-II, PNS 2014).
- La asociación de TDF + FTC es especialmente recomendable en pacientes que tienen una coinfección con VHB.
- En los casos en los que las resistencias comprometan el uso de LPVr, se puede emplear como inhibidor de la proteasa el darunavir (DRV/r). (B-II, PNS 2014).
- El uso de NVP como tercer fármaco en la TAR ha de restringirse a pacientes con CD4 menores de 250 cels/mm³, manteniendo una monitorización estrecha de la hepatotoxicidad, especialmente en pacientes con coinfección con virus hepatotropos con VHB o VHC (B-II, PNS 2014).

- Combinaciones con estavudina (d4T) o didanosina (ddl) han de ser evitadas debido a la toxicidad que asocian. (A-II, PNS 2014). Fármacos como el EFV se han de evitar (A-III, PNS 2014).
- En aquellos casos en los que la madre ya esté recibiendo TAR, ésta no ha de suspenderse durante el primer trimestre, salvo si el régimen de TAR incluye fármacos con efectos teratógenos (EFV).
- En los casos de resistencias a drogas de primera línea, otros fármacos como RAL, DRVr y ETR se pueden emplear según perfil de resistencias (C-III, PNS 2014). En la guía británica se reserva el uso de RAL a gestantes con CV desconocida o mayores de 100.000 cp/ml con diagnóstico intragestacional, en las que el régimen combinado de ARs lo ha de incluir(37).
- El TDF no está indicado debido a la nefrotoxicidad y las alteraciones en el metabolismo óseo. De forma excepcional, se puede emplear en los casos de coinfección con VHB (B-III, PNS 2014).

1.4. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL: ACTUACIÓN DURANTE EL PARTO.

La decisión sobre el modo del parto debe ser consensuada con la paciente dada la importancia de la TV intraparto. Hoy día se sabe que el parto vaginal no conlleva un mayor riesgo de transmisión del VIH si la paciente ha recibido TAR durante el embarazo, presenta una CV baja en el último trimestre de gestación y se minimiza el contacto entre la sangre materna y el niño(34). En un reciente metaanálisis(44) la cesárea se mostraba como medida preventiva en caso de ausencia de TAR o supresión viral al final de la gestación, no obstante, la evidencia actual está limitada por datos de años recientes, cuando la TAR se ha encontrado más generalizada, proviniendo los datos principalmente de países de renta media y alta y con ausencia de estudios randomizados(44).

1.4.1. Situaciones de riesgo: amenaza de parto prematuro, rotura prematura de membranas y otras situaciones de riesgo.

La prematuridad ha de evitarse mediante el control de aquellos otros factores que pudieran estar implicados, como puede ser el consumo de tóxicos, ya que, per sé, la infección por el VIH atañe ese riesgo.

En los casos de comienzo de trabajo de parto, incluso sin borramiento del cuello uterino, se ha de comenzar con la administración de AZT, como si se tratase de un parto y en combinación con la terapia tocolítica. En los casos en los que el tratamiento tocolítico no sea eficaz, el parto ha de continuarse, dependiendo la vía de parto de la CV al final de la gestación(34).

La rotura prematura de membranas (RPM) y su manejo dependerá de la edad gestacional, de la CV materna y de la TAR recibida, así como de la presencia de corioamnionitis.

Los casos de metrorragia en el tercer trimestre, secundaria a *abruptio placentae*, o a placenta previa, se acompañan de un riesgo elevado de TV. No existen evidencias claras del mejor método de parto, en cuanto a que la pérdida sanguínea y el riesgo de ésta para madre y feto se contraponen al riesgo de TV.

En general toda la instrumentalización del parto ha de ser evitada, tal que uso de electrodos, episiotomía, uso de fórceps o vacuum, etc.

1.4.2. Tipo de parto

Las indicaciones sobre el tipo de parto han estado sujetas a variaciones temporales y en el momento actual suponen un punto de controversia en diferentes aspectos(45,46). El riesgo de transmisión del VIH de madre a hijo a través del parto fue inicialmente descrito en estudios observacionales a principios de los años 90, en los que valorando gemelos de madres infectadas, en el parto vaginal, era el primer gemelo el que tenía un mayor riesgo de ser infectado. Esto se asociaba a una mayor exposición con las secreciones

cérvico-vaginales, así como un tiempo del periodo expulsivo más prolongado(45).

En 1999, estudios aleatorizados y un meta-análisis publicaron los primeros resultados que comparaban la realización de una cesárea electiva, frente a otros tipos de parto. Comprobaron que la tasa de TV se veía reducida hasta un 80 % (estudio aleatorizado) y hasta un 50 % (meta-análisis) en los casos en los que se había realizado una cesárea(46,47). Tras estos estudios, se generalizó la indicación de cesárea electiva a las gestantes con infección por el VIH una vez llegaran a las 38 semanas de gestación. Estas recomendaciones, revisadas en el año 2000, planteaban la cesárea electiva para aquellas gestantes cuya CV al final de la gestación fuera > 1000 cp/ml(45,48).

Actualmente existen líneas de investigación no resueltas en cuanto a si con dinteles más bajos de CV materna se podría evitar la realización de una cesárea, sobre todo en madres con una TAR correcta durante la gestación(49). Aunque hay datos que orientan a ello, todavía no se han establecido recomendaciones concretas que permitan generalizar el dintel de CV.

Las recomendaciones generales para el empleo de una cesárea como vía del parto se resumen en(34):

- Cesárea electiva en semana 38 si la recomendación se basa en la CV materna detectable o en la ausencia de tratamiento o tratamiento diferente a la triple terapia durante la gestación.
- Si la cesárea está indicada por motivos obstétricos (ejemplo, presentación de nalgas), se puede programar para la semana 39.
- En los casos de trabajo de parto iniciado o rotura de membranas antes de la fecha programada de parto, se ha de permitir parto vaginal (si la CV es baja) salvo que se prevea un expulsivo prolongado, en cuyo caso se indicará cesárea. (C-III)
- En los casos de cesárea se ha de asegurar también la profilaxis antibiótica.

El dintel de CV para recomendar una cesárea, según el PNS 2014 y del CDC 2016, es de 1000 cp/ml(34,50,51). Entre 50 y 1000cp/ml se individualizará cada situación y con CV menor de 50 cp/ml se recomendará parto vaginal. A nivel europeo, el dintel de CV detectable es variable, 5 países lo han situado en 1000 cp/ml, mientras 11 lo reducen hasta 50 cp/ml(41, 45). En otras guías como la británica que guarda muchas similitudes con el Plan Nacional, con CV menores de 50cp/ml el parto puede proceder vía vaginal, entre 50 y 499 cp/ml dependerá de la TAR materna durante la gestación y de otros factores y con mayores de 500 cp/ml se indica la cesárea(37).

1.4.3. Profilaxis intraparto

Según el Plan Nacional de 2014, en todo caso se recomienda la profilaxis AR intraparto (A-I, PNS 2014), sin asociar un aumento de toxicidad hematológica ni hiperlactacidemia en el neonato(35, 46).

Estudios realizados en la cohorte francesa, reflejaron que la AZT intraparto no se asociaba de forma estadísticamente significativa a un menor riesgo de TV para los recién nacidos de madre con buen control virológico, solo para aquellas con CV detectable, resultados acordes con la guía americana y francesa, que solo recomiendan profilaxis en los casos de fallo virológico(7, 46). En las últimas recomendaciones del CDC 2016, el uso de AZT sólo se recomienda en caso de gestantes con CV preparto superiores a 1000 cp/ml(51).

Las dosis de AZT es de 2 mg/kg durante una hora, seguido de un ritmo de 1mg/kg/h hasta finalizar el parto. Idealmente, el tratamiento ha de ser comenzado 2-3 horas previas al parto. Si la madre se encontraba con un régimen de TAR con AZT oral, éste no se ha de suspender. Por el contrario, si el régimen previo incluye d4T, éste sí se ha de retirar al iniciarse el tratamiento con AZT. (A-I, PNS 2014)(34).

En los casos en los que la gestante no haya recibido TAR durante la gestación, o presente una CV muy elevada previa al parto, la profilaxis con AZT se debe combinar con NVP oral, al menos dos horas antes del parto. En estas circunstancias el empleo de RAL (600 mg/12h), también podría considerarse (C-III, PNS 2014)(34,37).

Un tratamiento profiláctico intraparto combinado no está recomendado si la CV materna preparto es menor de 1000 cp/ml o ha estado en tratamiento con la TAR.

1.5. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL: ACTUACIÓN EN EL NIÑO EXPUESTO

1.5.1. Categorización del riesgo

La profilaxis AR empleada en el recién nacido está determinada por el grado de riesgo teórico de TV, el cual depende principalmente de la CV materna detectable (mayor de 50 cp/ml) al final de la gestación. La CV preparto ha sido el factor de riesgo predictivo de transmisión más importante(11,12,53). En la quinta Conferencia de Retrovirus se presentó un metaanálisis en el que se incluían 1115 parejas madre-hijo donde se observó que el riesgo de TV aumentaba a medida que aumentaba la CV tanto en las gestantes con TAR como en aquellas que no lo tomaban.

No obstante, en la ponderación del riesgo, también existen otros factores recogidos en el Plan Nacional:

- Correcta TAR en el embarazo (3-4 ARs desde semana 12-14)
- Prematuridad (menor de 37semanas, especialmente si menor de 32s)
- Mala situación clínica de la madre (inmunoviológica)
- Mayor tiempo de bolsa rota (riesgo considerable si mayor de 8 - 12 horas)

- Tipo de parto: el parto vaginal supone más riesgo
- La presencia de sangrado durante el parto
- Infección concomitante del tracto genital.

1.5.2. Tratamiento del recién nacido

Los diferentes regímenes han de comenzarse lo antes posible, preferentemente en las primeras 4 horas de vida. Se podrían resumir(34):

- Recién nacidos hijos de madre con CV inferiores a 50 cp/ml preparto (indetectable) y sin otros factores de riesgo asociados, han de recibir AZT en monoterapia durante 4 semanas (A-I, PNS 2014).
- En los casos de riesgo alto, bien debido a la CV detectable en semana 34 o 36 o a otros factores, la profilaxis ha de ser con triple terapia. (A-I PNS 2014). Esta pauta se introdujo en la guía nacional a partir de 2004, y se ha mostrado eficaz y segura(7).
- En los casos de niños menores de 32 semanas, la profilaxis ha de realizarse con AZT, administrada en monoterapia durante 4 semanas, pudiendo plantearse NVP como dosis única administrada a la madre o al recién nacido (B-III, PNS 2014).

En nuestro medio, la profilaxis frente la *Pneumocystis jirovecii*, con trimetropim-sulfametoxazol, a partir de la sexta semana de vida, no está ya recomendada de forma sistemática. Sólo se mantiene para aquellos casos en los que no se pudiera descartar una infección por el VIH, lo cual en nuestro entorno es excepcional (A-II, PNS 2014)(34,54).

Otras situaciones a tener en cuenta en el manejo terapéutico de estos niños son los perfiles de resistencias maternos. En los casos en los que se tenga resistencia AZT, ésta no ha de ser administrado durante la gestación, pero se puede emplear durante el parto (A-II, PNS 2014). Si la madre tiene cepas resistentes, el tratamiento en el recién nacido se hará con triple terapia ajustado al patrón de resistencias

materno. En el caso de que este resultado no esté disponible previamente al comienzo de la profilaxis neonatal, ésta se realizará con AZT+3TC+NVP.

1.5.3. Lactancia

Las guías nacionales mantienen que la lactancia materna no está justificada y existe recomendación absoluta para administrar inmediatamente leche de fórmula. Si el lactante ha recibido lactancia materna antes del diagnóstico materno de infección, se ha de valorar la profilaxis durante 4-6 semanas con triple terapia, como profilaxis post-exposición.

1.6. CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL NIÑO EXPUESTO

6.1. Controles analíticos

El diagnóstico de infección por el VIH en un niño mayor de 18 meses, es similar al de un adulto. Sin embargo, en niños menores, en los que los test serológicos se ven alterados por la presencia de anticuerpos maternos por su paso transplacentario, el diagnóstico se fundamenta en test virológicos.

Los test virológicos son:

- La PCR-DNA VIH, que detecta DNA viral (integrado en el genoma de las células mononucleares de sangre periférica) cuya sensibilidad aumenta según pasan las semanas de vida (sensibilidad de 40 % en primera semana de vida)(48).
- La PCR-RNA VIH, que es el test diagnóstico de elección. La PCR-RNA, la CV, detecta el RNA libre en plasma; la sensibilidad de esta técnica en la primera semana de vida es del 25-40 %, para aumentar al 90-100 % a partir de la tercera semana de vida(54).

Un niño menor de 18 meses ha de presentar al menos dos controles de CV, uno a las 4-6 semanas y otro a los 4 meses. La detección inicial en primeras 48 horas (en ningún caso de sangre de cordón), puede presentar baja sensibilidad, se recomienda su repetición entre los 15-21 días de vida (opcional si bajo riesgo de TV). De forma sistemática los controles han de repetirse a las 4-6 semanas y a los 4 meses (A II, PNS 2014)(35, 48), una vez la profilaxis neonatal se ha discontinuado.

La TV del VIH puede descartarse con 2 CV negativas, una después del mes y otra después de los 4 meses de vida. Por el contrario, cualquier viremia positiva debe confirmarse cuanto antes en una segunda extracción(54). En la figura 12 se resume el manejo de los test virológicos.

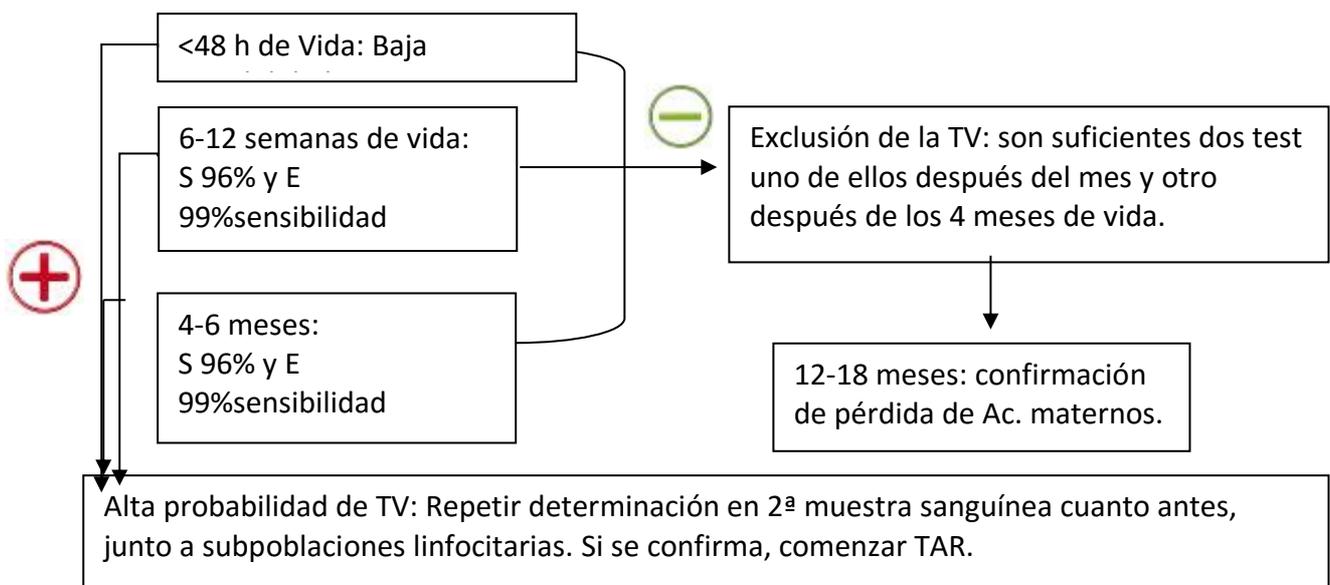


Figura 12. Algoritmo diagnóstico de TV a VIH mediante pruebas virológicas (ARN-VIH). Extraído del documento de consenso de la SEIP(54).

1.6.2. Comorbilidades

El recién nacido hijo de madre con infección por el VIH está sujeto a comorbilidades.

La prematuridad, como ya se ha planteado, es un factor de riesgo asociado a la TV. Los recién nacidos con edad gestacional inferior a 34 semanas, tienen el doble de posibilidades de infección intraparto o a través de la lactancia materna en comparación con aquellos nacidos a término, en parte al asociar una menor exposición durante la gestación a ARs(50,54).

El lactante expuesto a VIH recibe, vía transplacentaria, una menor cantidad de anticuerpos maternos protectores frente a las patologías inmunoprevenibles por vacunas. En éstos se ha de cumplir sin modificaciones y de forma rigurosa, el calendario vacunal (incluidas vacunas atenuadas como rotavirus), son niños que no tienen limitada la capacidad productora de anticuerpos en respuesta a las vacunas. La única vacuna que debería posponerse hasta que se descartara la infección sería la BCG(54).

1.6.3. Coinfecciones en la madre

1.6.3.1. Infección por VHC

Al igual que en el VIH, la infección por el VHC no se puede descartar hasta la eliminación de los anticuerpos maternos, sobre los 18 meses de edad. Para descartarla se recomienda la realización de dos PCR-VHC entre los 2 y los 6 meses de vida y la negatividad a los 18 meses de la serología.

En toda gestante se ha de realizar un cribado frente a hepatitis C durante el embarazo. En caso de positividad, ha de tener al menos una viremia de control. El tratamiento de la hepatitis C en mujeres es el mismo en mujeres tanto con infección por el VIH como sin ella. Tratamientos durante el embarazo como el interferón no están recomendados y la ribavirina está contraindicada(34,55).

1.6.3.2. Infección por VHB

La infección por VHB no es infrecuente sobre todo si la infección se produce al final de la gestación o se trata de un portador crónico de HBsAg. En las madres con coinfección VIH/VHB, la TAR se ajusta a aquellas drogas con actividad frente a ambos virus, siendo los fármacos de elección, el TDF con 3TC o FTC.

Las recomendaciones de profilaxis neonatal en caso de portadoras de HBsAg positivo, son las mismas en caso de coinfección o no por el VIH, en cuanto a la administración de la inmunoglobulina y de la vacuna(34,55).

1.6.3.3. Infección por M. tuberculosis

El diagnóstico de infección tuberculosa en la embarazada es el mismo que en la población general, con las limitaciones asociadas a la realización de una radiografía de tórax.

En la gestante con coinfección VIH- TBC, el tratamiento antituberculoso ha de ser comenzado de inmediato, siendo la pauta de elección rifampicina / rifabutina + isoniazida + pirazinamida + etambutol. En el caso de la rifampicina, la dosis se ha de ajustar en caso de requerirse por la TAR. Los aminoglucósidos, como cuarto fármaco están contraindicados en gestantes y hay en este colectivo poca experiencia con drogas de segunda clase(34,56–58).

1.6.3.4. Infección por CMV

La infección congénita por CMV se ha mostrado en varios estudios más frecuente en recién nacidos hijos de madre con infección por el VIH que en la población general. Los mecanismos de dicha asociación todavía no están bien dilucidados, postulándose una mayor sensibilidad de la célula infectada por el CMV a la infección por el VIH. Esta asociación, no obstante, era mayor en el periodo en el que la TAR materna no estaba tan estructurado como en la actualizad, pudiendo ésta contribuir en el control de la coinfección. El cribado de todos los RN-VIHEXP sigue estando aún justificado(59).

1.6.4. Efectos secundarios de la exposición a antirretrovirales.

La toxicidad asociada a la exposición a ARs se ha de monitorizar en el recién nacido. Éstas son sobre todo de tipo hematológico. De forma más específica, la exposición a NVP, puede de producir una elevación temporal de las transaminasas forma asintomática (60).

Las últimas recomendaciones del Plan Nacional del 2014(34) aconsejan la realización de un hemograma completo con bioquímica en todas las muestras extraídas en los recién nacidos en estudio de TV (C-III, PNS 2014).

De forma específica comentaremos los siguientes efectos adversos:

1.6.4.1. Anemia

La anemia se ha asociado como el más frecuente de los efectos adversos asociados a la exposición de ARs intraútero o durante el periodo neonatal. Se trata de una anemia macrocítica, de carácter leve, transitorio y que tiende a resolverse de forma espontánea entre los 3-6 meses de vida(36). A pesar de ser multifactorial, en recién nacidos a

término se asocia de forma significativa al empleo de AZT. Anemias de mayor gravedad se han asociado a la coexistencia de otros factores como prematuridad o bajo peso(48, 55). El tipo de profilaxis en el neonato, mono-, bi- o triple-terapia, no parece influir en este efecto adverso(61). El manejo de la anemia o de otras de las alteraciones hematológicas se ha de manejar de forma individualizada.

1.6.4.2. Neutropenia

La neutropenia también ha sido ampliamente descrita, siempre asociada sobre todo a regímenes combinados. En la cohorte FIPSE de Madrid, se asoció a la exposición a ARs en prematuros, recién nacidos de bajo peso y al origen subsahariano. No se observó dependencia con tipo de profilaxis neonatal(61). En una minoría de casos se observó una persistencia de la neutropenia hasta la edad preescolar(54).

1.6.4.3. Hiperlactacidemia

Se ha descrito el empleo de ITIAN (sobretudo d4T y ddi), con la toxicidad mitocondrial, más aún en los casos de combinación de éstos. Asociada al uso de AZT durante la gestación, es en la mayoría de los casos asintomática y reversible durante los primeros 6 meses de vida (38, 56). En la cohorte francesa se reportó hasta un 40 % de incidencia de hiperlactacidemia, asociando solo en un 0,5 % de los casos a afectación sintomática importante; en la cohorte FIPSE de Madrid estas cifras aumentaron hasta un 48 % a los 15 días y 51 % a los 45 días (según tablas ACTG)(63). El consenso de la SEIP (Sociedad Española de Infectología Pediátrica) en sus recomendaciones sólo aconseja la monitorización sistemática del lactato en aquellos recién nacidos con síntomas sugerentes de toxicidad mitocondrial(54).

1.6.4.4. Hipertransaminasemia

La hipertransaminasemia es también un dato analítico de toxicidad mitocondrial(64). En la cohorte FIPSE de Madrid, la incidencia de hipertransaminasemia fue de hasta el 17,2 % a los 3 meses, máximo valor de GOT y de hasta un 5% para GPT, también a los tres meses; sin que se encontraran casos de esteatosis hepática o esteatohepatitis secundaria(63). Una de las limitaciones mayores de estos estudios de toxicidad analítica es la falta de datos una vez se dejan de hacer los controles seriados de viremia en el niño, para poder monitorizar las modificaciones analíticas a largo plazo.

1.6.4.5. Malformaciones

El uso de EFV se ha asociado potencialmente a defectos congénitos en el tubo neural tanto en primates como en humanos. Sin embargo, la escasez de casos hace que no se puedan extraer conclusiones definitivas, cohortes como la inglesa, no han encontrado asociaciones(36).

Otras malformaciones como las musculoesqueléticas o las cardíacas han sido desmentidas tras estudios con series extensas de RN-VIH(38, 59, 60). En la cohorte de EE. UU. se han descrito más que malformaciones cardíacas, alteraciones asociadas a la toxicidad mitocondrial sobre el miocardio, en las que el uso de ARs se asociaba a un menor volumen de masa ventricular, a unas menores dimensiones del ventrículo izquierdo o a un menor grosor del tabique interventricular con menor contractilidad, estas alteraciones fueron descritas hasta los dos años tras la exposición y eran más pronunciados en niñas(67–69). En los casos de niños finalmente infectados la función ventricular disminuida se ha asociado a CV altas y niveles disminuidos de CD8(68).

1.6.4.6. Prematuridad

Como ya se ha referido previamente, el VIH per se, condiciona un aumento de los partos prematuros(70). En dos estudios sobre la influencia de la triple terapia en la mujer gestante en una cohorte europea y en otra de EEUU, sólo en la primera se mostraba asociación entre regímenes de tres fármacos durante la gestación y prematuridad (sin evidenciarse diferencias entre las diferentes familias: IP vs. ITINAN)(36). En la cohorte de Madrid, fue la ausencia de TAR durante la gestación el factor que estaba más asociado a prematuridad(71).

En la cohorte de Madrid, los RN-VIHEXP expuestos a ARs, presentaron casi una DS menos en el peso que los RN sanos no expuestos, manteniéndose estas diferencias una vez excluidos los recién nacidos prematuros. Factores con ADVP o la anemia materna en el tercer trimestre también se vieron relacionados(72).

1.6.4.7. Otros

Otros efectos adversos descritos han sido el retraso en el crecimiento y en el desarrollo. No obstante, de existir, diferentes estudios han probado que es de carácter leve y transitorio, con un fenómeno de *catch-up* a partir de los 18 meses de vida(72).

Otro factor, aún en estudio, es el neurodesarrollo tras la exposición intraútero a ARs. En una cohorte de EEUU con 1840 niños incluidos, ni el desarrollo mental ni el motor, medido mediante test funcionales (escala de Bayley, BSID) hasta los 2 años de edad, varió entre el grupo de expuestos frente a los no expuestos(73).

Respecto a la predisposición a las neoplasias, debido a los efectos mutagénicos de algunos ARs, los datos son muy limitados y no existen estudios de seguimiento a largo plazo (en adolescencia o edad adulta) que pueda aportar datos concluyentes al respecto(36).

1.6.5. Aspectos sociales

En un estudio colaborativo europeo(74), se revisaron aquellos factores que suponían “oportunidades perdidas” en cuanto a la profilaxis de la TV-VIH. Eran factores como ADVP o pertenecer al colectivo migrante. Sobre todo, las gestantes procedentes del África subsahariana, eran aquellas que tenían un mayor riesgo de diagnóstico tardío de infección o de fallos en la profilaxis durante el embarazo. Estos resultados fueron concordantes con la cohorte FIPSE de Madrid(7). En este trabajo, medidas como la administración de metadona a aquellas madres ADPV suponían una mejora en el cumplimiento del tratamiento.

1.7. EVOLUCIÓN DE LAS GUÍAS CLÍNICAS DE PREVENCIÓN DE LA TV

Este apartado tiene como objetivo mostrar cómo se ha ido avanzando en las recomendaciones o guías clínicas según se ha ampliado el conocimiento de la TV-VIH. Esto justifica que en el análisis de nuestra muestra hablemos de tres periodos de tiempo diferentes.

Dentro de los estudios descriptivos iniciales, se observaba la relación entre la CV materna y el riesgo de TV, por ejemplo, en el estudio WITS (*Women and Infant Transmission Study*). En éste también se describían otros factores que se asociaban a progresión rápida de la infección en el lactante(75).

Basándose en esas observaciones se gestó el trabajo ACTG 076, que fue un ensayo clínico controlado con placebo en el que se analizaba la eficacia y seguridad de la administración secuencial de AZT en la embarazada, durante el parto y en el recién nacido, minorando el riesgo de TV. Los primeros resultados fueron publicados en 1994(67,68) y mostraban una reducción desde un 22,6% de tasas de TV en el grupo placebo frente a un 7,6% de TV en el grupo en el que se le había administrado AZT de forma

secuencial ($p < 0,001$)(figura 13). Estudios posteriores potenciaron estos resultados del AZT como profilaxis efectiva para evitar la TV del VIH.

A partir de 1997, de forma internacional, se comienzan a considerar subóptimas las pautas en la embarazada que no fueran triples incluyendo un inhibidor de proteasa, generalizándose el uso de estas pautas a partir de 1998 (159). Un desarrollo en los tratamientos recibidos a las gestantes se acompañó de modificaciones en cuanto al manejo intraparto y neonatal.

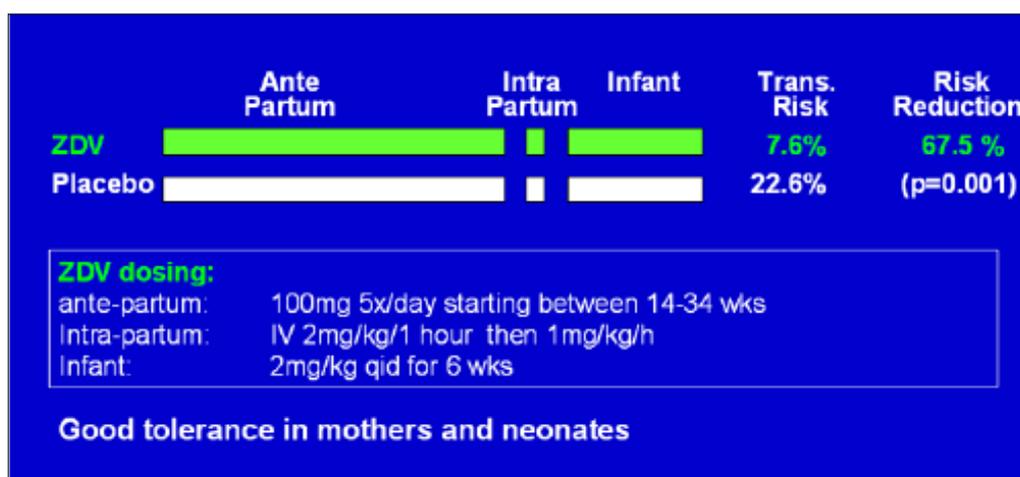


Figura 13. Adaptado de los resultados del ACTG 076 mostrando la disminución en el riesgo de TV mediante el empleo de AZT durante la gestación, parto y en el RN-VIH. (76)

En 2001 se publica un documento de consenso con las recomendaciones de GESIDA-SEIMC, AEP y la SEGO donde se plantean las primeras recomendaciones nacionales sobre el manejo de la mujer gestante con infección por el VIH y de los RN-VIHexp. La embarazada debía ser tratada con AZT monoterapia en caso de CV indetectable al comienzo de la gestación, y en caso de ser ésta detectable las recomendaciones variaban entre terapia doble (ZDV con 3TC) o triple con un IP o NVP como tercer agente. La recomendación de la cesárea se estableció en CV superiores a 1000 cp/ml y la recomendación de tratamiento profiláctico del RN era con AZT monoterapia durante seis semanas(78).

A partir de 2003-2004 se comenzaron a plantear diferentes pautas de profilaxis neonatal más complejas, como la adición de NVP al AZT(79) incluida en las recomendaciones internacionales de la OMS(70, 71) o la asociación de AZT con 3TC(82).

En 2007 en nuestro país se publica en documento de consenso del Plan Nacional sobre el Sida, con las recomendaciones para el manejo prenatal, durante el parto y en el recién nacido. En éste se plantea la profilaxis perinatal de forma más sistemática, con una estratificación del riesgo y acorde a éste, el empleo de la triple profilaxis del RN-VIHexp con alto riesgo(83).



JUSTIFICACIÓN



Desde que en 1982 se describieran en Estados Unidos los primeros casos de TV del VIH, el conocimiento de esta vía de transmisión se ha multiplicado de forma exponencial.

En 1994, se publicó el protocolo PACTG 076, basado en un estudio que determinó el enorme impacto de la prevención de la TV con la administración de AZT durante la gestación, durante el parto y al RN-VIH-EXP durante las primeras 6 semanas de vida. A partir de entonces, según diferentes estudios y ensayos clínicos se han ido perfilando una serie de medidas encaminadas a minimizar este riesgo de TV, el cual en nuestro medio se sitúa en tasas menores a un 1 % actualmente.

En España, estas nuevas medidas quedaron reflejadas en el año 2007, con la publicación del protocolo del PNS del Ministerio de Sanidad, y se han ido matizando con los años, con mínimas variaciones hasta el 2014, fecha de publicación del último consenso del PNS. Son medidas de actuación sobre la gestante, con un diagnóstico precoz en la gestación de la infección, tratamiento y seguimiento con el fin de conseguir una CV indetectable al final del embarazo; medidas obstétricas de profilaxis AR y de adecuación del parto a la situación virológica de la gestante y finalmente, medidas sobre el neonato, con una profilaxis que se adecúe en el número de AR empleados al grado de riesgo para la TV, monitorización de la toxicidad y evitación de la lactancia materna. A pesar de todos los avances en el conocimiento de las medidas de prevención de la TV todavía existen interrogantes sobre todo en la era de la TAR generalizada en la que nos encontramos.

Actualmente son múltiples los estudios que han evaluado la presencia de toxicidad asociada a la TAR tanto en las madres como en el recién nacido. Los trabajos actuales acerca del efecto de la TAR sobre el crecimiento intraútero no han determinado una influencia directa negativa en éste. Por otro lado, la toxicidad hematológica o mitocondrial sí que tiene relación de forma probada y aunque no es grave en la mayoría de casos, sus efectos a largo plazo están todavía en revisión.

La infección por el VIH, como otras muchas enfermedades infecciosas, requiere una valoración social especial. Se han observado cambios epidemiológicos que han repercutido en el “modelo” de casos atendidos, inicialmente con más casos de

transmisión homosexual o en el colectivo ADVP, evolucionando a un mayor peso de la migración procedente de áreas donde el VIH es endémico y a un mayor contagio vía heterosexual. La misma transición ha sido observada en los casos de manejo de RN-VIH. A su vez, muchas de las gestantes atendidas por este motivo se pueden encontrar en riesgo de exclusión social, con un menor acceso a los recursos sanitarios.

El Hospital Materno-Infantil de Málaga, dada su ubicación, volumen y características de la población atendida es un enclave de interés en el que se puede llevar a cabo un estudio descriptivo como el que se presenta. El trabajo permite comparar nuestra serie local con lo descrito en otras series, tanto españolas, con especial mención de la cohorte de Madrid, como europeas. A su vez, permite detectar aquellos puntos objeto de mejora en nuestro centro, lo cual es fundamental diseñar e implementar medidas ad hoc. A su vez todavía existen muchos interrogantes por resolver en cuanto a la TV del VIH, especialmente en el contexto actual con generalización de la TAR.

OBJETIVOS



3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES:

- Describir y analizar las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de las gestantes infectadas por el VIH y de los recién nacidos expuestos, infectados y no infectados, atendidos en el Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, durante el periodo 2000-2012.
- Analizar el cumplimiento de las diferentes medidas de prevención de la transmisión vertical en esta población en el periodo de estudio.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Analizar los cambios epidemiológicos ocurridos a lo largo del periodo de estudio.
- Estimar la repercusión que la exposición al VIH y la TAR tienen en el peso y la longitud en esta cohorte, comparándolo con una población de referencia.
- Evaluar los factores pregestacionales, gestacionales y obstétricos implicados en el fracaso de la profilaxis de la TV o en el seguimiento de los RN-VIHEXP. Permitiendo plantear medidas concretas locales de mejora.
- Describir la tolerancia y seguridad del empleo de la profilaxis con tres ARV (AZT, 3TC y NVP) en el RN-VIHEXP en situación de alto riesgo de TV.

-



PACIENTES Y MÉTODOS



4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Recién nacidos hijos de madre con infección por el VIH, que nacieron en el Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2012, y que fueron seguidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Pediátricas. El seguimiento de las gestantes con infección por el VIH y de sus recién nacidos se tiende a realizar en el mismo centro o bajo supervisión de los profesionales del centro lo que permite un manejo homogéneo de los casos.

Durante el periodo de estudio, nacieron 208 RN-VIHEXP en el Centro, con un total de 93.647 partos atendidos.

El análisis temporal de la muestra se realizó en tres periodos según la aplicación de las medidas de profilaxis y manejo de los RN-VIHEXP en nuestro Centro, basado en las guías vigentes de la época: 2000-2004 (tratamiento materno con monoterapia con profilaxis de los RN-IH con monoterapia), 2005-2007 (periodo de transición), 2008-2012 (implantación sistemática de protocolo acorde con el PNS-2007).

4.2. DEFINICIONES

- **Pauta TAR correcta:** hace referencia a cualquier pauta con 3-4 ARV, desde semana 12-14. También se considera *correcta* si, aunque se comience más tarde, se llega al final de la gestación con carga viral indetectable.
- **Profilaxis intraparto correcta:** comienzo del tratamiento con AZT 4 horas previas al parto (2 mg / kg iv, carga inicial) y manteniéndose en perfusión (1 mg / kg / hora) hasta ligadura de cordón.
- **CV indetectable:** en nuestro Centro, el test hasta 2009 etiquetaba como indetectable aquella CV por debajo de 50 cp/ml, y a partir de ese año, el nuevo test la consideraba indetectable por debajo de 37 cp/ml.

- **Parto vaginal incorrecto:** aquella situación en que por antecedentes maternos y por la CV al final de la gestación hubiera habido indicación de cesárea electiva y se realizó el parto vía vaginal.
- **RN-VIHEXP de bajo riesgo para la TV:** se determina teniendo en cuenta características actuales de: TAR correcta durante la gestación, CV indetectable al final de la misma, parto adecuado a la situación virológica materna, así como con profilaxis intraparto adecuada.
- **RN-VIHEXP de alto riesgo para la TV:** Embarazo mal controlado con cualquiera de las siguientes: TAR durante la gestación incorrecta, CV detectable (>50 cp/ml) o desconocida al final de la misma, madre con CD4<200 durante embarazo o con categoría sida en ese momento, diagnóstico reciente del VIH en la madre: pre, intra- o post-parto. Administración de AZT intraparto incorrecta, parto incorrecto según el estado virológico materno o gran prematuridad (< 32-34 sem).
- **Recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG):** RN cuyo peso y/o longitud al nacimiento son ≤ 2 o más DS.
- **Recién nacido pre-término (RNPT):** RN menor de 37 semanas de edad gestacional.
- **Recién nacido a término (RNAT):** RN con 37 semanas o más.
- **Población de referencia para estudio de peso y longitud:** Para analizar los resultados de peso y longitud al nacimiento, se tomaron como referentes los datos publicados por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) en 2010, como estándares poblacionales en España.

▶ Peso (g)			
Edad Gestacional en semanas	Nº	Media	DE
26	36	844,17	130,68
27	37	969,59	163,38
28	64	1097,19	207,50
29	53	1204,91	180,34
30	80	1394,38	210,67
31	99	1562,83	223,70
32	105	1749,29	283,28
33	108	1940,00	270,22
34	177	2201,24	298,03
35	177	2421,09	341,31
36	193	2639,74	351,11
37	357	2904,48	442,35
38	654	3149,31	405,14
39	1062	3300,41	396,85
40	1004	3398,72	398,39
41	565	3480,59	401,25
42	76	3617,89	435,67

▶ Peso (g)			
Edad Gestacional en semanas	Nº	Media	DE
26	20	789,00	104,44
27	43	918,02	128,56
28	48	1041,56	176,29
29	54	1231,76	268,34
30	61	1347,13	254,30
31	85	1547,82	290,78
32	66	1638,26	318,23
33	108	1900,03	297,77
34	140	2159,60	307,44
35	167	2310,42	333,57
36	152	2522,76	393,15
37	277	2811,10	417,42
38	629	2982,84	376,71
39	1054	3185,00	372,08
40	959	3279,90	372,30
41	528	3349,45	401,54
42	50	3469,80	383,54

Figura 1 y 2. Peso de los recién nacidos. Extraído del Estudio transversal del crecimiento del 2010. Estudio transversal de recién nacidos entre 26 y 42 semanas de edad gestacional, n=9362 recién nacidos

▷ Longitud (cm)			
Edad Gestacional en semanas	Nº	Media	DE
26	28	34,39	1,96
27	32	35,98	1,77
28	55	37,26	1,65
29	38	37,99	1,43
30	80	39,68	1,79
31	83	40,85	1,38
32	89	42,22	1,69
33	102	43,25	1,61
34	161	44,93	1,77
35	162	45,98	1,81
36	162	47,36	1,87
37	261	48,50	1,89
38	476	49,47	1,68
39	794	49,99	1,68
40	777	50,38	1,66
41	444	50,78	1,72
42	73	51,46	1,84

▷ Longitud (cm)			
Edad Gestacional en semanas	Nº	Media	DE
26	18	34,06	1,81
27	35	35,37	1,63
28	44	37,00	1,34
29	41	37,91	1,06
30	61	39,74	1,91
31	80	40,93	2,21
32	57	41,75	1,39
33	100	42,99	1,92
34	131	44,26	1,78
35	145	45,58	1,79
36	134	46,57	2,07
37	214	47,86	1,98
38	468	48,68	1,67
39	809	49,43	1,66
40	748	49,81	1,66
41	415	50,11	1,59
42	44	50,58	1,53

Figura 3 y 4. Longitud de los recién nacidos. Extraído del Estudio transversal del crecimiento del 2010. Estudio transversal de recién nacidos entre 26 y 42 semanas de edad gestacional, n=9362 recién nacidos.

- **Tratamiento del RN:**

- **Monoterapia:** AZT: 4 mg/kg cada 12 h. Durante 4 semanas. Pautas de más tiempo se categorizaron como prolongadas.
- **Triple terapia:**
 - AZT: 4 mg/kg cada 12 h
 - 3TC: 2 mg/kg cada 12 h.
 - NVP: Dos pautas se han administrado en nuestro centro: (i) comienzo en primeras 12 horas de vida: dosis única de 2 mg/kg, posteriormente a las 72 horas de vida, otra dosis única de 2 mg/kg, con administración luego desde el 5º a 14º día de vida de 4 mg/kg cada 24 horas. (ii) 3 dosis de 4 mg/kg: 1ª a las 48 h de vida; la 2ª y la 3ª a las 48 y 96 h de la 1ª dosis, respectivamente.

- **Efectos adversos:**

o **Anemia al nacimiento:**

Edad gestacional	Hemoglobina (g/dl) (media, -2DS,+2DS)
RNT	17,0(14,0-20,0)
RNP(1,2-2,5Kg)	16,4(13,5-19,0)
RNP(<1,2Kg)	16,0(13,0-18,0)

De H. W. Taeusch, R.A. Ballard, C.A. Gleason. Avery's diseases of the newborn. Filadelfia: Saunders, 2004

o **Transaminasas: Normales o elevadas (xULN)**

Parámetro	Grado 1, leve	Grado 2, moderado	Grado 3, severo	Grado 4, potencialmente dañino para la vida
ALT (GPT)	1.25 – 2.5	2.6 – 5.0	5.1 – 10.0	> 10.0
AST (GOT)	1.25 – 2.5	2.6 – 5.0	5.1 – 10.0	> 10.0

ULN: Unidades/litro normales. *Division of AIDStable for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0, December, 2004; clarification august 2009*

	ALT	AST
Valores en el neonato (ULN)	13-45 U/L	25-75 U/L

Manual Harriet-Lane de Pediatría. 16Ed. 2003.

- **Reacciones adversas durante el tratamiento:** Reacciones adversas al tratamiento en el RN-VIHXP registradas durante el seguimiento (no se especifica precocidad de la aparición). Parámetros:

Recuento absoluto de neutrófilos (/mm³)				
	Grado 1, leve	Grado 2, moderado	Grado 3, severo	Grado 4, potencialmente dañino para la vida
> 7 días	1.000 – 1,300	750 – 999	500 – 749	< 500/mm ³
Neonato, 2 – ≤ 7 días	1.250 – 1.500	1.000 – 1.249	750 – 999	< 750/mm ³
Neonato, ≤1 día	4.000 – 5.000	3.000 – 3.999	1.500 – 2.999	< 1.500/mm ³
Hemoglobina (g/dL)				
Lactante de 36 – 56 días*	8,5 – 9,4	7,0 – 8,4	6,0 – 6,9	< 6,0
Lactante, 22 – 35 días*	9,5 – 10,5	8,0 – 9,4	7,0 – 7,9	< 7,0
Neonato, ≤ 21 días*	12,0 – 13,0	10,0 – 11,9	9,0 – 9,9	< 9,0
Plaquetas (/mm³)				
Plaquetas	100.000 – 124.999	50.000 – 99.999	25.000 – 49.999	< 25.000
Lactato (x ULN)				
Lactato (ULN 2,2 mmol/L)	< 2,0 sin acidosis	≥ 2,0 sin acidosis	Aumento del lactato, pH < 7,3 sin riesgo	Aumento del lactato con pH < 7,3 y con riesgo vital

*Division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0, December, 2004; clarification august 2009. *HIV positivo o negativo.*

- **Tasa de transmisión vertical:** Cociente entre el número de infectados y el número total de expuestos, expresado como porcentaje.

4.3. VARIABLES DEL ESTUDIO

4.3.1. Variables sociodemográficas maternas:

- Edad materna: Variable cuantitativa continua (unidad medida en años).
- Número de gestaciones previas: Variable cuantitativa discreta (número).
- Número de abortos previos: Variable cuantitativa discreta (número).
- Nacionalidad: Variable cualitativa dicotómica (española, extranjera).
- Etnia: Variable cualitativa polidicotómica (caucásico, subsahariana, magrebí, latinoamericana).
- Antecedente de ADVP: Variable cualitativa dicotómica (sí, no), se incluyeron consumo de drogas vía parenteral con registro tanto durante la gestación como previo.
- Antecedente de consumo de DA: Variable cualitativa dicotómica (sí, no), se incluyeron consumo de drogas vía parenteral, cocaína y cannabis. No se incluyó tabaco ni alcohol por falta de registro en historia clínica.
- Serología materna para VHB y VHC: Variable cualitativa dicotómica (positiva, negativa)

4.3.2. Variables gestacionales:

- Momento del diagnóstico del VIH materno: Variable cualitativa polidicotómica (antes, durante la gestación o intraparto).
- TAR durante la gestación: Variable cualitativa polidicotómica (correcta, incorrecta, ninguna).
- ARV durante la gestación: Variable cualitativa polidicotómica (ninguna, monoterapia, dual, TAR correcta).
- Pauta de TAR con IP (triptanavir, indinavir, saquinavir, lopinavir+ritonavir, ritonavir, darunavir, atazanavir, fosamprenavir, nelfinavir): Variable cualitativa dicotómica (sí, no)
- Momento del comienzo de la TAR: Variable cualitativa dicotómica (previo o en semana 12-14 o posterior a semana 14 de gestación).

- CV preparto: Variable cualitativa polidicotómica (indetectable (<50 cp/ml), detectable (>50 cp/ml), no realizada).

4.3.3. Variables obstétricas:

- Profilaxis intraparto: Variable cualitativa dicotómica (correcta e incorrecta).
- Horas de bolsa rota: Variable cualitativa discreta (unidad medida en horas) y cualitativa dicotómica (≤ 4 horas y > 4 horas)
- Tipo de parto: Variable cualitativa dicotómica (vaginal o cesárea)
- Categorización del parto vaginal: Variable cualitativa dicotómica (correcto o incorrecto).

4.3.4. Variables neonatales:

3.3.4.1. Variables epidemiológicas

- Peso: Variable cuantitativa continua (unidad de medida g)
- Longitud: Variable cuantitativa continua (unidad de medida cm)
- PC: Variable cuantitativa continua (unidad de medida cm)
- Edad gestacional: Variable cuantitativa concreta y cualitativa dicotómica (RNAT y RNPT).
- Pequeño para la edad gestacional: Variable cualitativa dicotómica.

3.3.4.2. Variables clínicas

- Riesgo de TV: Variable categórica dicotómica (alto y bajo riesgo para la TV).
- Presencia de síndrome de abstinencia: Variable categórica dicotómica (presente o ausente)

3.3.4.3. Variables diagnósticas en el RN-VIH

- Leucocitosis al nacimiento: Variable categórica dicotómica (sí o no).
- Anemia al nacimiento: Variable categórica dicotómica (sí o no).
- Trombocitopenia al nacimiento: Variable categórica dicotómica (sí o no).
- Hipertransaminasemia al nacimiento: Variable categórica dicotómica (sí o no).
- Hiperlactacidemia al nacimiento: Variable cuantitativa continua (unidad de medida mmol/L).
- Serología TORCH: Variable categórica dicotómica (positiva o negativa).
- Serología VHC/PCR VHC: Variable categórica dicotómica (positiva o negativa).
- Drogas de abuso en orina: Variable categórica dicotómica (positiva o negativa).
- Ecocardiografía al nacimiento: Variable categórica dicotómica (normal o patológica).

3.3.4.4. Variables terapéuticas

- Tratamiento del recién nacido: Variable cualitativa dicotómica (monoterapia y triple terapia)
- Duración del tratamiento: Variable cualitativa polidicotómica (adecuadas o de 4 semanas, prolongadas o pautas más largas de forma programada y reducidas o pautas de menor duración por diferentes circunstancias).
- Cumplimiento del tratamiento: Variable cualitativa dicotómica (sí o no)
- Adecuación del tratamiento: Variable cualitativa dicotómica (adecuado o no adecuado, basada la adecuación del tratamiento en la aplicación correcta del protocolo PNS 2007).
- Lactancia materna: Variable cualitativa dicotómica (sí o no).

3.3.4.5. Variables de seguimiento

- Primera PCR-VIH: Variable cualitativa dicotómica (realizada o no realizadas).
Realizada en primeras 48 horas de vida.

- Primera RNA-VIH: Variable cualitativa dicotómica (positiva o negativa)
- Primera DNA-VIH: Variable cualitativa dicotómica (positiva o negativa)
- Segunda PCR-VIH: Variable cualitativa dicotómica (realizada o no realizadas). Realizada entre segunda y tercera semana de vida.
- Segunda RNA-VIH: Variable cualitativa dicotómica (positiva o negativa)
- Segunda DNA-VIH: Variable cualitativa dicotómica (positiva o negativa)
- Tercera PCR-VIH: Variable cualitativa dicotómica (realizada o no realizadas). Realizada entre la sexta- duodécima semana.
- Tercera RNA-VIH: Variable cualitativa dicotómica (positiva o negativa)
- Tercera DNA-VIH: Variable cualitativa dicotómica (positiva o negativa)
- Cuarta PCR-VIH: Variable cualitativa dicotómica (realizada o no realizadas). Realizada entre en tercer y sexto mes.
- Cuarta RNA-VIH: Variable cualitativa dicotómica (positiva o negativa)
- Cuarta DNA-VIH: Variable cualitativa dicotómica (positiva o negativa)
- Serología a los 18 meses de edad: Variable cualitativa dicotómica (positiva o negativa)
- Transmisión vertical del VIH: Variable cualitativa dicotómica (sí o no). La ausencia de TV se ha considerado según guías del CDC, ante la presencia de una serología negativa, o en ausencia de ésta con 2 test virológicos negativos, uno de ellos realizado por encima de los 4-6 meses de edad.
- Éxitus: Variable cualitativa dicotómica (sí o no)
- Anemia como reacción adversa durante el seguimiento: Variable cualitativa dicotómica (sí o no). Gradación según la *division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0, December, 2004; clarification August 2009.*
- Neutropenia como reacción adversa durante el seguimiento: Variable cualitativa dicotómica (sí o no). Gradación según la *division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0, December, 2004; clarification August 2009*
- Trombocitopenia como reacción adversa durante el seguimiento: Variable cualitativa dicotómica (sí o no). Gradación según la *division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0, December, 2004; clarification August 2009.*

- Hiperlactacidemia como reacción adversa durante el seguimiento: Variable cualitativa dicotómica (sí o no). Gradación según la *division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events version 1.0, December, 2004; clarification August 2009.*

4.4. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTE DE INFORMACIÓN

Los pacientes fueron incluidos de forma retrospectiva. Los casos incluidos fueron los registrados en el Servicio de Archivo de Historias Clínicas del Hospital Materno-Infantil de Málaga. Se comprobó a su vez el registro de casos de RN-VIHXP realizado en la planta de Enfermedades Infecciosas del Centro. La información incluida ha sido la registrada en las historias clínicas de los pacientes, bien en formato papel, bien en formato digitalizado. Los resultados analíticos eran comprobados en el programa de pruebas de laboratorio Servolab.

4.5. MÉTODO ESTADÍSTICO

Para la recogida y posterior análisis estadístico de los resultados, se utilizó el paquete estadístico SPSS 20.0®. Para el análisis de datos del estudio se contó con la colaboración de un experto en estadística de la fundación IMABIS y de la UMA.

Las variables categóricas se presentaron como frecuencias absolutas y su porcentaje correspondiente. Las variables cuantitativas se presentaron con medias o medianas y su desviación típica o mínimos y máximos.

Variables categóricas se compararon usando el test de X^2 . Las variables cuantitativas se compararon empleando las pruebas *t de student* o ANOVA, en caso de no cumplir criterios de normalidad se empleó la *U de Mann-Whitney*. Todos los valores de p fueron bilaterales y estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. Los intervalos de confianza (IC) se fijaron al 95%.

Para analizar la influencia de distintas variables independientes (variables maternas, sociodemográficas o gestacionales) sobre el crecimiento de los recién nacidos (categorización como PEG) se realizó un modelo de regresión multivariante. Inicialmente se realizó un análisis univariante para cada una de las variables. Estas fueron elegidas dada su reconocida influencia sobre el crecimiento o por haber sido motivo de estudio en publicaciones previas. En el modelo multivariante se mantuvieron las mismas variables por su relevancia clínica.

4.6. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

En este estudio los datos han sido recogidos de forma retrospectiva, no obstante, para garantizar la confidencialidad de la información, todos los datos recogidos en este proyecto han sido registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre), sin que la condición de ninguno de los pacientes incluidos fuera identificada. El análisis de los datos ha sido siempre de forma agregada y no individual, salvo en el descriptivo de los casos de TV, sin embargo, para éstos los datos personales quedaron desvinculados desde el principio de los datos clínicos.

4.7. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Este proyecto presenta como limitaciones:

- Principalmente las derivadas del propio diseño retrospectivo, con dificultad de acceso a datos perdidos o no registrados en las historias clínicas o en los sistemas informáticos. Datos maternos como las comorbilidades o las pautas antiretrovirales completas y sus fechas de comienzo presentaron un registro incompleto en algunos casos. La dispensación hospitalaria no fue revisada, tan solo los datos reflejados en las historias.
- Los datos antropométricos de los recién nacidos están sujetos a múltiples factores, algunos de ellos no registrados en el estudio (ej. patología

placentaria, preeclampsia o eclampsia, coagulopatías, patología endocrinológica o reumatológica materna...), aunque el tamaño muestral es suficientemente significativo.

- Pérdidas en el seguimiento en consulta y la falta de registro de aquellos factores que podrían haberlo justificado: inmigración ilegal, dificultades de comunicación, familias monoparentales...Durante el análisis de datos se intentó realizar un contacto telefónico con todas las familias de aquellos casos perdidos en el seguimiento. No obstante, en muchos casos el contacto no pudo llevarse a cabo.
- La división en periodos se ha realizado reflejando la tendencial imperante en el manejo de los recién nacidos expuestos en nuestro centro, adaptando las guías nacionales e internacionales vigentes. No obstante, se trata de una división artificial y que no es completamente extrapolable a otros centros.



RESULTADOS



5.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

5.1.1. Número de casos incluidos

Durante el periodo de estudio (enero 2000 hasta diciembre 2012) en nuestro centro, se atendieron 208 madres infectadas por el VIH y sus 208 recién nacidos, ya que no hubo embarazos finalizados con más de un recién nacido. De las gestantes con infección por el VIH incluidas, 151 tuvieron un solo hijo durante este periodo, 24 madres tuvieron 2, y 3 madres 3 hijos. La tasa de TV fue del 2,4 % (IC del 95%: 0,5-4,8) del total de la serie o 3,4 % (IC del 95%: 3,2-3,6) del total de casos seguidos hasta los 18 meses de edad de forma completa, 144 recién nacidos.

La distribución de los casos en los periodos de tiempo seleccionados fue:

- 2000 – 2004: 83 casos (39,9 %)
- 2005 – 2007: 59 casos (28,4 %)
- 2008 – 2012: 66 casos (32,7 %)

5.1.2. Características maternas: Edad

La edad media de las madres fue de 30,5 años, con una DS de 6,26 (152/208 casos). La edad varió de forma significativa según fueran madres españolas (media 31,1 años, DS 6,7) o extranjeras (media 29,0 años, DS 4,8, $p < 0,01$). Figura 5.1.1. No se encontraron diferencias significativas a lo largo de los tres periodos del estudio, con medias de 30,1, 32,3 y 29,9 años respectivamente.

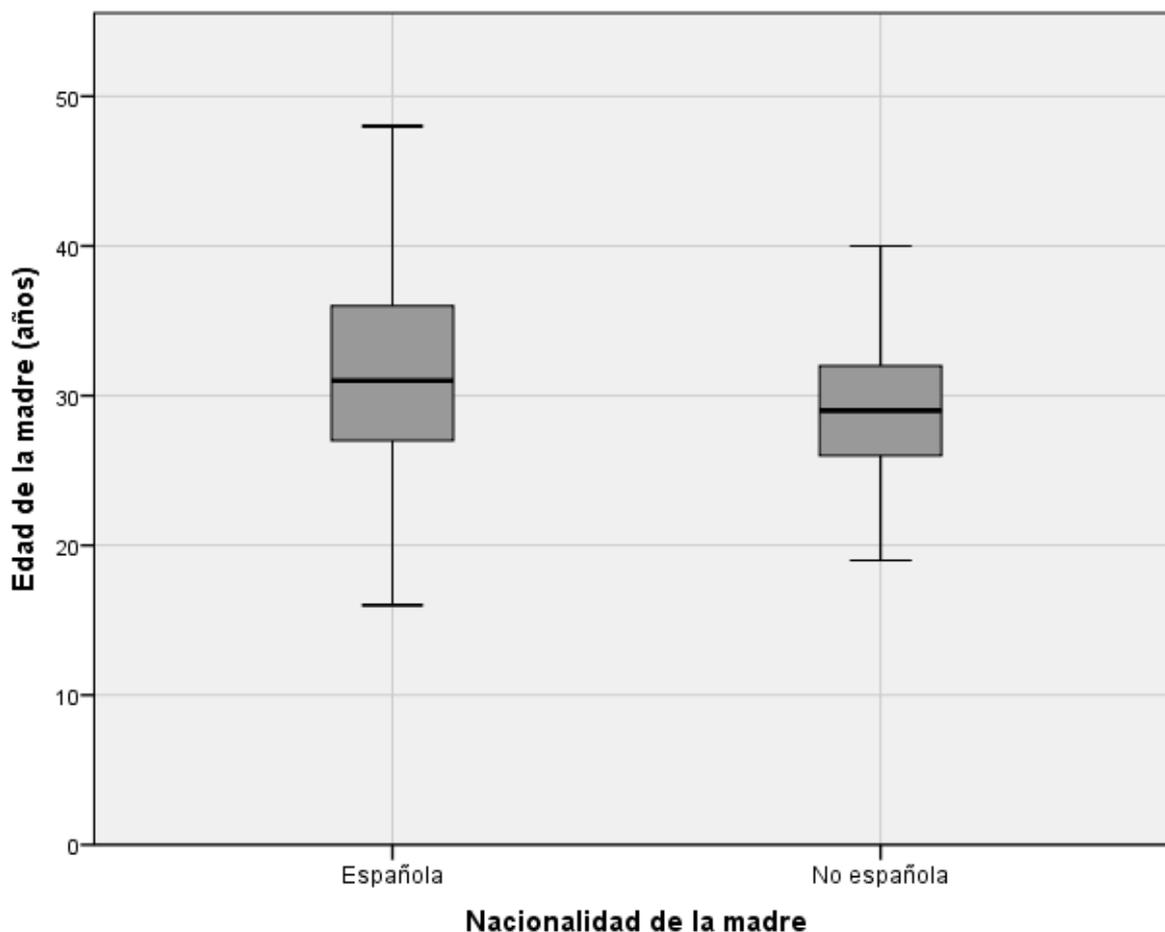


Figura 5.1.1. Diagrama de cajas de la edad materna comparando las madres con procedencia española frente a las extranjeras.

5.1.3. Características maternas: Procedencia

Un 27,4 % (57/208) de las madres eran de origen extranjero. En el análisis de la etnia materna, incluyendo bajo la denominación caucásica también a las madres españolas, la distribución fue: caucásica 74,5 % (155/208); subsahariana 16,3 % (34/208); latinoamericana 7,7 % (16/208) y magrebí 1,4 % (3/208) (figura 5.1.2).

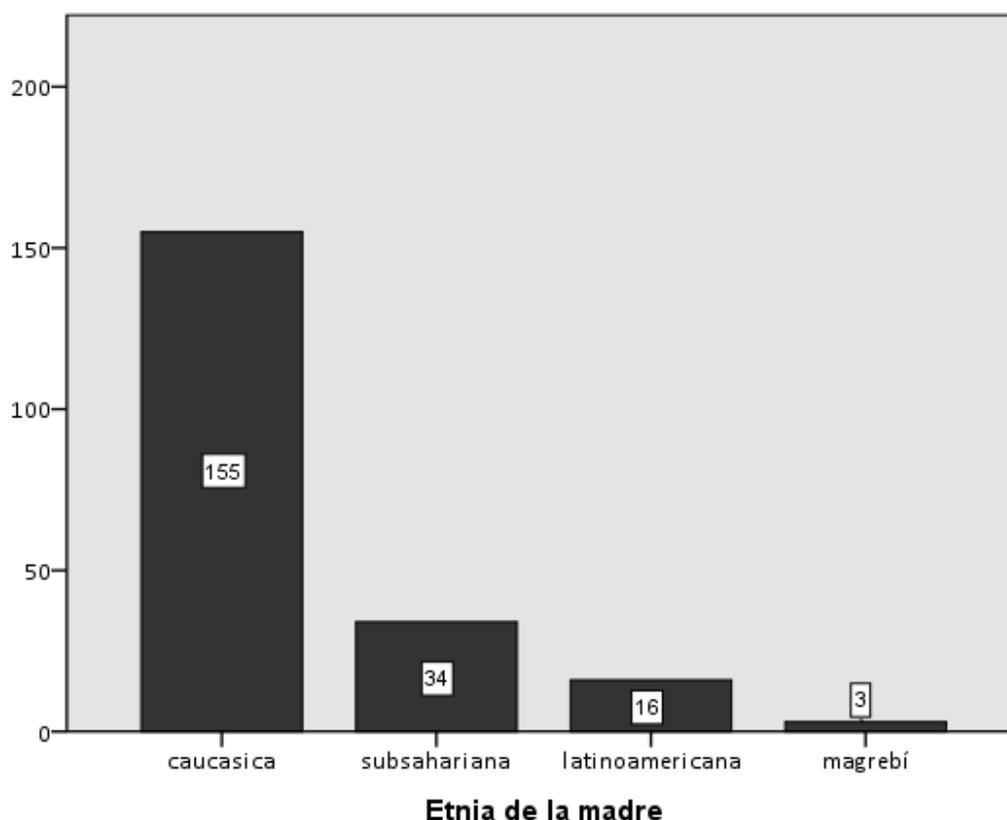


Figura 5.1.2. Diagrama de barras de la distribución de casos según etnia materna.

Al analizar estos datos a lo largo del tiempo, se observó un aumento significativo del número de madres extranjeras, así como de las madres de etnia no caucásica ($p < 0,01$) (figura 5.1.3).

De forma análoga, hubo un descenso progresivo y estadísticamente significativo en la proporción de madres caucásicas, desde un 37,5 % (78/208) en el primer periodo a un 19,23 % (40/208) y un 17,79 % (37/208) en el segundo y tercer periodo respectivamente ($p < 0,05$).

Se produjo un aumento del número de madres con procedencia de África Subsahariana de forma estadísticamente significativa, desde un 1,92 % (4/208) hasta un 9,13 % (19/208) entre el primer y el último periodo, y de latinoamericanas, desde un 0,48 % (1/208) hasta un 4,33 % (9/208) ($p < 0,05$).

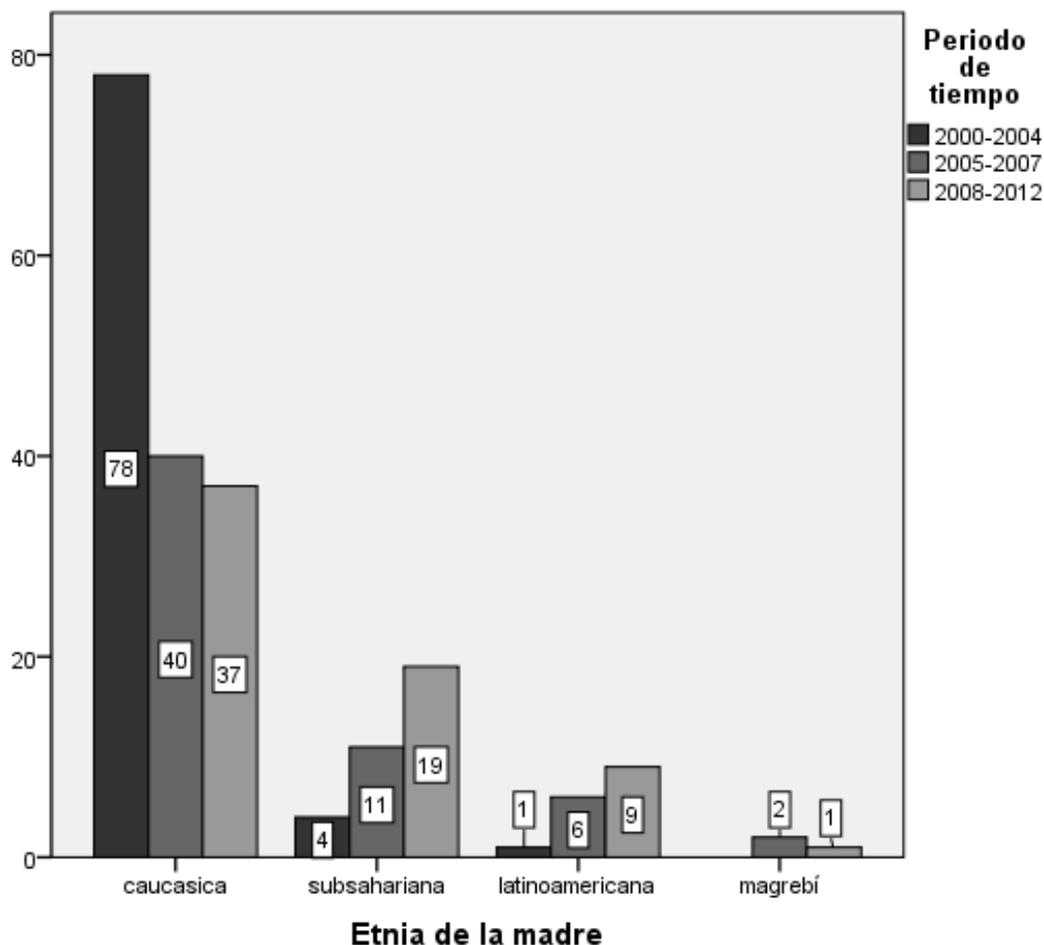


Figura 5.1.3. Gráfico de barras mostrando las variaciones temporales en la etnia materna en los diferentes periodos dentro del estudio.

:

5.1.4. Antecedentes obstétricos

La mayoría de las madres conocía su estado de seropositividad frente al VIH antes de producirse esa gestación (92,3 %, 192/208).

La media de gestaciones previas fue de 2,6 (DS 1,5), con una mediana de 2 (198 casos).

Un 22,7 % (45/198) de las madres presentaron el antecedente de aborto previo o de interrupción voluntaria del embarazo (IVE). Respecto a este tipo de antecedentes, no se encontraron diferencias significativas en cuando a la procedencia

de las madres, ya fueran españolas (66,7 %, 30/45) o de origen extranjero (33,3 %,15/45). Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la tendencia temporal: 24,4 % (11/45, periodo 2000-2004), 37,8 % (17/45, periodo 2005-2007) y de nuevo 37,8 % (17/45, periodo 2008-2012).

5.1.5. Adicción a drogas

En un 13 % (27/208) de los casos hubo antecedente de ADVP previamente a la gestación. Un 12 % (25/208) de las madres tomó metadona durante ésta. Se registró en la historia clínica perinatal el consumo de heroína durante el embarazo en un 8,2% (17/208), cocaína en un 9,1 % (19/206), cannabis 5,3 % (11/206) y alcohol en 1% (2/199).

Al ser bastantes los casos de consumo múltiple de sustancias y en diferentes momentos de tiempo, se realizaron dos agrupaciones:

- Gestantes que presentaban antecedente previo al embarazo o durante éste de ADVP, siendo la proporción de 17,8 % del total de casos incluidos (37/208)
- Gestantes con antecedentes o consumo durante el embarazo de cualquier tipo de droga de abuso (DA), ascendiendo la proporción a un 22,1 % (46/208) del total.

Hubo un mayor número de madres españolas que de madres extranjeras con antecedente de consumo de DA: 28,5 % (43/151) frente a un 5,3 % (3/57), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Diferencia que se mantuvo con significación estadística cuando se analizaron únicamente los casos de ADVP: 22,5 % (34/151) frente a 5,3 % (3/57) ($p < 0,01$).

A lo largo del estudio se observó una tendencia decreciente importante en el número de madres con antecedentes de consumo de DA, desde el 34,9 % (29/83) de las madres del primer periodo, a un 20,3 % (12/59) en el segundo y a un 7,6 % (5/66)

en el tercero ($p < 0,01$). Esta tendencia también se mantuvo al analizar únicamente los casos de ADVP: 16,5 % (22/83), 16,9 % (10/59) y 7,6 % (5/66) ($p < 0,01$). Figura 5.1.4.

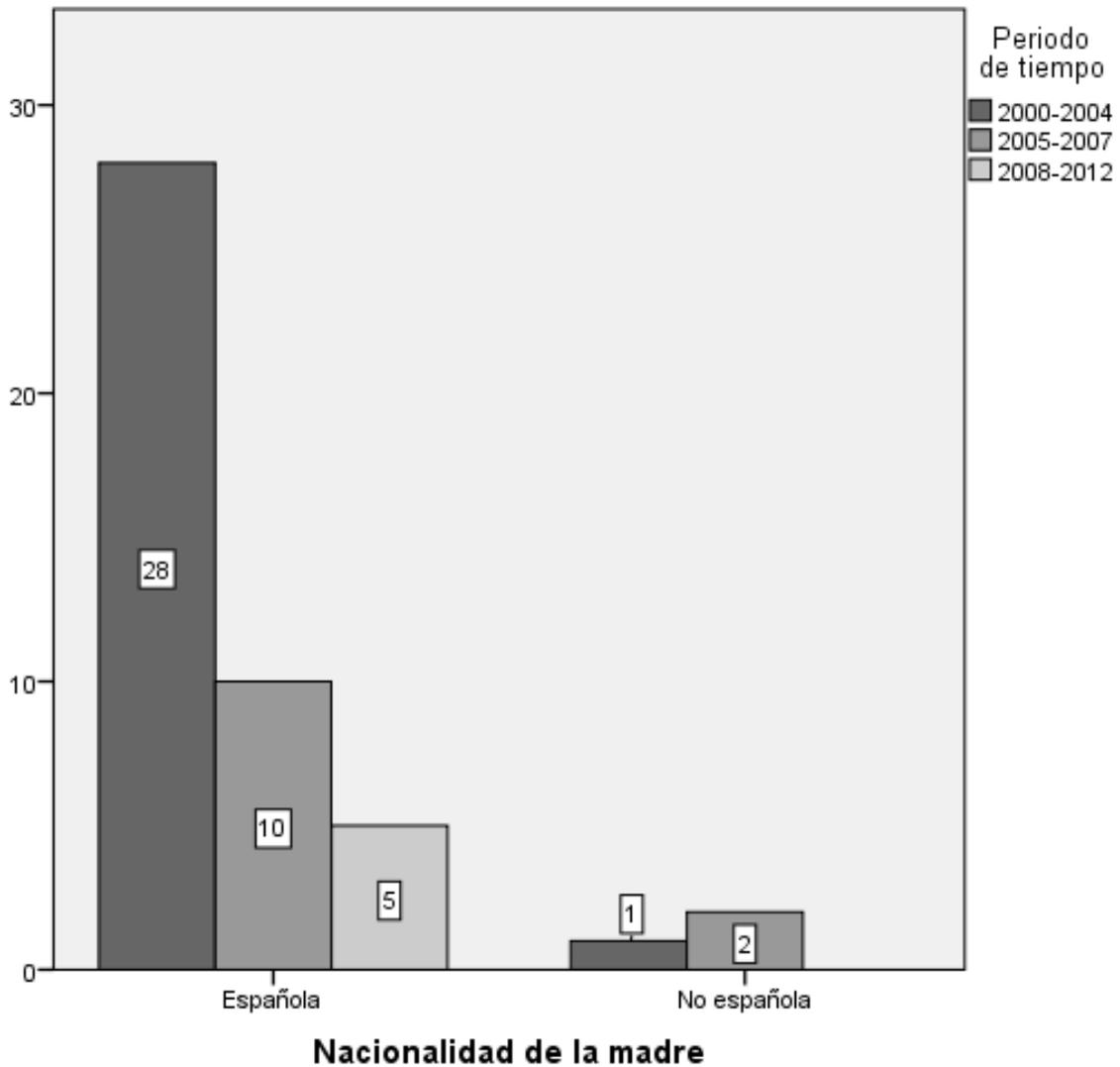


Figura 5.1.4 Gráfico de barras relacionando las variaciones temporales en los casos de AD según origen materno y periodo de tiempo.

5.2. COINFECCIONES: HEPATITIS B Y C.

5.2.1. Tasas de infección

No se pudo encontrar en todas las historias perinatales un registro del estado serológico de la madre respecto a los virus VHB y VHC. El porcentaje de casos en los que faltaba el registro o con estado desconocido fue del 22,6 % (47/208) para la hepatitis B y del 24,5 % (51/208) para la hepatitis C.

En cuanto a la presencia de coinfecciones en las madres con registro fiable de esta variable en la historia, la distribución fue:

- Un 8,2 % (17/161) eran portadoras de antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs).
- Un 23,1 % (48/157) presentaron una serología positiva al VHC.
- Un 3,7 % (6/157) madres presentaron coinfección por ambos virus.

5.2.2. Tendencias temporales

Cuando se analizaron las tasas de coinfección materna por periodos de tiempo, respecto a la infección por VHB, no se observaron diferencias temporales. Por contra, para la infección por VHC sí se objetivó un descenso en el número de casos de forma estadísticamente significativa con el paso del tiempo ($p < 0,01$) (tabla 5.2.1.).

Tabla 5.2.1. Tabla resumen de variaciones temporales en cuanto a la presencia de coinfecciones en la madre: AgHBs positivo y serología VHC.

	Periodo de tiempo		
	2000-04	2005-07	2008-12
VHB materno (AgHBs) positivo (17 casos)	8 (47,1%)	1 (5,9 %)	8 (47,1 %)
VHC materno (serología) Positivo (48 casos)	29 (60,4 %)*	12 (25,0 %)*	7 (14,6 %)*

Tabla 5.2.1. Datos extraídos de tablas de contingencia periodo de tiempo * serología materna a la hepatitis B o a la hepatitis C.

5.2.3. Factores de riesgo asociados a la coinfección

Se evaluaron los factores de riesgo relacionados con la infección por el VHB (HBsAg positivo) o por el VHC (serología positiva a hepatitis C). Los factores incluidos fueron los más frecuentemente recogidos en publicaciones similares (84–86): edad materna, nacionalidad de las madres, antecedentes de ADVP o la coinfección VHB-VHC.

5.2.4. Hepatitis B

De las 17 gestantes con infección por el VHB, el 76,5 % (13/17) tenían nacionalidad española, frente a un 23,5 % (4/17) de nacionalidad extranjera ($p=0,58$). Dentro del grupo de madres extranjeras, tres madres tenían procedencia subsahariana y una procedencia latinoamericana.

Solo en un 23,5 % (4/17) de los casos se encontró antecedente de ADVP, frente a un 76,5 % (13/17) de madres que no presentaban este antecedente ($p=0,49$).

La edad materna fue superior a 30 años en un 58,8 % (10/17) de los casos (p=0,79).

Un 40,2 % (6/17) de las madres presentó coinfección por el VHC (p=0,35).

Cuando se realizó un análisis de regresión logística bivariante (tabla 5.2.2.), ninguna variable se mostró como factor de riesgo para la coinfección VIH-VHB de forma estadísticamente significativa.

Tabla 5.2.2. Regresión logística bivariante de la relación entre la infección por el VHB (variable dependiente) frente a otros factores de riesgo asociados a la esta infección (variables explicativas).

Característica materna	OR	IC 95% para OR	p
Edad materna >30 años	0,78	0,28-2,18	0,64
Nacionalidad materna extranjera	0,61	0,19-1,98	0,41
Antecedentes de ADVP positivo	1,16	0,48-5,40	0,43
Coinfección VHC	1,89	0,62-5,74	0,25

Tabla 2.2. OR: *Odas ratio*, ADVP: Adicción a drogas vía parenteral.

5.2.5. Hepatitis C

En lo que respecta a la coinfección VIH-VHC, la mayoría de las madres tenían nacionalidad española y etnia caucásica (91,7 %; 44/48), siendo estadísticamente significativo (p<0,05). De las cuatro gestantes restantes, dos tenían procedencia de

Europa del Este y las otras dos de Latinoamérica. El antecedente de ADVP se registró en un 45,8 % (22/48) también de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Las madres con infección por VHC, fueron ligeramente más mayores que aquellas con HBsAg positivo, con un 70,8 % de las madres mayores de 30 años, ($p = 0,15$).

Un 12,5 % (6/48) presentaron infección por los tres virus ($p = 0,35$).

En el modelo de regresión logística bivariante (tabla 5.2.3.), los factores nacionalidad española y antecedente de ADVP fueron los factores asociados de forma significativa con la infección por la hepatitis C, ambos $p < 0,01$.

Tabla 5.2.3. Regresión logística bivariante de la relación entre la infección por el VHC (variable dependiente) frente a otros factores de riesgo asociados a la esta infección (variables explicativas).

Característica materna	OR	IC 95% para OR	p
Edad materna >30 años	1,70	0,82-3,54	0,14
Nacionalidad materna extranjera	0,15	0,05-4,69	<0,01*
Antecedentes de ADVP positivo	14,68	5,34-39,48	<0,01*
Coinfección VHB	1,89	0,62-5,74	0,25

Tabla 5.2.3. OR: *Odds ratio*, ADVP: Adicción a drogas vía parenteral.

Cuando se analizaron los factores maternos involucrados en la infección por VHB o VHC según los diferentes periodos de tiempo (tabla 5.2.4.), se observó la

tendencia temporal descendente en el número de madres españolas infectadas por VHB o por el VHC, así como en el número de madres con el antecedente de ADVP. Este descenso por periodos solo fue significativo para los casos de coinfección VIH-VHB.

Tabla 5.2.4. Tabla resumen de variaciones temporales en cuanto a la presencia de coinfecciones en la madre (hepatitis B y C) y factores potencialmente involucrados.

			Periodo de tiempo			p
			2000-2004	2005-2007	2008-2012	
HBsAg positivo (17 casos)	Nacionalidad de la madre	española	8	1	4	0.05*
		no español	0	0	4	
	Madre con ADVP	no	5	0	8	0.03*
		sí	3	1	0	
	Edad >30 años	no	3	0	4	0.60
		sí	5	1	4	
	Serología materna VHC	negativo	4	0	5	0,38
		positivo	3	1	2	
Serología VHC positiva (48 casos)	Nacionalidad de la madre	español	27	11	6	0,81
		no español	2	1	1	
	Edad >30 años	no	11	1	2	0,16
		sí	18	11	5	
	Madre con ADVP	no	15	6	5	0,60
		sí	14	6	2	
	Serología materna VHB	negativo	19	8	5	0,58
		positivo	3	1	2	

Tabla 2.4. ADPV: Adicción a drogas vía parenteral.

5.2.6. Relación de la coinfección por hepatitis B o C y el cumplimiento terapéutico/CV indetectable antes del parto

Se analizó la relación entre la infección por VHB o VHC y el haber recibido una TAR incorrecta durante la gestación o la presentación al final de ésta de una CV detectable.

Dentro de los casos de TAR incorrecta, un 10,3 % (6/58) de las madres tenían positividad para el HBsAg, un 29,3 % (17/58) a VHC y un 6,9% (4/58) a ambos.

Respecto a los casos de CV detectable, el 6,2 % (2/32) fue positivo al HBsAg, el 18,8 % (6/32) al VHC y el 3,1 % (1/32) a los 3 virus. Los resultados se representan en las figuras 5.2.1. y 5.2.2.

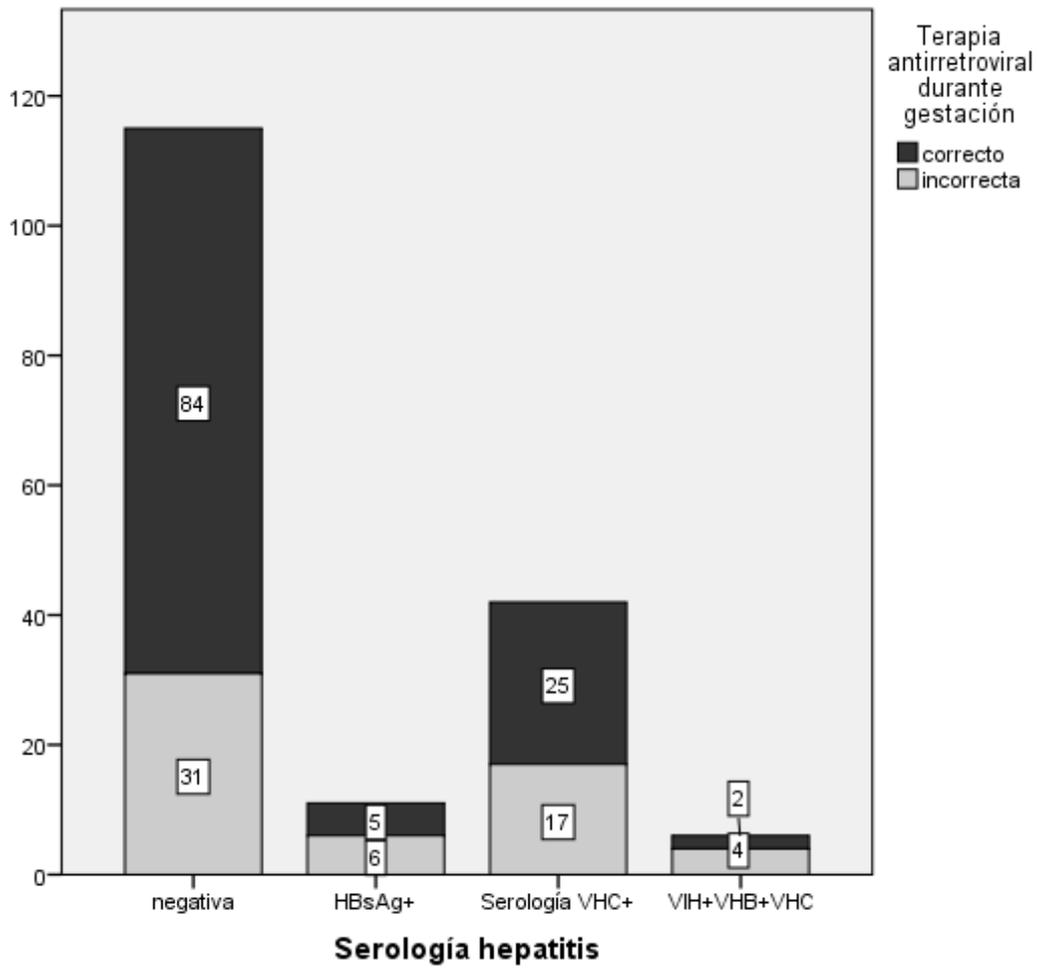


Figura 5.2.1. Relación TAR (correcta/incorrecta) con los resultados de la serología a hepatitis.

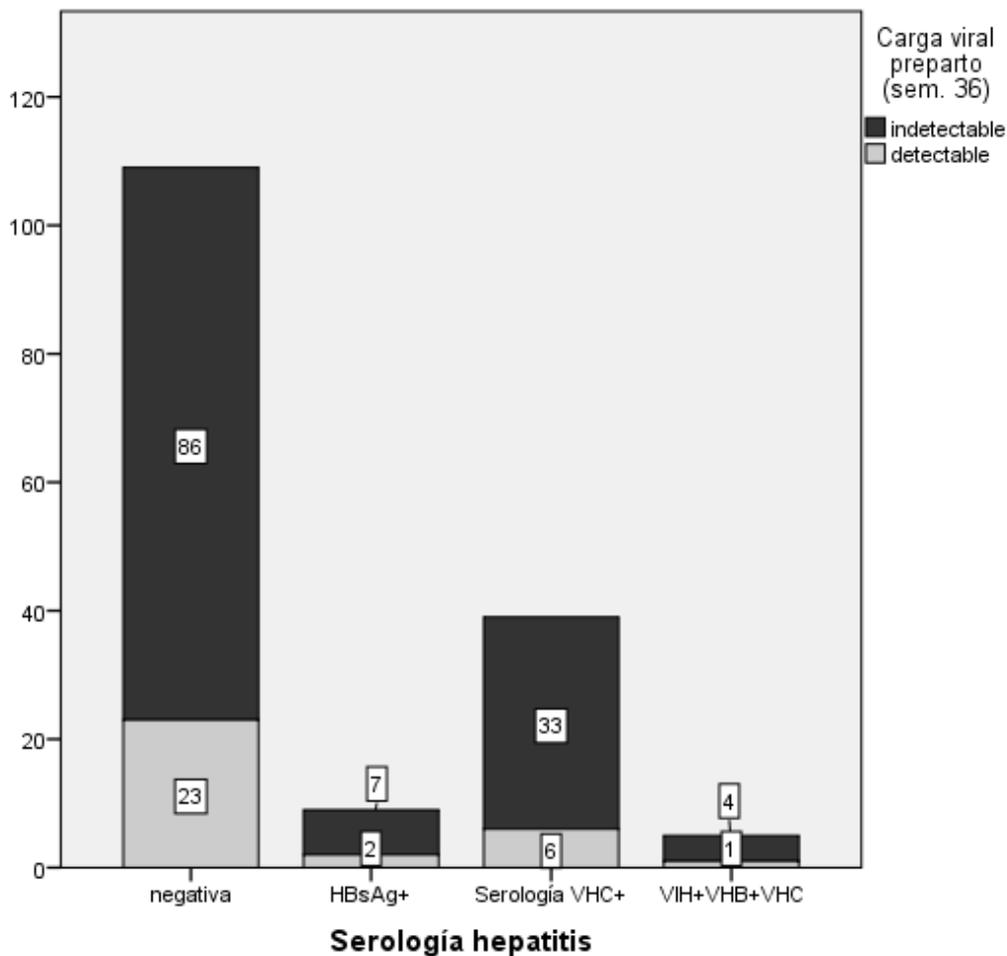


Figura 5.2.2. Relación CV (detectable/indetectable) realizada en el tercer trimestre, con los resultados de la serología a hepatitis.

Se analizó de forma independiente la coinfección por VHC. Fue más frecuente la presencia de TAR incorrecta en el grupo de madres con infección VHC, 44,7 % (21/47) que en aquellas que no la presentaban, 24,8 % (26/105). Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

En el análisis de regresión logística una TAR incorrecta en los casos de infección por el VHC presenta una OR de 2,45 (IC 95% 1,18-5,07. $P < 0,05$).

5. 3. CONTROL GESTACIONAL

5.3.1. Diagnóstico de la infección

El diagnóstico de la infección por el VIH en las gestantes se realizó antes del embarazo en el 92,3% (192/208) de los casos mientras que en el 6,3 % (13/208) el diagnóstico fue durante la gestación. El 1,4 % restante (3/208), se diagnosticaron en el momento del parto mediante el test de detección rápida. De estos 3 casos, dos eran madres de nacionalidad española sin control gestacional y con antecedentes de AD, mientras que el otro correspondía a una gestante procedente del África Subsahariana que había llegado a España en un estado de gestación avanzado.

Al analizar los resultados por periodos de tiempo, no hubo diferencias significativas respecto a cuándo se produjo el diagnóstico materno ($p=0,08$).

Atendiendo a la procedencia de las madres, se observó que en el grupo de madres con diagnóstico pregestacional, había un ligero predominio de madres con nacionalidad española frente a madres extranjeras: 94,7 % (143/151) frente a 86,0 % (49/57) ($p=0,08$). Cuando se analizó la relación entre el antecedente de ADVP y cuándo se había realizado el diagnóstico, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,18$).

5.3.2. Terapia antirretroviral realizada durante el embarazo

La TAR fue correcta en un 62 % de los (124/199), incorrecta en un 38,2 % (76/199) y no se realizó en aquellos casos de diagnóstico intraparto, 1,5 % (3/199).

La pauta con 3-4 ARs fue establecida como pauta de elección en el PNS de 2007, de manera que en la división por periodos el porcentaje de profilaxis incorrecta desciende desde un 65,4 % (53/81) en periodo 2000-2004, a un 27,8 % (15/54) en 2005-2007 y a un 8,1 % (5/62) en el último periodo 2008-2012, siendo este descenso estadísticamente significativo ($p<0,01$). Figura 5.3.1.

Se analizó también la relación de una TAR incorrecta con la nacionalidad materna. Hubo una mayor proporción de madres con nacionalidad española y pauta incorrecta, 79,45 % (58/73) frente a madres con nacionalidad extranjera, 20,54 % (15/73) ($p=0,15$).

Las madres con historia de ADVP realizaron un tratamiento incorrecto en mayor proporción que las madres sin este antecedente (68,2 % versus 31,5 %), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,01$).

Se analizó mediante regresión logística bivariante la relación de una TAR incorrecta durante la gestación y los factores: periodo de tiempo (anterior a la implementación del PNS), nacionalidad materna y antecedente de ADVP. Los resultados se muestran en la tabla 5.3.1. Se encontraron, como era esperable, diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la evolución temporal, con peores resultados previamente a la instauración del PNS (OR 11,57, IC95% 4,36-30,65. $P<0,01$) y en aquellas madres con antecedente de ADVP (OR 4,29, IC95% 1,28-9,30. $P<0,01$). La nacionalidad materna no se mostró en relación con un mayor número fracasos terapéuticos.

Tabla 5.3.1. Regresión logística bivariante de la relación entre una TAR incorrecta (variable dependiente) frente a otros factores: periodo de tiempo, nacionalidad materna y antecedentes de ADVP (variables explicativas).

Factor	OR	IC 95% para OR	p
Periodo de tiempo anterior a PNS	11,57	4,36-30,65	<0,01*
Nacionalidad materna extranjera	0,60	0,30-1,20	0,15
Antecedentes de ADVP positivo	4,29	1,98-9,30	<0,01*

Tabla 5.3.1. OR: *Odds ratio*, DA: Drogas de abuso

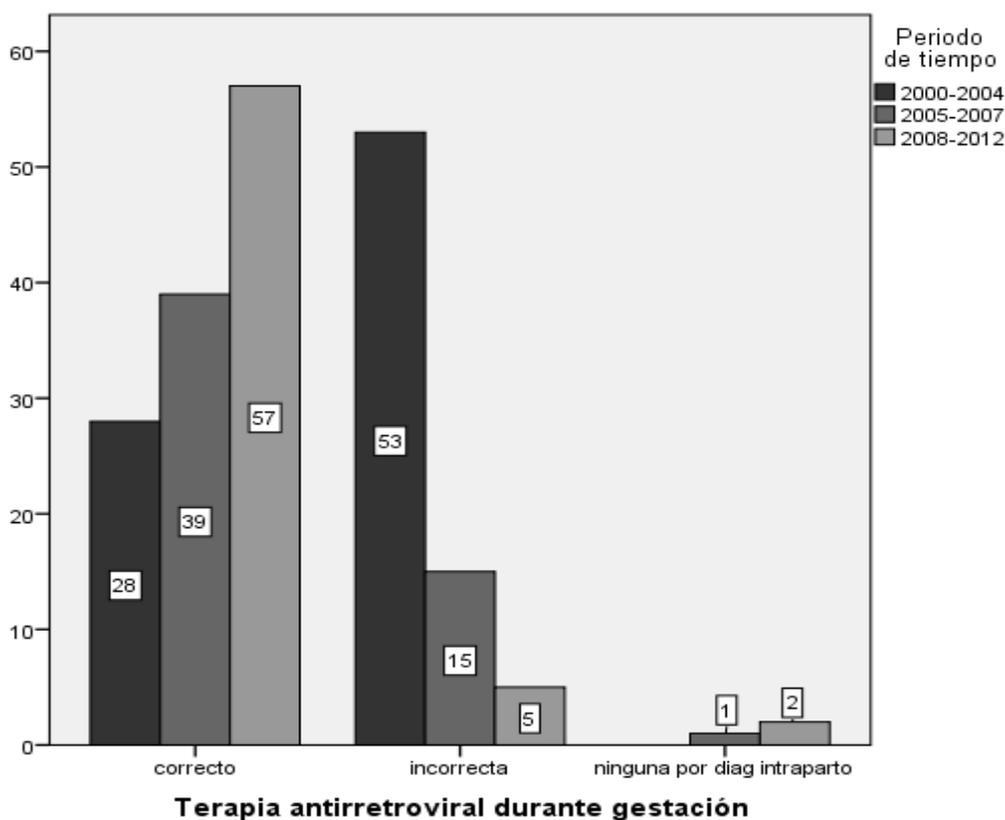


Figura 5.3.1. Muestra las tendencias temporales en el empleo de TAR durante la gestación que incluya 3 o 4 ARs, considerándose ésta como correcta.

El tratamiento materno fue realizado con monoterapia en un 13,5 % de los casos (27/200), con biterapia en un 4,5 % (9/200) y con tres o cuatro ARs en un 65,5% de los casos (137/200). En un 13,5 % (27/200) de los casos, las gestantes no recibieron ningún tipo de tratamiento, bien por no conocimiento de la infección y diagnóstico intraparto (11%, 3/27), bien por ausencia de control gestacional (81,48 %, 22/27) o negativa a ser tratadas (7,40 %, 2/27).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tipos de pautas y los diferentes periodos de tiempo ($p < 0,01$), figura 5.3.2.

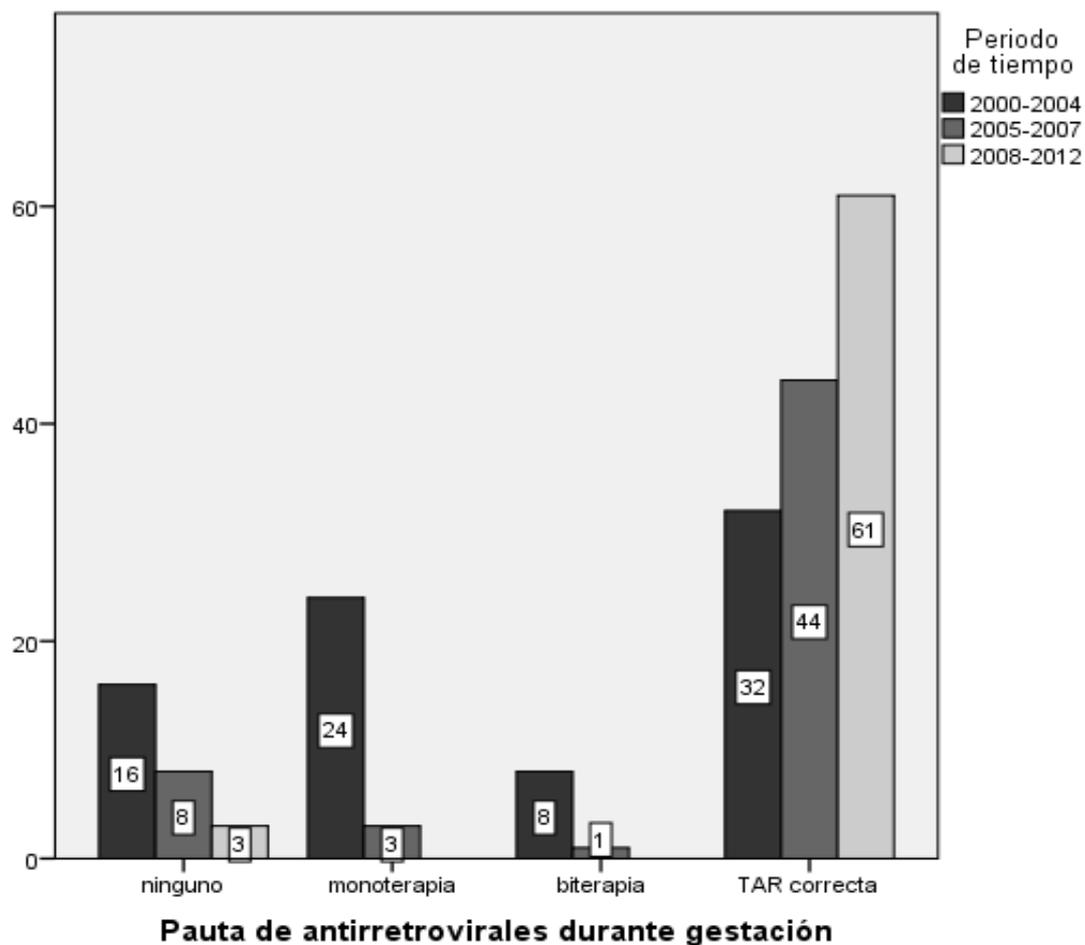


Figura 5.3.2. Valoración temporal de las distintas pautas de AR.

La pauta de AR incluyó IPs en un 51,4 % (93/181) casos. Se produjo un aumento en el uso de IPs conforme avanzó el estudio, siendo éste estadísticamente significativo ($p < 0,01$), con un 18,3 % (17/208) en periodo 2000-2004, un 33,3 % (31/208) en 2005-2007 y finalmente un 48,4 % (45/208) en 2008-2009. Figura 5.3.3.

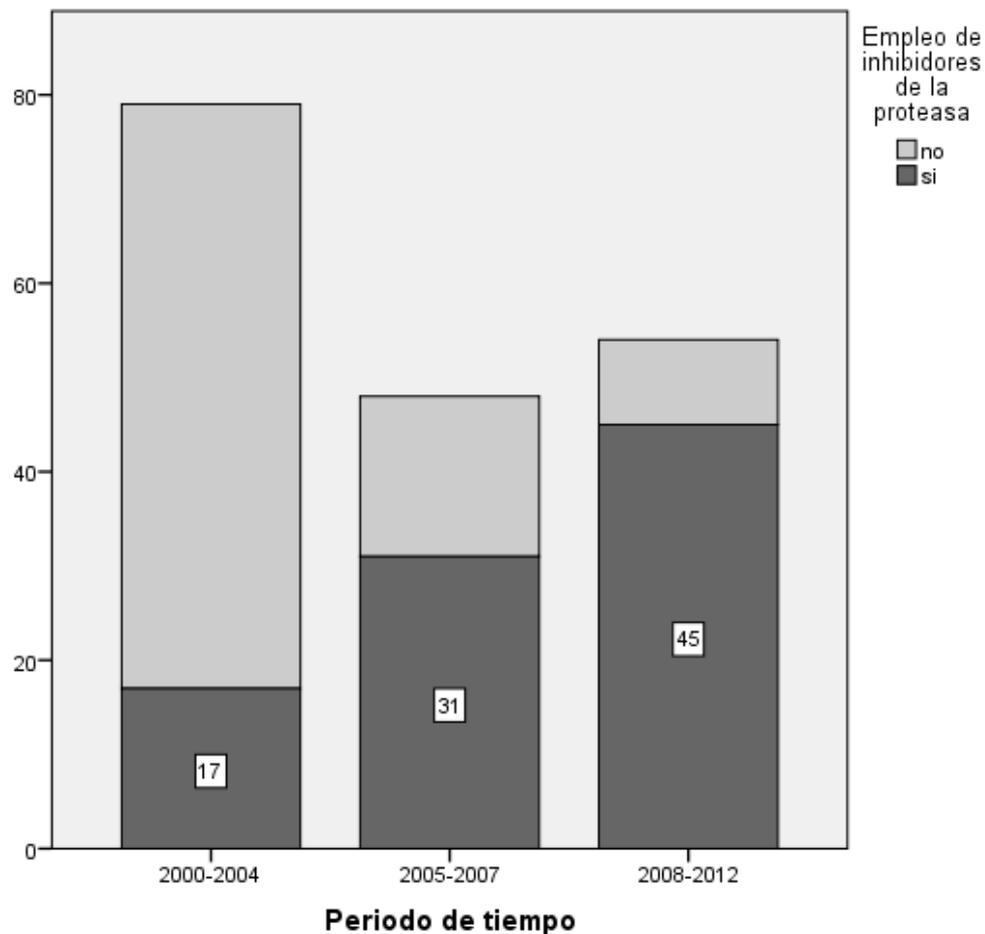


Figura 5.3.3. Valoración temporal del aumento en el empleo de IPs dentro de las pautas TAR durante la gestación.

6.3.3. Comienzo de la TAR

En cuanto al comienzo de la TAR, en un 55,7 % de las historias (116/208) no hubo un registro claro de en qué semana se había comenzado. En 34,6 % (72/208) se comenzó antes o en la semana 14 de gestación y en el 9,6 % (20/208) después de la semana 14. Los cambios temporales en este parámetro no fueron estadísticamente significativos, probablemente influido por la falta de registro.

5.3.4. Carga viral al final de la gestación

Respecto a la CV al final de gestación (realizada en torno a la semana 36), fue indetectable en el 68,8 % (143/208) de los casos, detectable en el 16,3 % (34/208) y no se registró en el 14,9 % (31/208).

Los casos de CV detectable o no registradas presentó una tendencia descendente en los diferentes periodos de tiempo, sin ser las diferencias estadísticamente significativas: 46,15 % (30/65) entre 2000-2004; 30,76 % (20/65) entre 2005-2007 y 23,07 % (15/65) ($p=0,18$).

Cuando se analizó esta variable (CV detectable o no realizada) en relación a la nacionalidad materna, hubo una mayor proporción de madres españolas, 66,15 % (43/65), frente al 33,85 % (22/65) de madres extranjeras ($p=0,16$).

Un 26,15 % (17/65) de las madres con CV detectable o no realizada presentaron el antecedente de ADVP.

Se analizó la variable CV detectable o no realizada en un modelo de regresión logística bivariante frente a los factores: periodo de tiempo, nacionalidad materna y antecedente de ADVP. Los resultados se muestran en la tabla 5.3.2. Los tres factores se perfilaron como factores de riesgo. El antecedente de ADVP de forma estadísticamente significativa (OR 2,15, IC95% 1,05-4,50. $P<0,05$). Al encontrarse en un periodo anterior a la instauración del PNS presentó una tendencia a la significación estadística (OR 1,84, IC95% 0,94-3,61. $P=0,07$), lo que habla a favor del efecto positivo de la implementación de guías de práctica clínica.

Tabla 5.3.2. Regresión logística bivariante de la relación entre la presencia de una CV detectable o no realizada (variable dependiente) frente a otros factores: periodo de tiempo, nacionalidad materna y ADVP (variables explicativas).

Factor	OR	IC 95% para OR	p
Periodo de tiempo anterior a PNS	1,84	0,94-3,61	0,07
Nacionalidad materna extranjera	1,57	0,83-2,95	0,16
Antecedentes de ADVP positivo	2,15	1,05-4,50	<0,05*

Tabla 5.3.2. OR: *Odds ratio*, DA: Drogas de abuso

Las madres que realizaron una TAR incorrecta durante la gestación llegaron más frecuentemente (OR 7,95, IC95%: 3,26-19,35) con CV detectable al final del embarazo que las que realizaron un tratamiento correcto, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Figura 5.3.4.

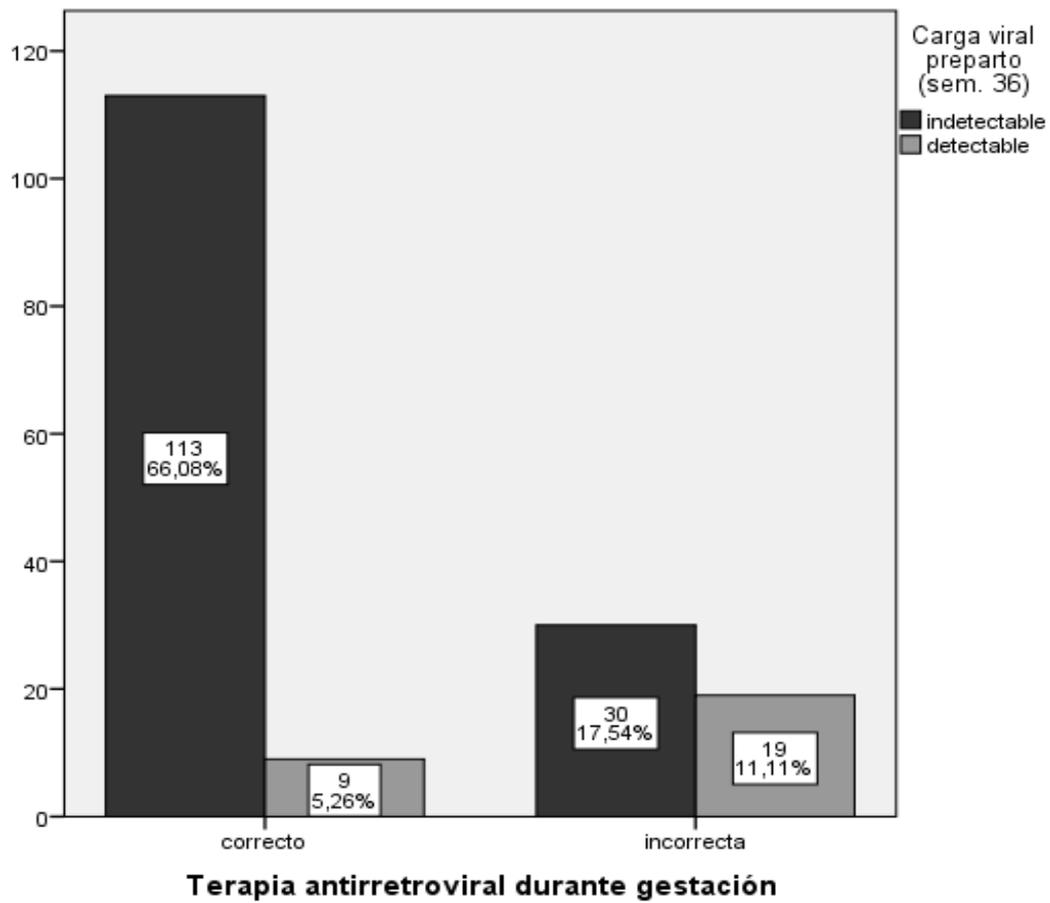


Figura 5.3.4. Relación entre la TAR durante la gestación y el presentar una CV indetectable al final de ésta.



5.4. PARTO

5.4.1. Tipo de parto

En esta serie se incluyen 208 partos, ninguno de ellos gemelar. El 59,6 % (124/208) ocurrieron por vía vaginal. Desde el punto de vista de la prevención de la TV del VIH, de todos estos, un 75,8 % (94/124) fueron considerados como partos vaginales correctos, dado que las embarazadas presentaban una CV indetectable al final de la gestación. Figura 5.4.1.

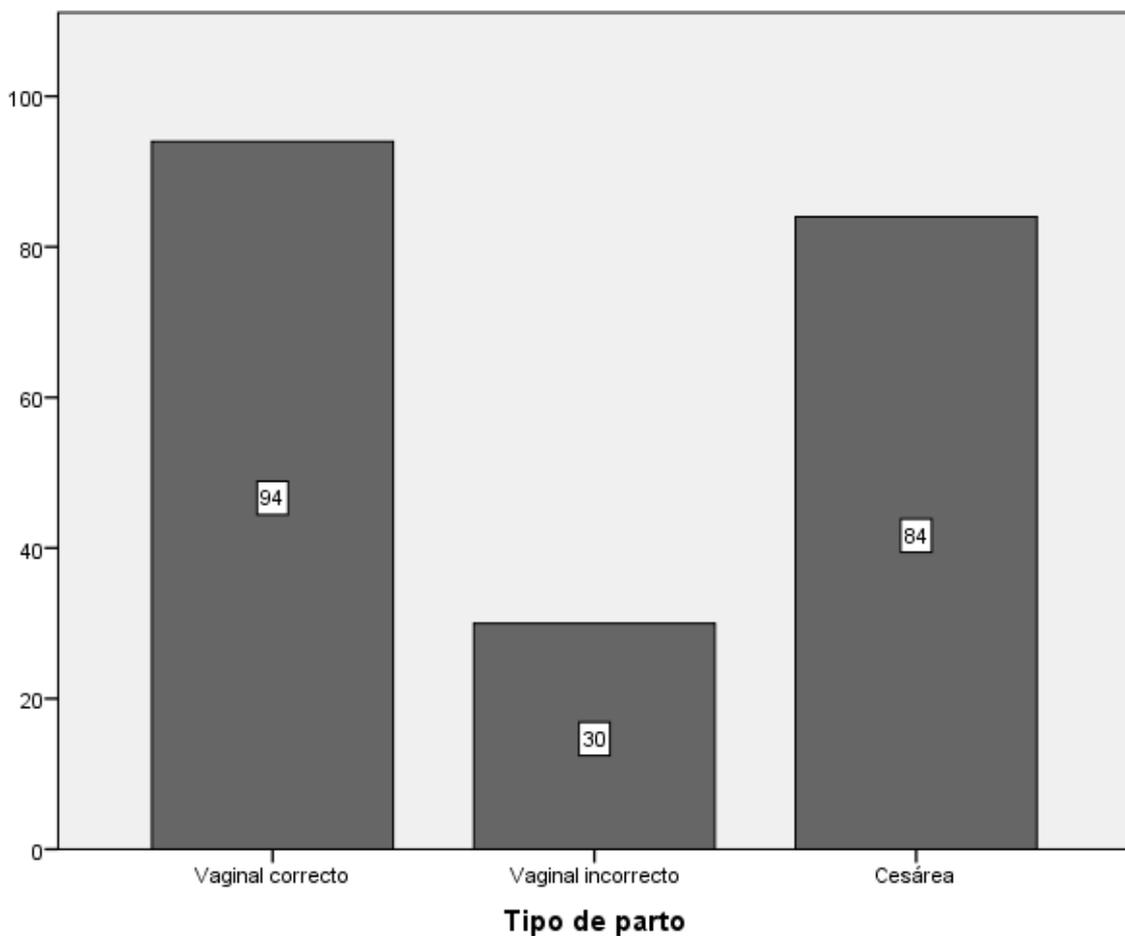


Figura 5.4.1. Distribución de las diferentes vías de finalización del parto.

El 24,2 % (30/124) restante fueron partos vaginales incorrectos, ya que existía a priori una indicación de cesárea, según protocolo para la prevención de la TV. El descenso progresivo de los partos vaginales incorrectos en los diferentes periodos de

tiempo fue estadísticamente significativo ($p < 0,01$), con un 70 % (21/30), 23,3 % (7/30) y 6,7 % (2/30) respectivamente, como se aprecia en la figura 5.4.1 y 5.4.2.

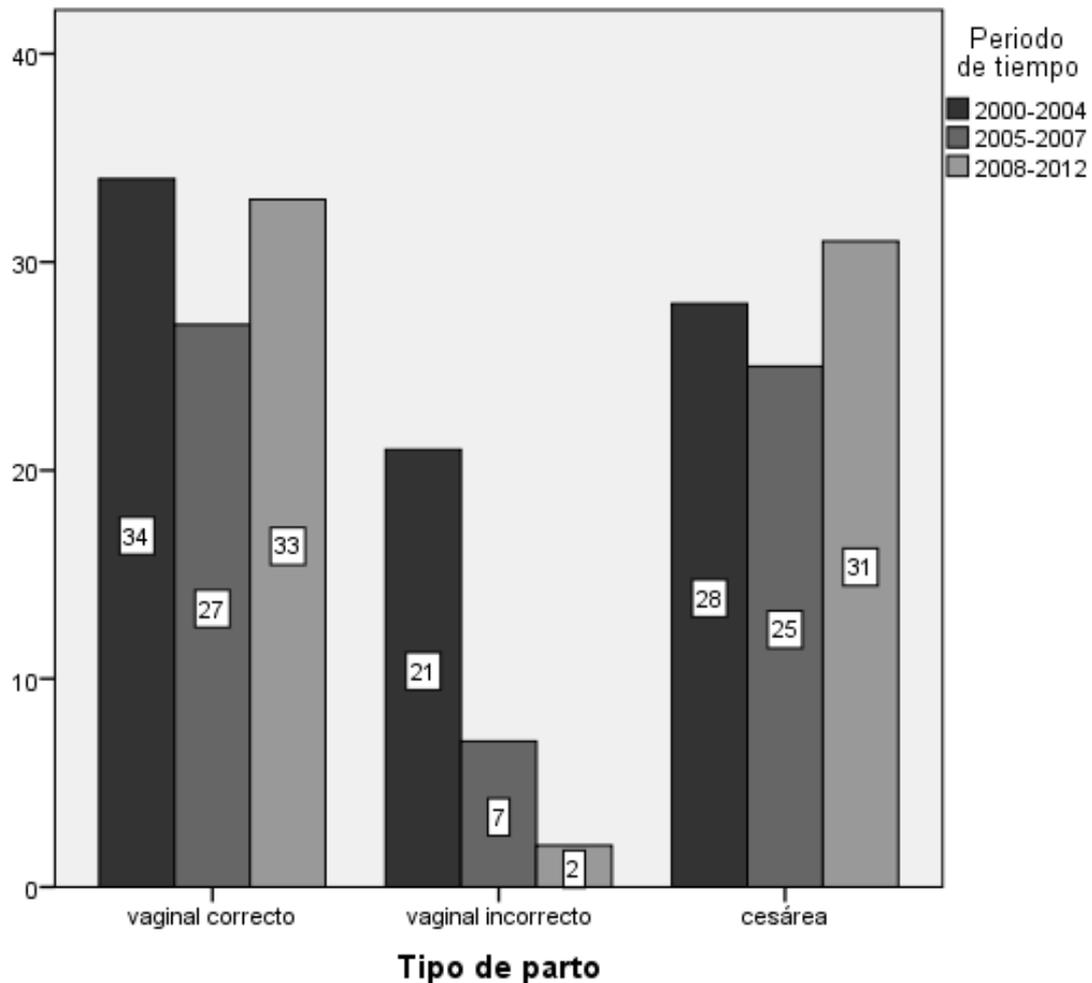


Figura 5.4.2. Gráfico de barras de la relación temporal y la vía de finalización del parto.

Dentro del conjunto de partos vaginales incorrectos, el diagnóstico de la infección por VIH se había realizado antes de la gestación en un 83,3 % (25/30) casos, durante la gestación en el 13,3 % (4/30) y en un caso durante el parto (3,3 %) ($p=0,13$).

Un 40 % de los partos vaginales incorrectos presentaban CV detectable (12/30). El 60 % restante fueron diagnósticos intraparto o casos sin registro de la CV materna.

El número de cesáreas permaneció prácticamente estable a lo largo de los diferentes periodos (figura 5.4.2.), sin ser significativo el aumento observado entre el primero y el último.

Al analizar las cesáreas realizadas, un 59,5 % (50/84) fueron realizadas en casos de CV preparto indetectable, es decir, por indicación obstétrica y no virológica. Este resultado fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Este tipo de casos tampoco mostró variaciones temporales.

En nuestra serie, las gestantes con CV detectable presentaron tres veces más posibilidades de tener un parto por cesárea (OR: 3,00; IC 95% 1,38-6,05; $p < 0,05$).

Al analizar la realización de cesáreas electivas, de las 84 cesáreas realizadas, un 17,9 % (15/84) se realizaron en la semana 38 de gestación. Un 40,5 % (34/84) se llevaron a cabo más tardíamente. De éstas, un 64,7 % fueron en gestantes con CV indetectable, siendo por lo tanto la indicación meramente obstétrica ya que eran gestantes en las que habría habido indicación de un parto vaginal. Un 20,5 % de los casos (7/34) presentaron una CV detectable.

5.4.2. Amniorrexia

La información sobre las HBR fue recogida en 164/208 historias, presentando una mediana de 1,5 horas, con un rango intercuartílico de 6,85. El tiempo mínimo corresponde a las bolsas rotas intraparto y el máximo en la muestra fue de 28 horas.

Se compararon las medianas de las HBR del grupo de madres que había recibido una profilaxis intraparto correcta frente a aquellas con profilaxis incorrecta, sin hallarse diferencias entre ambos grupos ($p = 0,93$).

El 67,1 % (111/164) de los casos presentaron un tiempo de bolsa rota menor o igual a 4 horas, siendo el 32,9 % (54/164) mayor de 4 horas.

El porcentaje de casos con amniorrexis prolongada (>4 horas) presentó una tendencia descendente en los diferentes periodos, siendo de 50 % (27/54), 14,8 % (8/54) y 35,2 % (19/54) respectivamente ($p=0,09$). No se encontraron diferencias tampoco al comparar las medianas de HBR entre los tres periodos de tiempo ($p=0,13$). Figuras 5.4.3. y 5.4.4.

La amniorrexis prolongada no se asoció de forma significativa ($p=0,7$) a la finalización de parto por vía vaginal. De los partos vaginales un 61,1 % (33/54) presentaron amniorrexis prolongada. De estos, el 24,4 % (8/33), eran gestantes que por su situación virológica tendría que haberse realizado una cesárea.

Hubo 39 casos de CV indetectable y rotura de membranas superior a 4 horas. Solo en 4 casos se realizó una triple terapia en el RN-VIH. En dos de ellos la amniorrexis prolongada fue el criterio para este tratamiento, habiendo sido la TAR durante la gestación y la profilaxis intraparto correctas. Los otros dos casos correspondieron a gestantes con TAR incorrecta y a profilaxis intraparto incorrecta asociado además a más de 24 horas de amniorrexis.

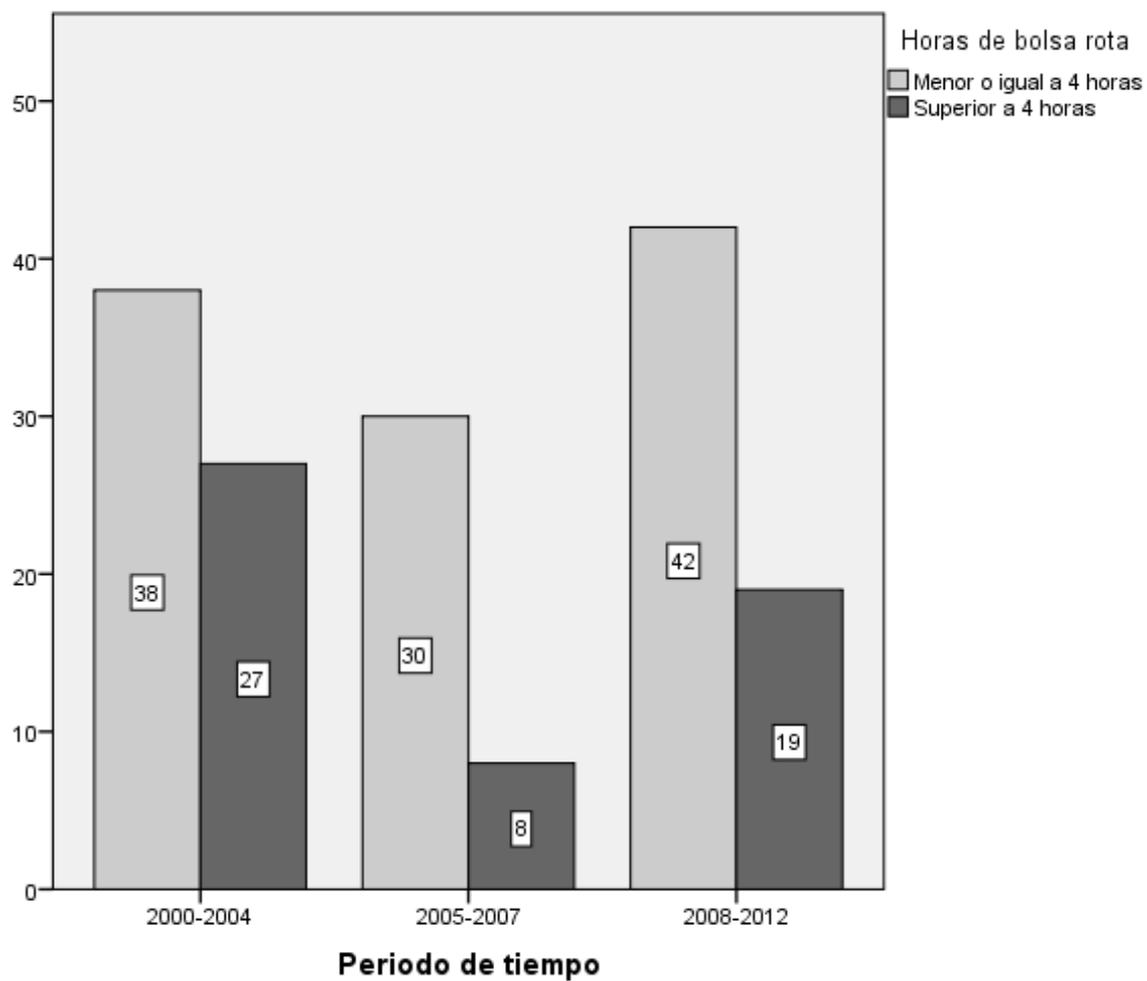


Figura 5.4.3. Diagrama de barras mostrando la distribución del tiempo prolongado de amniorrhexis en los diferentes periodos del estudio.

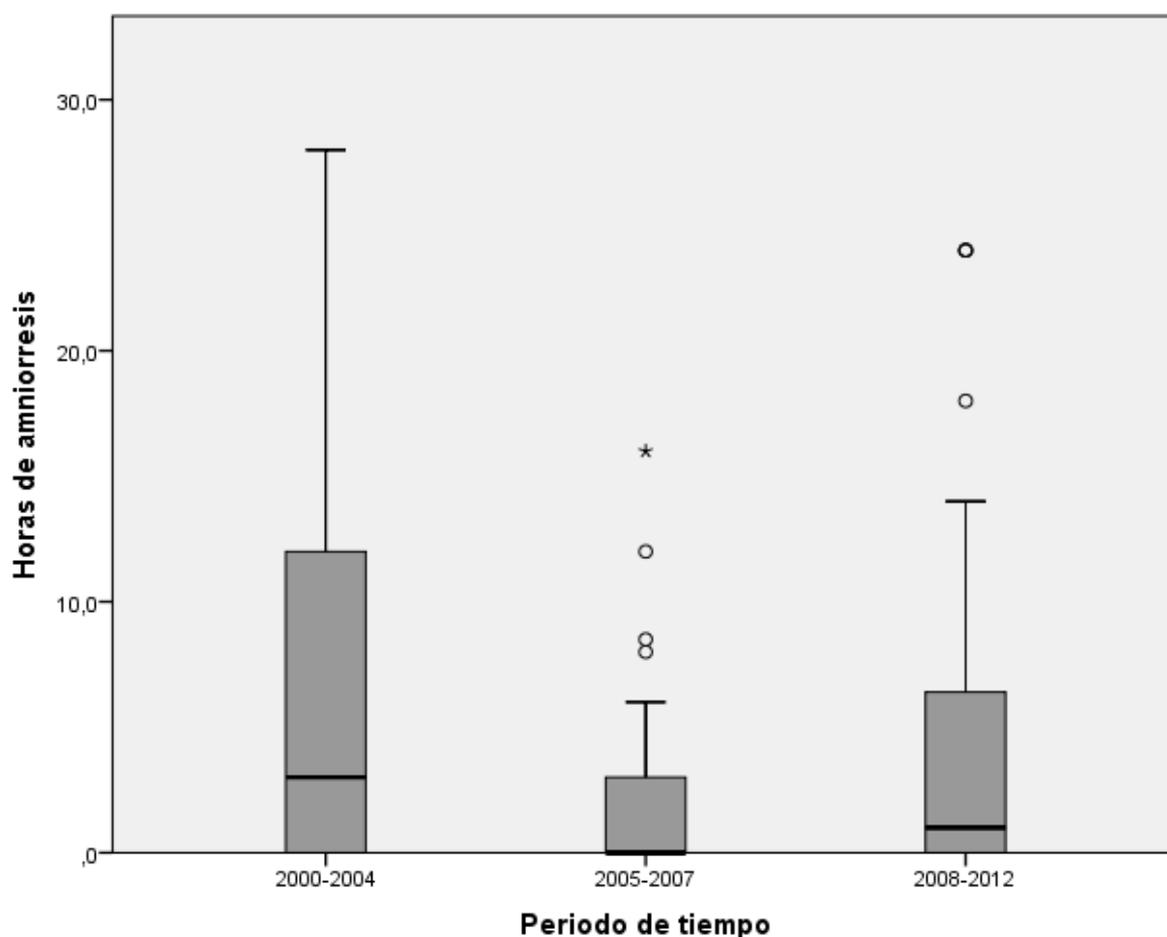


Figura 5.4.4. Diagrama de cajas entre las medianas de horas de bolsa rota en los diferentes periodos de tiempo.

5.4.3. Profilaxis antirretroviral intraparto

De los 208 casos, en un 82,7 % (172/208) se realizó una profilaxis antirretroviral intraparto correcta, frente a un 17,3 % (36/208) en los que ésta fue incorrecta. En este grupo de profilaxis incorrecta, la tendencia a lo largo de los tres periodos de tiempo fue decreciente (Figura 5.4.5.): 50 % (18/36), 27,8 % (10/36) y 22,2 % (8/36) respectivamente. Sin embargo, este descenso no fue estadísticamente significativo ($p=0,30$).

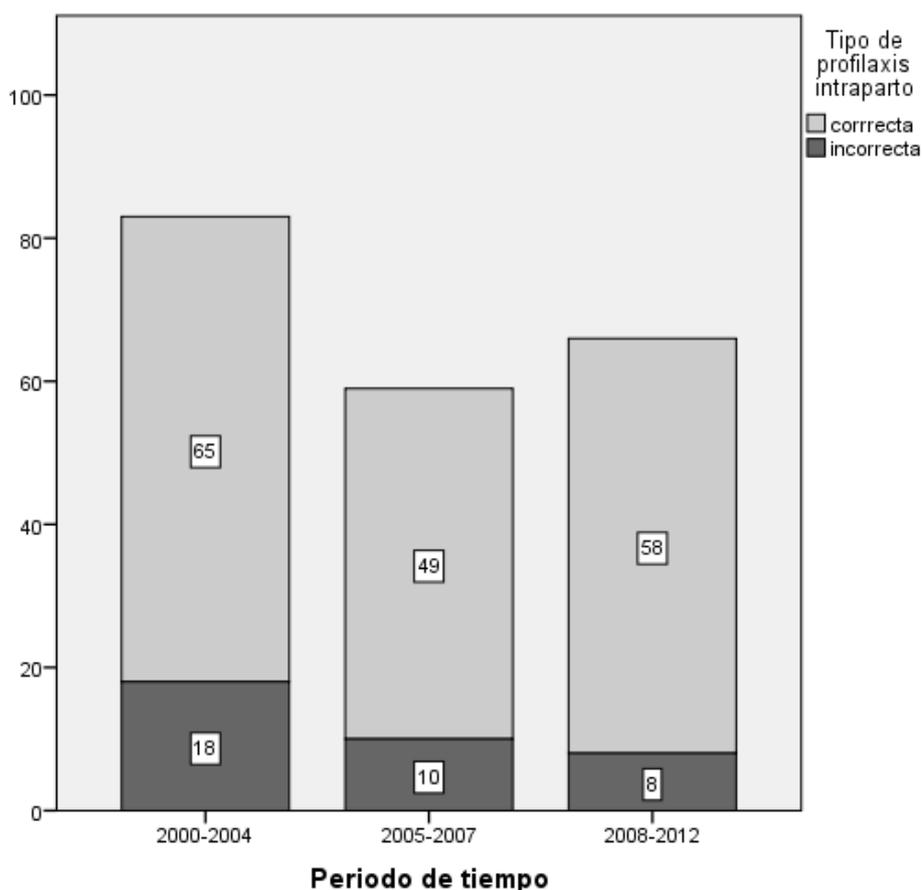


Figura 5.4.5. Muestra las tendencias temporales en el empleo de una profilaxis intraparto correcta vs incorrecta.

De los casos en los que se realizó una profilaxis intraparto incorrecta, se produjeron más partos vaginales (27/36: 75 %) que cesáreas (9/36: 25 %), siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

Un 36,4 % (8/22) de los casos con profilaxis intraparto incorrecta o ausente, presentaron CV detectable al final de la gestación. Esta proporción contrasta con el 16,8 % de CV detectable en grupo que había recibido una profilaxis correcta. Siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Figura 5.4.6.

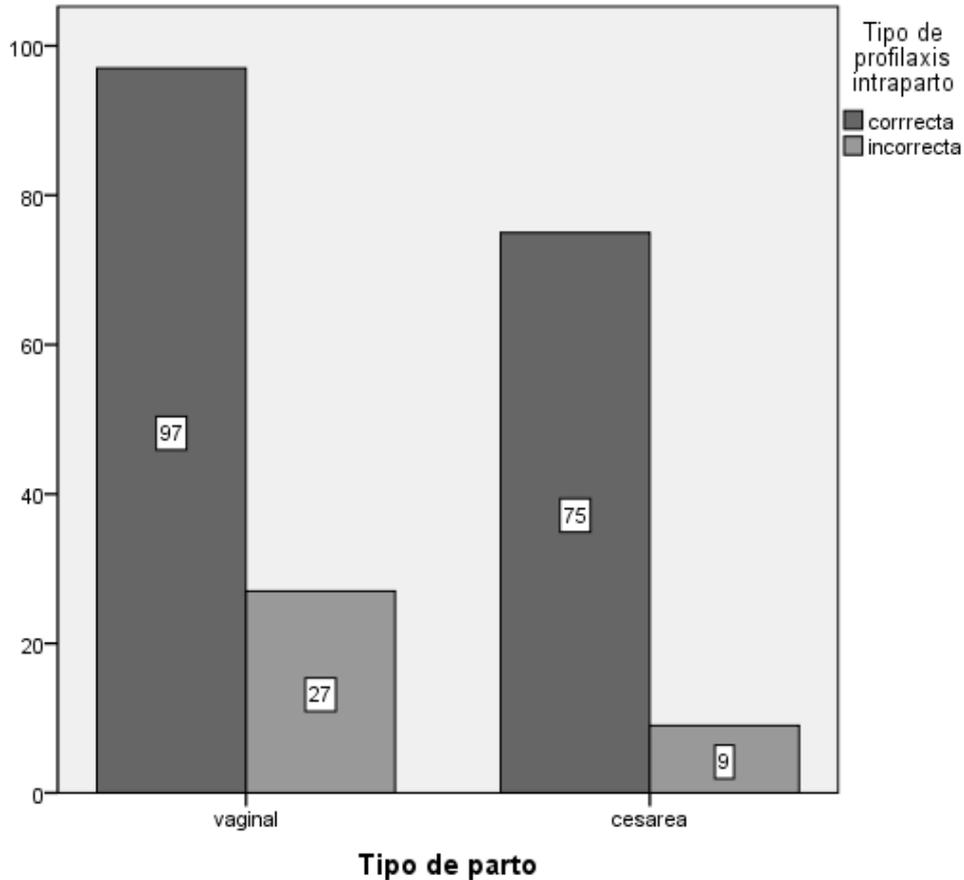


Figura 5.4.6. Asociación entre la finalización del parto, vaginal vs cesárea, respecto al tipo de profilaxis recibida durante éste.

5.4.4. Parto prematuro

El 21,6 % (45/205) de los casos fueron recién nacidos pretérmino o menores de 37 semanas de edad gestacional, un 74,5 % (155/205) a término, y un 2,4 % (5/205) posttérmino o mayores de 42 semanas. Figura 5.4.7.

La mediana de la edad gestacional fue de 38,2 semanas, con una edad mínima de 24,0 y una máxima de 42,4 semanas. El rango intercuartílico fue de 2,5 semanas (37,0-39,5).

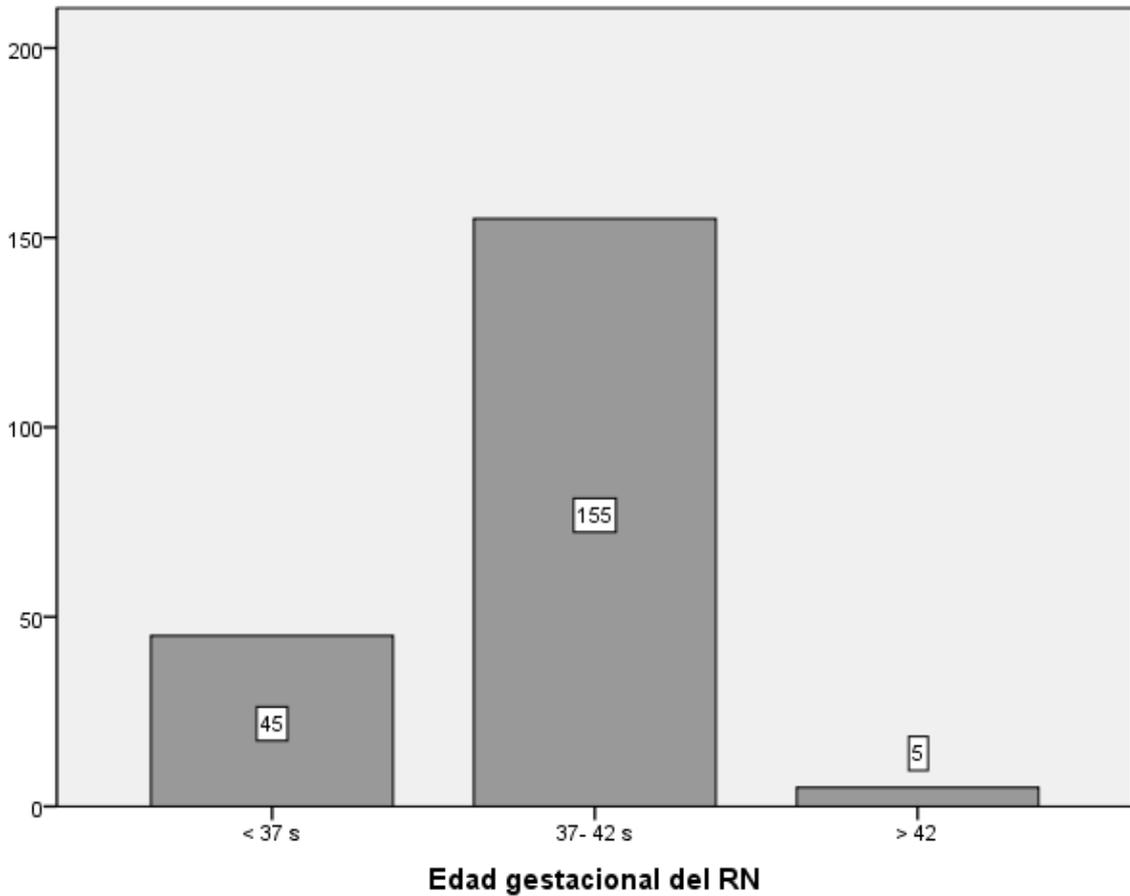


Figura 5.4.7. Gráfico de barras que muestra la distribución de la edad gestacional en la serie.

De los prematuros, un 28,8 % (13/45) fueron menores de 34 semanas, lo que se considera un factor de riesgo para la TV del VIH. En este grupo la mediana de la edad fue de 32,0 semanas, con un rango intercuartílico de 4,5 semanas (29,1-33,6).

En los diferentes periodos de tiempo no se observan diferencias en cuanto al número de partos pretérmino ($p=0,8$), con 37,8 % (17/45) en el primer periodo y un 31,1 % (14/45) tanto en el segundo como el tercer periodo. Cuando se compararon las medianas de edad entre los diferentes periodos, tampoco se hallaron diferencias ($p=0,72$)

Las madres de los RNPT fueron predominantemente de etnia caucásica (82,2 %; 37/45), seguidas del origen subsahariano (8,9 %; 4/45), latinoamericano (4,4 %; 2/45) y magrebí (4,4 %; 2/45).

5.4.5. Factores de riesgo asociados a prematuridad

Se analizaron los factores de riesgo asociados a la prematuridad, que se resumen en la tabla 5.4.1 y 5.4.2. Se analizó la influencia que podría tener la TAR recibida, el tiempo de exposición a ésta, el tipo de pauta, así como si ésta incluía IPs o no; la CV preparto y otros factores maternos como la presencia de coinfecciones por virus de la hepatitis o el antecedente de ADVP. La presencia de ADVP aumentaba 2,83 veces (IC 95% 1,30-6,14) el riesgo de parto pretérmino, con resultados estadísticamente significativos ($p < 0,01$).

En un 20 % (8/40) de los casos de RNPT, las gestantes no recibieron ningún tipo de TAR, frente al 65,5 % (25/40) para las que la pauta incluyó 3-4 fármacos. Un 7,5 % (3/40) recibieron monoterapia y un 10 % (4/40) biterapia.

Tabla 5.4.1. Relación entre la prematuridad y los diferentes factores de riesgo analizados

Factor	Prematuridad	
	Sí	No
TAR materna		
Correcta	21 % (26/124)	79 % (98/124)
Incorrecta	22,5 % (16/71)	77,5 % (55/71)
Comienzo de la TAR		
≤ sem 14	25 % (18/75)	75 % (54/72)
> sem 14	20 % (4/20)	80 % (16/20)
Uso de IPs		
Sí	22,6 % (21/93)	77,4 % (72/93)
No	21,2 % (18/85)	78,8 % (67/85)
CV (sem. 36)		
Detectable	23,5 % (8/34)	76,5 % (26/34)
Indetectable	18,2 % (26/143)	81,8 % (117/143)
Antecedente de ADVP		
Presente		
Ausente	38,9 % (14/36)	61,1 % (22/36)
	18,3 % (31/169)	81,7 % (138/169)
Coinfección VHB/VHC		
Presente	27,1 % (16/59)	72,9 % (43/59)
Ausente	19,9 % (29/146)	80,1 % (117/146)

Tabla 5.4.1. TAR: Terapia antirretroviral, IPs: Inhibidores de la proteasa, CV: Carga Viral, ADVP: Adicción a drogas vía parenteral. VHB: Virus de la hepatitis B. VHC: Virus de la hepatitis C.

Tabla 5.4.2. Regresión logística bivalente de la relación entre la presencia de prematuridad (variable dependiente) frente a los otros factores de riesgo asociados (variables explicativas).

Factor	OR	IC 95% para OR	p
TAR materna correcta	0,91	0,45-1,84	0,79
Comienzo de TAR < 14 sem	1,33	0,39-4,50	0,64
Uso de IPs en la TAR	1,08	0,53-2,21	0,82
CV detectable al final de la gestación	1,32	0,56-3,40	0,47
Antecedentes de ADVP positivo	2,83	1,30-6,14	<0,01*
Coinfección por VHB/VHC	1,50	0,74-3,03	0,26

Tabla 5.4.2. TAR: Terapia antirretroviral, IPs: Inhibidores de la proteasa, CV: Carga Viral, ADVP: Adicción a drogas vía parenteral. VHB: Virus de la hepatitis B. VHC: Virus de la hepatitis C.

5.4.6. Manejo obstétrico de los RNPT

Dentro del manejo obstétrico de estos niños, un 26,7 % (12/45) presentó una profilaxis intraparto incorrecta (incompleta o ausente), este porcentaje es superior a los RNAT en los que se sitúa en un 14,4 % (23/160), siendo cercano a la significación estadística ($p=0,053$).

En cuanto al tipo de parto, en un 51,1 % de los casos finalizó por vía vaginal, frente a un 48,9 % de los casos que fue mediante cesárea. No hubo diferencias significativas ($p=0,22$) cuando se comparan estos resultados con los de los RNAT.

5.5. RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL (TV)

El riesgo de TV del VIH se determinó de acuerdo con las guías actuales. Según esto, un 63,5 % (132/208) de las situaciones fueron calificadas como de **bajo riesgo** para la TV del VIH y un 36,5 % (76/208) como de **alto riesgo**.

Durante el periodo de estudio, se observó una disminución progresiva de los casos de alto riesgo de TV. Mientras en el primer y segundo periodo, estos casos suponían el 41 % (34/83) y el 39 % (25/59) respectivamente de los RN-VIH, en el último y más reciente periodo, se observó un descenso al 28,8 % (19/66) ($p=0,27$). Al realizar la comparativa entre el primer y el tercer periodo, el ser categorizado de alto riesgo fue 1,71 veces más probable en el primer periodo que el tercero (OR 1,71; IC95% 0,86-3,42) pero de nuevo, sin significación estadística ($p=0,12$) (Tabla y figura 5.5.1)

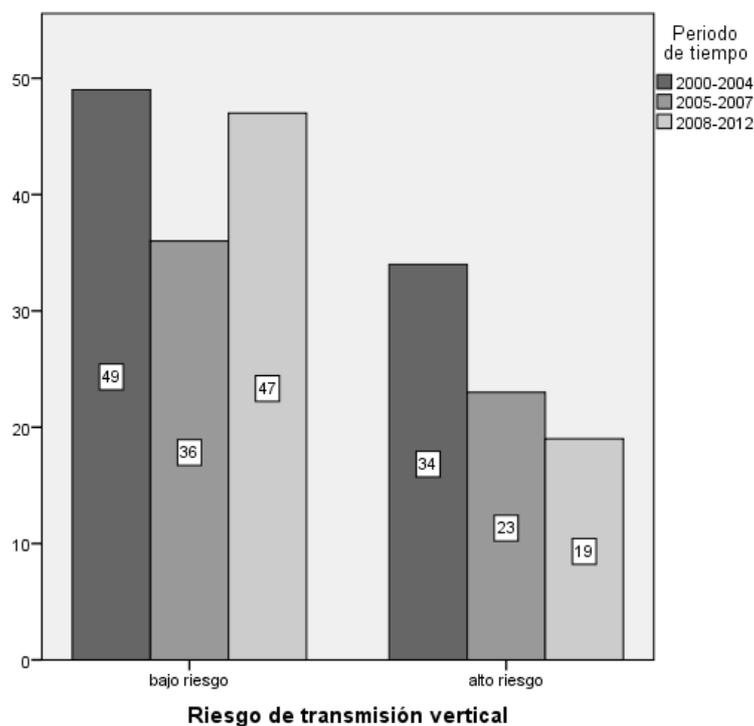


Figura 5.5.1. Distribución de los casos de bajo y alto riesgo según los diferentes periodos de tiempo.

Tabla 5.5.1. Distribución temporal de los casos según su consideración como de bajo o alto riesgo.

	Periodo de tiempo		
	2000-2004	2005-2007	2008-2012
Bajo riesgo	49 (59,0 %)	36 (61,0 %)	27 (71,2 %)
Alto riesgo	34 (41,0 %)	23 (39,0 %)	19 (28,8 %)

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la nacionalidad materna. Dentro del grupo de madres de nacionalidad española, los casos de alto riesgo supusieron el 35,1 % (53/151), frente a un 40,4 % en las madres de nacionalidad extranjera (23/57) ($p= 0,48$).

Dentro del grupo de madres con antecedente de consumo de DA, se encontró un mayor porcentaje de situaciones de alto riesgo, hasta un 56,8 % (21/37). Esta diferencia sí fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Se evaluó dentro de los casos de alto riesgo la importancia de cada una de las medidas de la profilaxis gestacional e intraparto para finalmente haber sido categorizados como tales. Todo con el fin de detectar qué puntos dentro de la profilaxis acumulaba un mayor número de “oportunidades perdidas” o era de mayor importancia para la mejora. Los resultados se resumen en la tabla 5.2.

Dentro de los RN-VIHEXP de alto riesgo, un 15,8 % (12/76) presentaron un diagnóstico intragestacional (9/12) o intraparto (3/12), lo que contrasta con un 84,2 % (64/76) que en los que ya se conocía el estado de infección por el VIH en la madre previo al embarazo.

De las madres con diagnóstico intragestacional, en 4 de los 13 casos (30,8 %), se consiguió llegar al final de la gestación con una carga viral indetectable, pudiendo ser considerado el recién nacido como de bajo riesgo.

Al analizar el tipo de TAR materno durante la gestación, se desestimaron los casos sin registro (197 casos totales incluidos). Del grupo de alto riesgo, un 31,8 % (21/66) recibieron TAR correcta, y un 68,2 % (45/66) de forma incorrecta.

El momento del comienzo de la TAR no fue recogido en muchos de los casos registrados (solo 92 casos válidos). En los casos de alto riesgo, en un 56,7 % (17/30) se realizó un comienzo correcto de la TAR antes o en la 14 semana de gestación, mientras que en un 43,3 % (13/30), se comenzó la TAR posteriormente. Pese al comienzo tardío, en un 35 % (7/20) de los casos se consiguió llegar al final de la gestación con CV indetectable, por lo que se consideraron de bajo riesgo.

En los casos de alto riesgo, el 65,2 % (30/46) presentaron CV detectable, frente a un 34,8 % (16/48) en el que ésta fue indetectable. Dentro del grupo con CV detectable un 91,2 % (31/34) fueron de alto riesgo. El 8,82 % (3 casos), se consideraron de bajo riesgo pues el resto de los condicionantes de la profilaxis habían sido correctos, y la CV parto, pese a ser detectable (>35 cp/ml), presentaba unos valores por debajo de 100 copias (50, 72 y 77 cp/ml respectivamente).

La RPM (≥ 4 horas) de forma aislada no se consideró como factor para categorizar un caso como de alto riesgo. Dentro de los casos de alto riesgo, en un 33,3 % (20/60) presentó un tiempo de amniorrexis superior a 4 horas.

De los RN-VIHXP de alto riesgo el 61,8 % (47/76) tuvo una profilaxis intraparto correcta, mientras que en un 38,2 % (29/76) esta fue incorrecta. No hubo ningún caso de profilaxis incorrecta categorizado como de bajo riesgo, situación que según las últimas recomendaciones cambiaría.

El 61,8 % (47/76) de los casos de alto riesgo se trató de un parto vaginal correcto o finalizado por cesárea, frente al 38,2 % (29/76) en los que éste fue incorrecto, es decir madres con CV detectable y que pese a indicación de cesárea el parto había finalizado vía vaginal.

Tabla 5.5.2. Relación de los diferentes factores involucrados en la definición del alto riesgo con el peso específico de cada uno de ellos.

Factor de riesgo	Porcentaje dentro de los casos de alto riesgo
Momento diagnóstico	
Intragestacional	77,6 % (59/76)
Gestacional/intraparto	22,4 % (17/56)
TAR durante gestación	
Incorrecta	68,2 % (45/66)
Correcta	31,8 % (21/66)
Comienzo de la TAR	
Posterior sem. 14	43,3 % (13/30)
Previo a sem. 14	56,7 % (17/30)
CV preparto	
Detectable	65,2 % (30/46)
Indetectable	34,8 % (16/46)
Profilaxis intraparto	
Incorrecta	38,2 % (29/76)
Correcta	61,8 % (47/76)
Adecuación del parto	
Vaginal incorrecto	38,2 % (29/76)
Vaginal correcto o cesárea	61,8 % (47/76)
Horas de bolsa rota	
≥4 horas	33,3 % (20/60)
<4 horas	66,7 % (40/60)

Tabla 5.2. TAR: Terapia antiretroviral. CV: Carga viral.

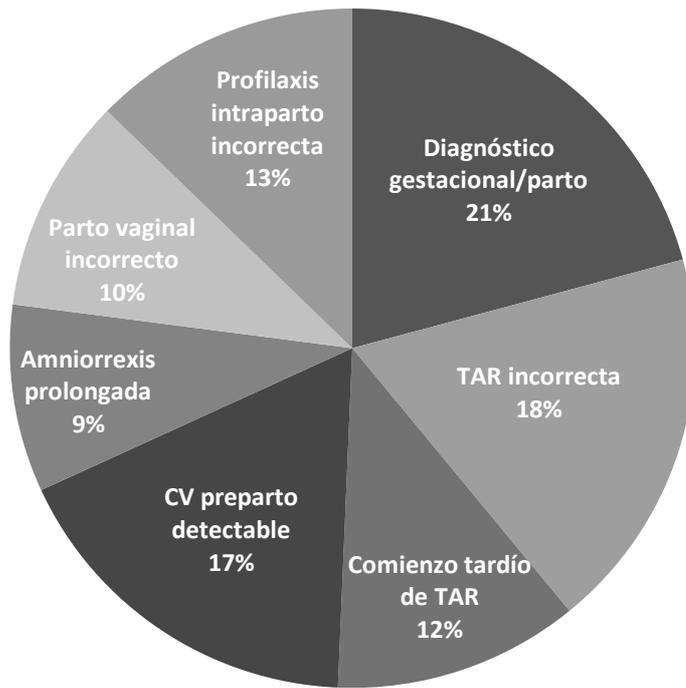


Figura 5.2. Representación gráfica del peso proporcional de cada uno de los factores involucrados en el riesgo para la TV en nuestra serie.

Se determinó el número de casos en los que se habían producido varios fallos en la cadena de profilaxis de TV, según los diferentes periodos de tiempo. Del total de la muestra hubo tres casos que asociaron diagnóstico tardío de la infección (excluidos los diagnósticos intraparto), junto a TAR incorrecta, CV detectable y además parto vaginal, constituyendo un fracaso en la implementación de todas las medidas de profilaxis a nivel ginecológico y obstétrico.



5.6. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS AL NACIMIENTO

5.6.1. Peso

La media del peso al nacer fue de 2.860 gr (DS 0,62), con un mínimo de 0,680 kg y un máximo de 4,40 kg. Cuando se realiza acorde a la edad gestacional, en el grupo de prematuros el peso medio fue de 2.210 gr (DS 0,67), mientras que en los recién nacidos a término fue de 3.050 gr (DS 0,48).

En nuestra muestra, un 23,6 % (48/203) eran pequeños para la edad gestacional (PEG).

5.6.2. Comparación con población de referencia

Los datos se analizaron teniendo en cuenta los valores de referencia publicados por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) en 2010(87), como estándares poblacionales en nuestro país.

Para comprar nuestra muestra con la muestra de referencia, se realizó la media ponderada y la DS para dos grupos, menores y mayores de 37 semanas de edad gestacional. Los resultados del peso se muestran en la tabla 5.6.1. y en la tabla 5.6.6. los referentes a la altura, en el apartado correspondiente.

En el grupo de mayores de 37 semanas, los RN hijos de madre VIH presentaron un peso menor que la población general de forma significativa ($p < 0,01$).

Tabla 5.6.1. Comparativa entre el peso al nacimiento entre nuestra muestra y la muestra de referencia, datos del Estudio español del crecimiento, 2010(87).

Edad gestacional	N muestra	N referencia	Media muestra	Media referencia	DS muestra	DS referencia	p
<37 sem	44	1067	2214,11	1462,12	673,23	239,43	<0,01
≥37 sem	155	7215	3045,12	3236,96	481,43	393,22	<0,001*

Tabla 5.6.1. N: Tamaño muestral. DS: Desviación estándar

5.6.3. Cambios temporales en el parámetro peso

A pesar de una tendencia creciente en los valores de las medias del peso en los diferentes periodos de tiempo (tabla 5.6.2. y figura 5.6.1.), no se hallaron diferencias significativas entre las muestras ($p=0,33$).

Tabla 5.6.2. Comparativa del peso al nacimiento entre los diferentes periodos de tiempo del estudio.

Periodo	Media (g)	Min-Máx (g)	DS (g)
2000-2004	2833	980-4400	670
2005-2007	2807	680-3960	700
2008-2012	2963	1550-4259	492

Tabla 5.6.2. DS: Desviación estándar.

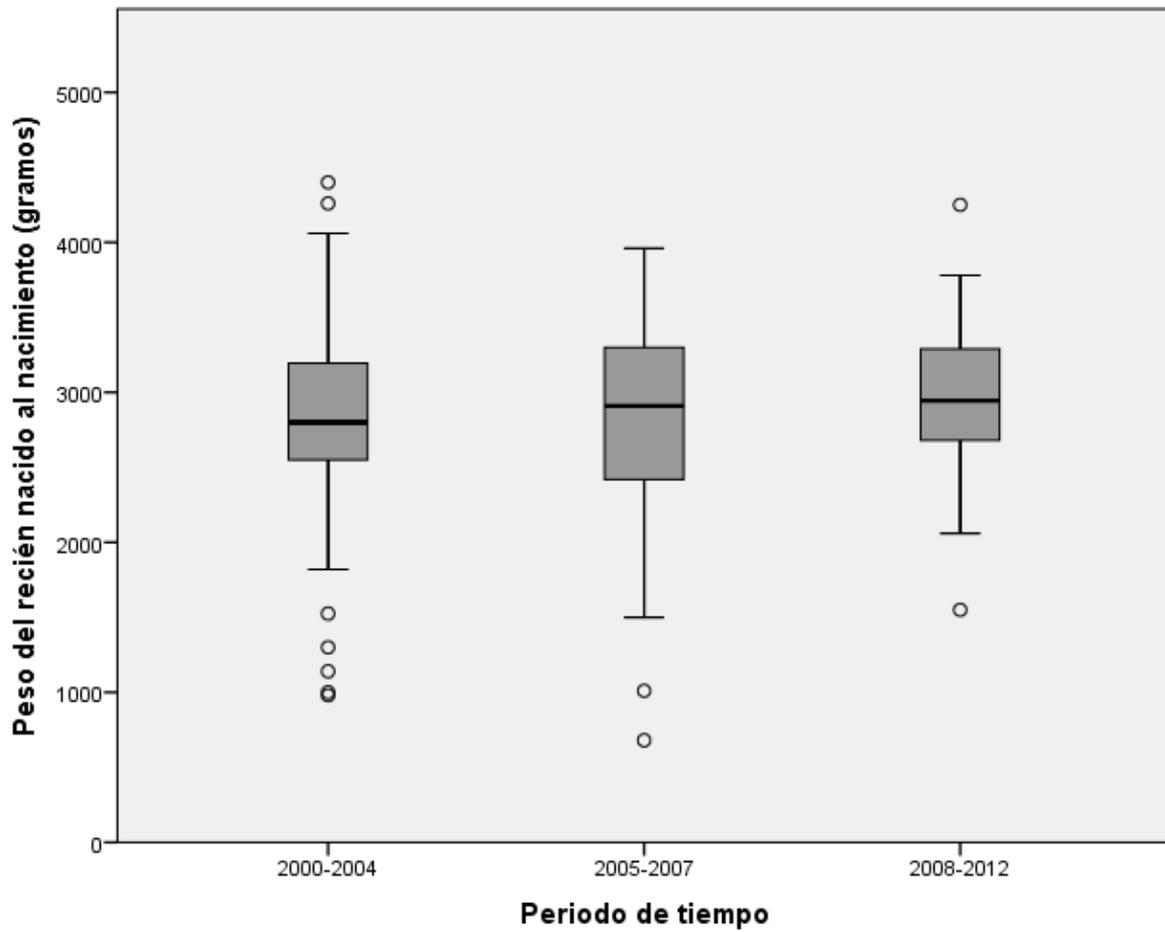


Figura 5.6.1. Diagrama de cajas que muestra la distribución temporal de los valores del peso en la muestra.

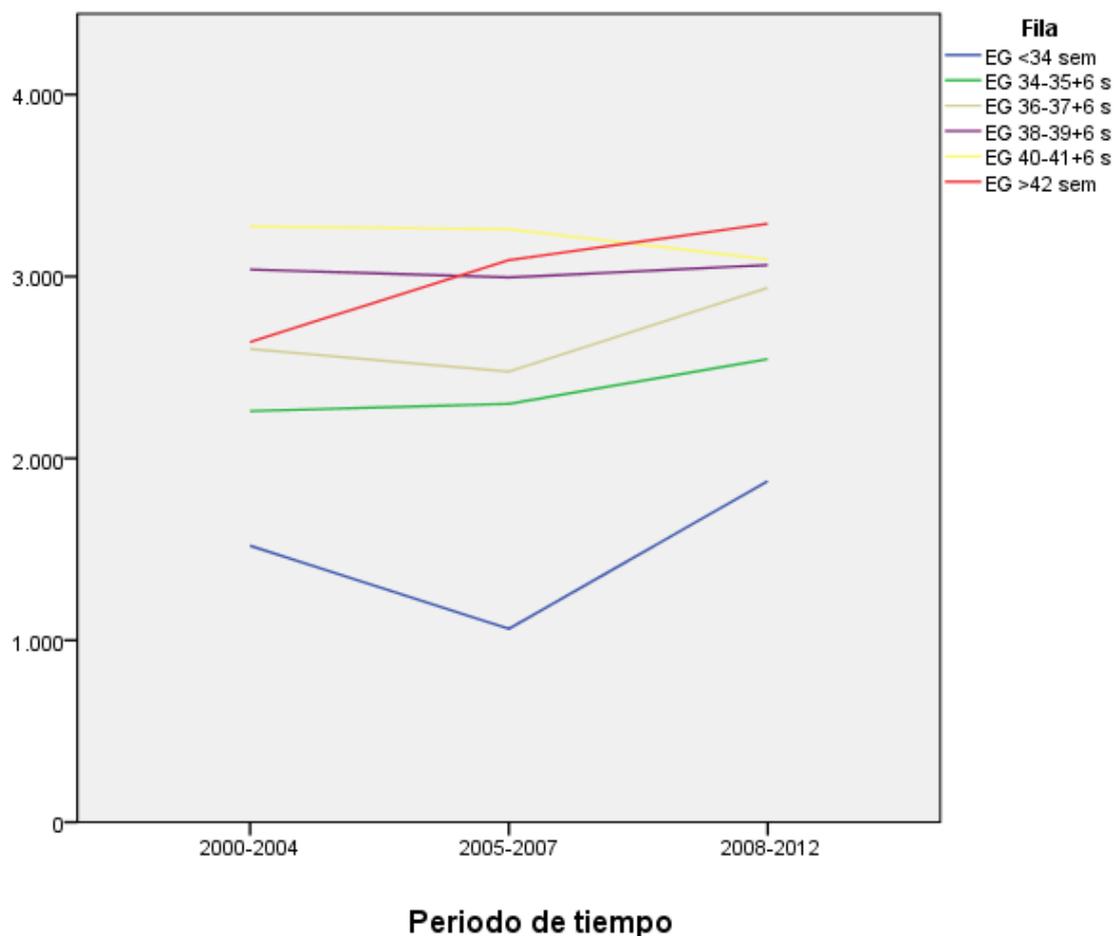


Figura 5.6.2. Evolución de las medias de peso acorde con la edad gestacional en los diferentes periodos de tiempo.

A lo largo del periodo de estudio se observó como la media del peso ajustado a la edad gestacional mostraba una tendencia creciente con el paso de los años en casi todos los grupos, excepto para el grupo entre 40-41+6 semanas. Esta tendencia positiva en el peso al nacimiento fue solo estadísticamente significativa para los grupos de menores de 34 semanas y entre 36-37+6semanas. Esta tendencia se mantuvo inalterada en el análisis parcial de solo aquellos RN de madre española.

5.6.4. Factores relacionados el peso de los RN-VIH

La valoración del peso de los diferentes grupos atendiendo a las características maternas o de la TAR materna durante la gestación se resume en la tabla 5.6.3.

Los RN nacidos de madre de nacionalidad española presentaron un peso inferior a la media de los RN hijos de madre extranjera, 2.818 gr (DS 500) frente a 2.991 gr (DS 663), diferencia que fue significativa ($p < 0,05$). En el análisis según la etnia materna, los recién nacidos de madre subsahariana presentan mayor peso, 3.069 gr (DS 542) y los de menos los de origen magrebí 2.330 (DS 606) ($p = 0,07$). Figura 5.6.3.

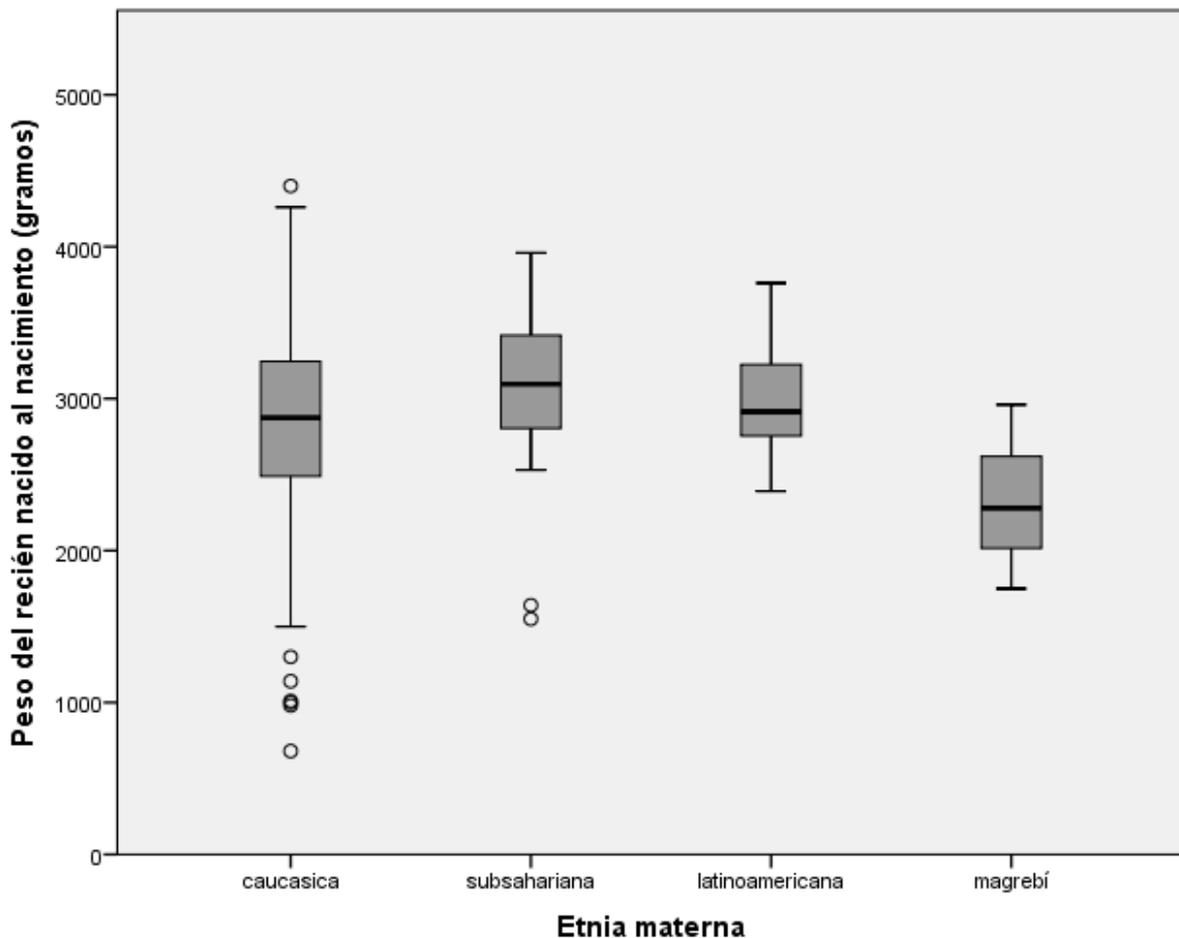


Figura 5.6.3. Diagrama de cajas del peso en relación con la etnia materna.

La exposición a sustancias de abuso durante la gestación se relacionó con un menor peso al nacimiento, 2.617 gr (DS 734), frente a la no exposición, 2.936 gr (DS 576) ($p=0,06$). Figura 5.6.4.

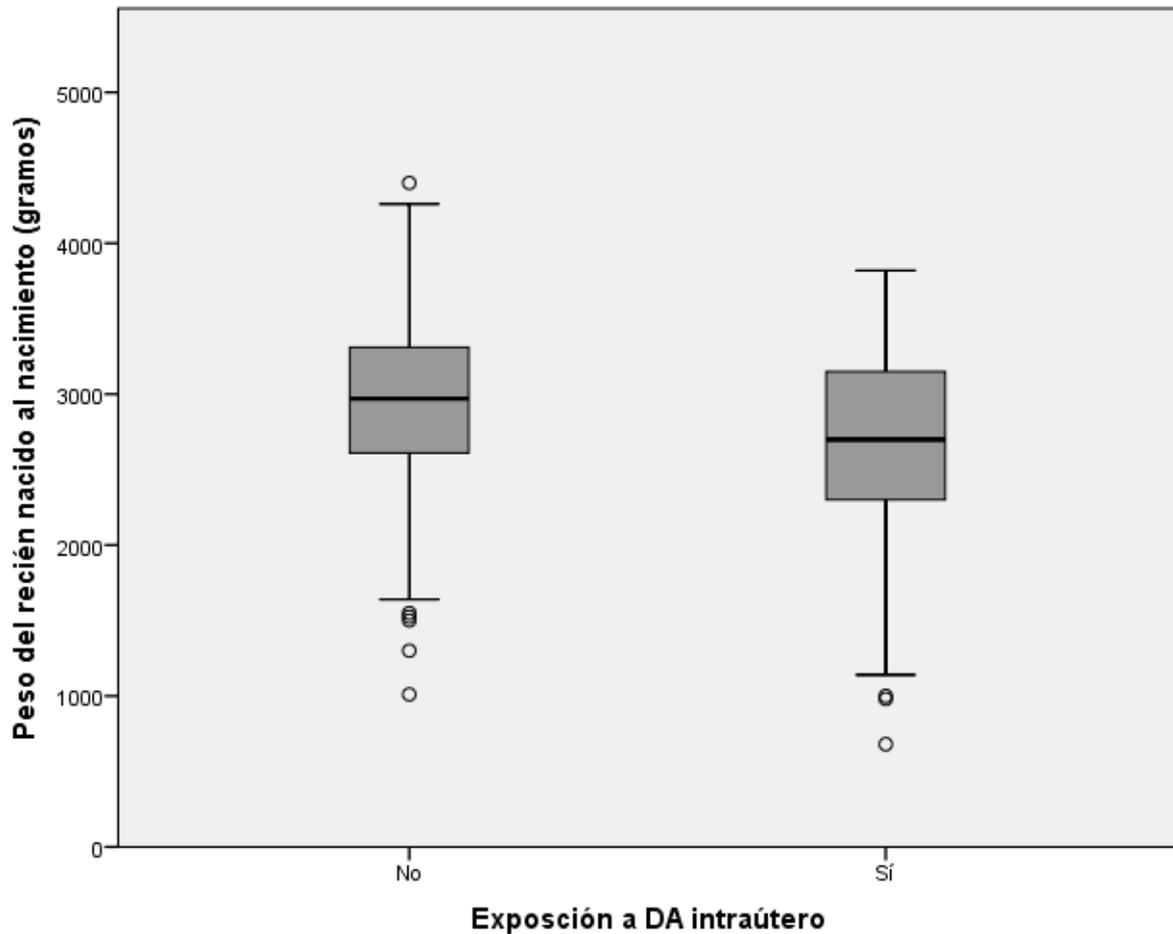


Figura 5.6.4. Diagrama de cajas del peso en relación con el antecedente materno de consumo de sustancias de abuso.

La CV materna detectable al final de la gestación también se asoció a menor peso en relación a la CV indetectable, pero sin significación estadística: 2.841 gr (DS 629) frente 2.958 gr (DS 561) respectivamente ($p=0,96$). Figura 5.6.5.

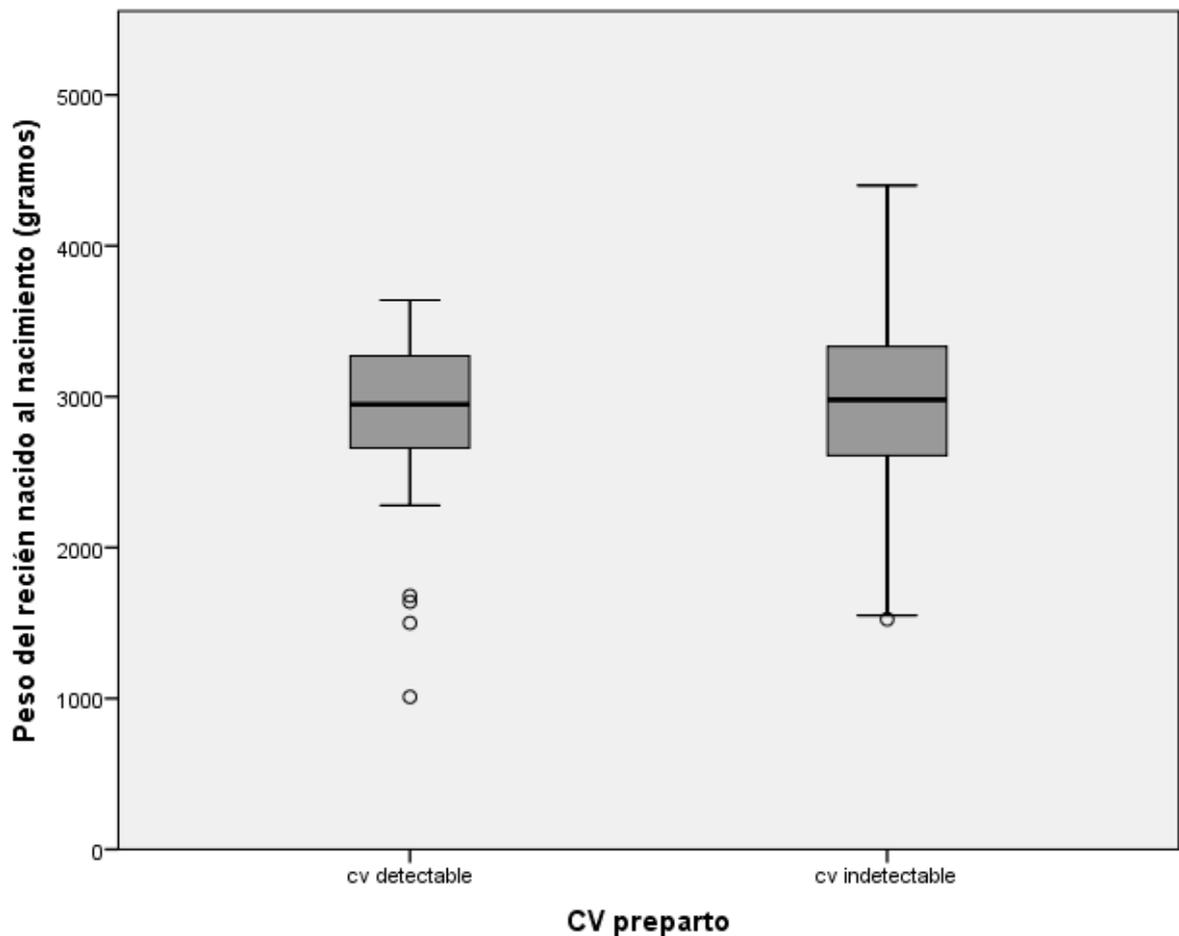


Figura 6.5. Diagrama de cajas del peso en relación con carga viral materna al final de la gestación.

Los niños expuestos a un TAR correcto durante la gestación presentaron un mayor peso al nacimiento (2.923 gr; DS 563) en comparación con aquellos en los que la TAR fue incorrecta (2.780 gr; DS 688) ($p=0,32$) (Figura 6.6). Respecto al tipo de pauta (ninguna, monoterapia, biterapia o pauta correcta con 3-4 AR), las diferencias fueron estadísticamente significativas entre los diferentes grupos ($p<0,05$). La no realización de ningún tipo de TAR durante la gestación se asoció a un menor peso (2.457 gr; DS 831) en comparación a los casos en los que la madre había recibido una pauta correcta (2.921 gr; DS 582) ($p<0,05$) (Figura 5.6.7). Los expuestos a mono y biterapia presentaron pesos de 3.085 gr (DS 544) y 2.822 gr (DS 582), respectivamente. No se observaron diferencias significativas si la pauta de TAR incluía un IP (2.905 gr; DS 622) respecto a su no utilización (2.804 gr; DS 688)

($p=0,87$) (Figura 5.6.8), aunque la tendencia es a mostrar pesos ligeramente superiores (Figura 5.6.9).

Cuando se realizó el análisis solo con los RNAT, se siguió observando un mayor peso en aquellos neonatos expuestos a pauta correcta, 3.050 gr (DS 584), frente a aquellos en los que la madre no había recibido TAR, 2.864 gr (DS 335) ($p<0,05$). El peso de los expuestos a monoterapia fue 3.171 gr (DS 501) y a biterapia 3.086 gr (DS 397).

Un comienzo del TAR de forma tardía tuvo como resultado un menor peso (2.763 gr; DS 395), respecto a su comienzo adecuado antes o en semana 12-14 de gestación (2.903 gr; DS 584) ($p=0,06$).

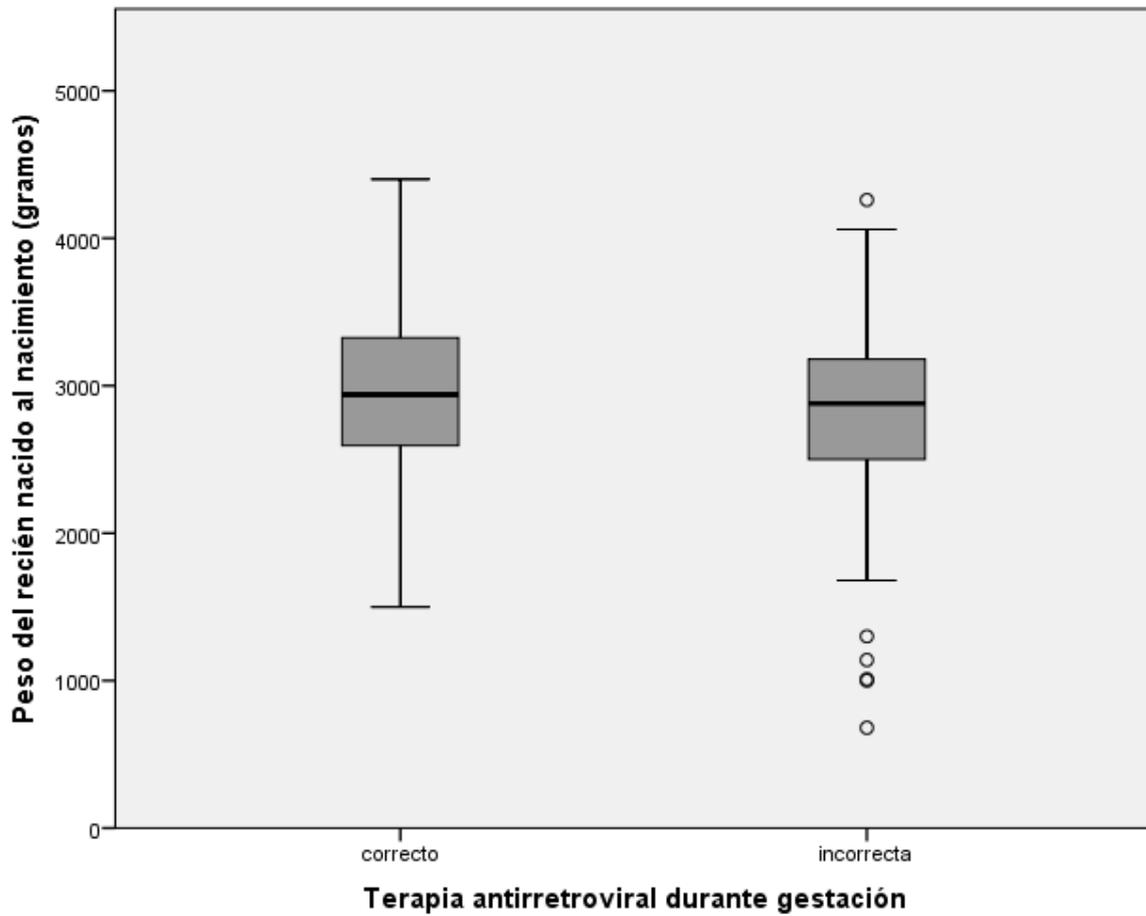


Figura 5.6.6. Diagrama de cajas del peso en relación con la TAR materna.

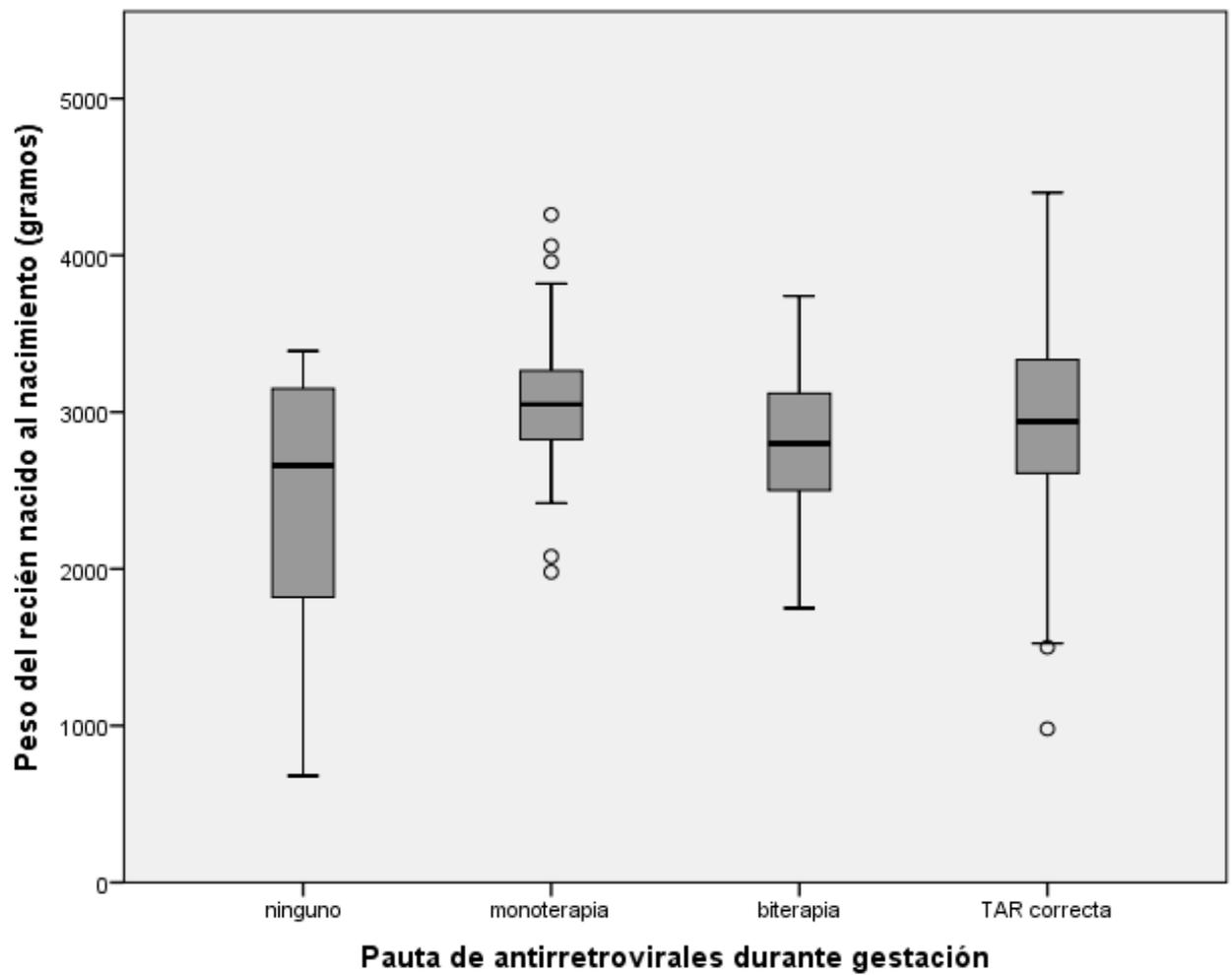


Figura 5.6.7. Diagrama de cajas del peso en relación con la pauta TAR materna.

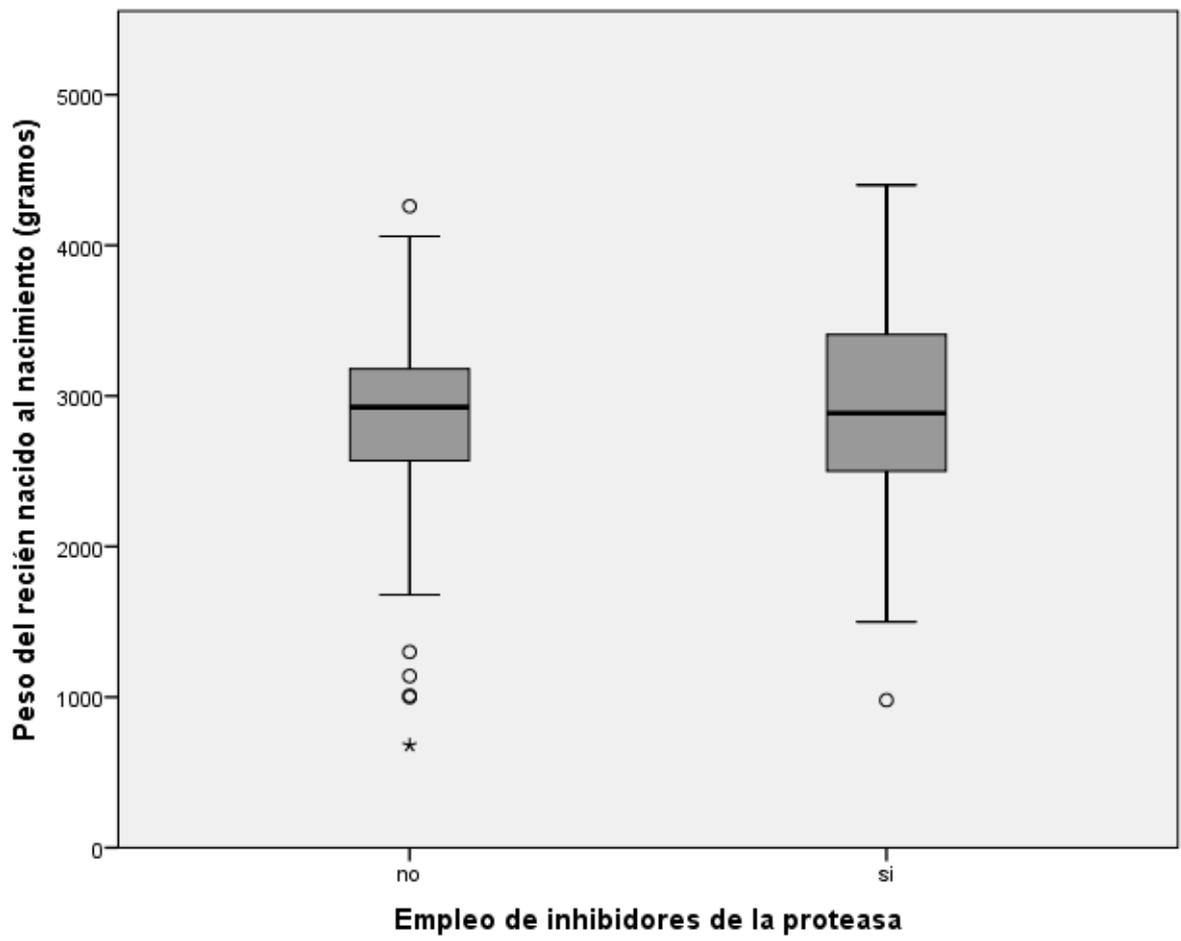


Figura 5.6.8. Diagrama de cajas del peso en relación con el empleo de IPs dentro de la pauta de TAR durante la gestación.

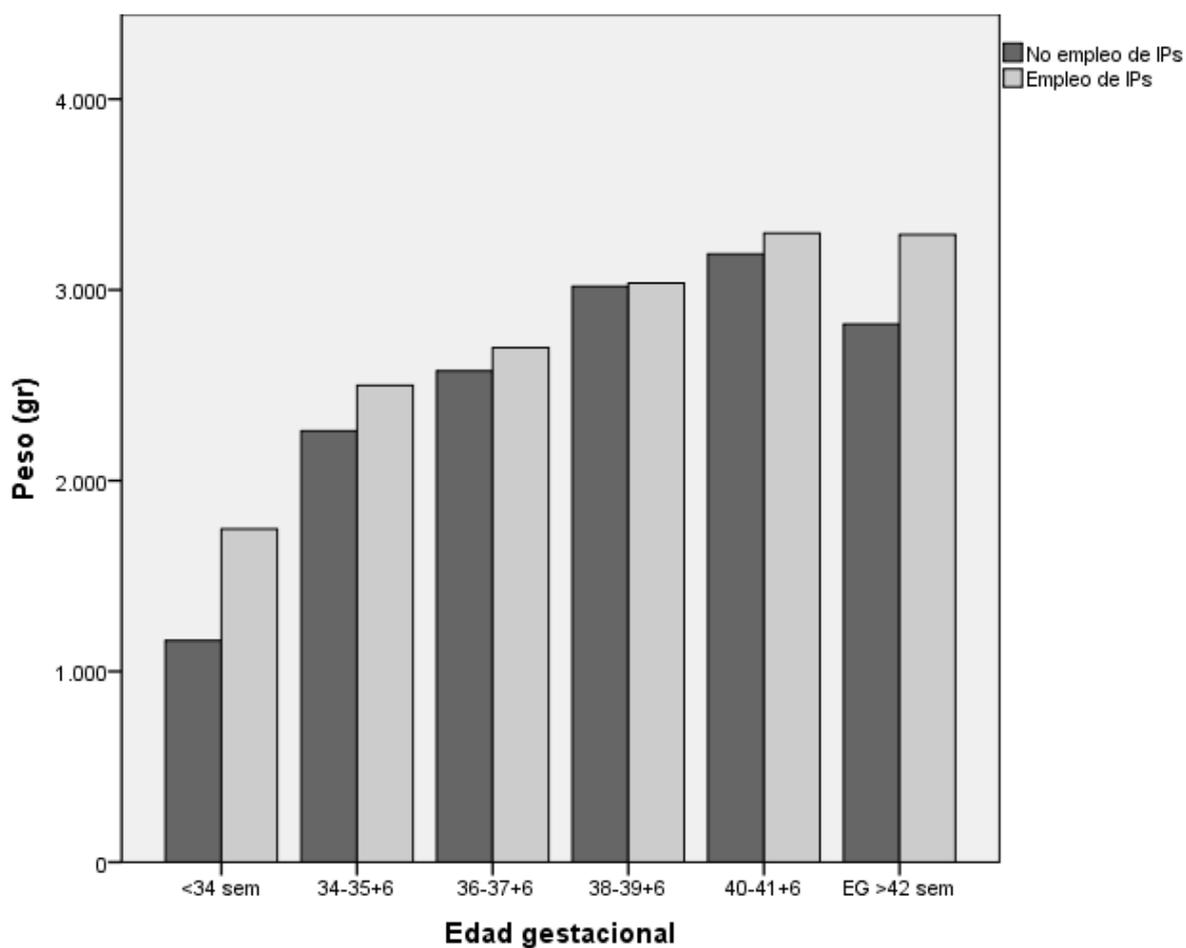


Figura 5.6.9. Resultados en cuanto al peso de aquellos RN-VIH EXP expuestos a un régimen de antirretrovirales durante la gestación que incluía IPs, respecto a aquellos en los que no se incluía.

Tabla 5.6.3. Análisis de comparación de las medias y análisis de la varianza del peso en relación a los diferentes factores condicionantes.

Factor de riesgo	Peso (g): media (DS)	p
Nacionalidad materna		
Española	2.828 (500)	<0,05*
Extranjera	2.991 (663)	
Etnia materna		
Caucásica	2.820 (655)	p=0,07
Subsahariana	3.069 (542)	
Latinos	2.980 (365)	
Magrebí	2.330 (606)	
Antecedentes de DA		
Sí	2.617 (734)	p=0,06
No	2.936 (576)	
TAR correcta		
Correcta	2.923 (563)	p=0,32
Incorrecta	2.780 (688)	
Tipo de pauta TAR		
Ninguna	2.398 (839)	P<0,05*
Monoterapia	3.085 (544)	
Biterapia	2.822 (582)	
TAR	2.921 (582)	
IPs		
Sí	2.905 (622)	p=0,87
No	2.804 (668)	
Comienzo TAR en < 14 sem		
Sí	2.903 (584)	p=0,06
No	2.763 (395)	
CV al final de la gestación		
Detectable	2.841 (620)	p=0,96
Indetectable	2.958 (561)	

Tabla 5.6.3. DA Drogas de abuso. TAR: Terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la proteasa. CV: Carga viral.

5.6.5. Pequeño para la edad gestacional

En el total de la serie el 23,6 % fueron RN-VIHEXP categorizados como pequeños para la edad gestacional (PEG). En la tabla 5.6.4. se muestran los porcentajes de PEG para cada una de las variables consideradas y su grado de relación en un modelo de regresión bivariante.

Se encontró que existía un mayor número de madres de origen español (79,2 %) que de nacionalidad extranjera (20,8 %)($p=0,23$). El antecedente de consumo de drogas durante la gestación se encontró en un 14,6 %.

En lo referente al TAR durante la gestación, fue más frecuente un TAR correcto, que incorrecto: 60,9 % frente a 39,1 % ($p=0,07$). En esta muestra, predominaron las pautas de TAR sin IPs (56,1 %, $p=0,07$).

La CV al final del embarazo fue detectable en el 80,6% de los PEG, frente al 19,4 % en los que fue indetectable, esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p<0,05$).

5.6.4. Tabla resumen mostrando la influencia de los factores de origen materno potencialmente relacionados con el bajo peso para la edad gestacional

Factor de riesgo	Porcentaje de casos	p
Nacionalidad materna	Española: 79,2 %(38/48)	0,23
	Extranjera: 20,8 %(10/48)	
Antecedentes de drogas de abuso	No: 85,4 % (41/48)	0,06
	Sí: 14,6 % (7/48)	
TAR durante la gestación	Correcta: 60,9 % (28/46)	0,07
	Incorrecta: 39,1 % (18/46)	
Empleo de inhibidores de proteasa	No: 56,1 % (23/41)	0,07
	Sí: 43,9 % (18/41)	
Comienzo del TAR	< 14 semanas: 72,2 %(13/18)	0,07
	>14 semanas: 27,8 % (5/18)	
Carga viral VIH detectable al final la gestación	Detectable: 80,6 % (29/36)	<0,05*
	Indetectable: 19,4 % (7/36)	

Tabla 5.6.4. TAR: Terapia antirretroviral.

Incluyendo las mismas variables por su importancia clínica, en el modelo de regresión logística, la CV detectable preparto se asoció a una mayor probabilidad de ser PEG de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$), no siendo así para el resto de variables. La CV detectable y el comienzo de la TAR son las únicas variables que afectan en sentido positivo: $B = 0,29$ y $0,84$. Por tanto, el efecto del resto de variables se puede explicar por azar. Los resultados del análisis multivariante se exponen en la tabla 5.6.5.

5.6.5. Modelo de regresión logística multivariante para identificar el perfil de riesgo de ser PEG (variable dependiente).

Factor	B	Adj.OR	(95%CI)	p
Nacionalidad materna	-0,76	0,46	(0,19-1,11)	0,87
Antecedentes de DA	-0,76	0,46	(0,16-1,35)	0,15
TAR durante la gestación	-0,59	0,55	(0,30-1,00)	<0,05*
Tipo de TAR	-0,08	0,91	(0,57-1,45)	0,71
Empleo de IPs	-0,15	0,85	(0,44-1,65)	0,6
Comienzo de la TAR	0,29	1,43	(0,90-2,00)	0,13
CV detectable al final la gestación	0,84	2,33	(1,28-4,25)	<0,05*

Tabla 5.6.5. DA: Drogas de abuso. TAR: Terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la proteasa. CV: carga viral.

5.6.6. Longitud y perímetro cefálico

En nuestra muestra, la media de la longitud fue de 48,14 cm (DS 3,64), la mediana de 49 cm, con un mínimo de 30 cm y un máximo de 55 cm. En el grupo RNPT, la media fue de 45,89 cm (DS 3,39), con un mínimo de 30 y un máximo de 50 cm. En los RNAT, la media fue de 48,73 cm (DS 3,70), con un mínimo de 30 y un máximo de 55 cm.

Para el perímetro cefálico, la media fue de 32,66 cm (DS 2,06), con un mínimo de 22 y un máximo de 39 cm. En el grupo de RNPT, se encontraron valores entre 25 y 35 cm, con una media de 31,2 cm (DS 2,23). En los RNAT la media fue de 33,01 cm (DS 1,87), con un mínimo de 22 y un máximo de 39 cm.

Comparación con una población de referencia

Para comparar nuestra muestra con la muestra de referencia, se realizó la media ponderada y la DS para dos grupos: RNPT y RNAT. Los resultados se muestran en la tabla 5.6.6.

Tabla 5.6.6. Comparativa entre la longitud al nacimiento entre nuestra muestra y la muestra de referencia, datos del Estudio español del crecimiento, 2010(87).

Edad gestacional	N muestra	N referencia	Media muestra	Media referencia	DE muestra	DE referencia	p
<37 sem	36	943	45,89	40,03	3,39	1,68	0,01*
≥37 sem	142	5523	48,73	49,57	3,70	1,68	0,01*

Tabla 5.6.6. N: Tamaño muestral. DS: Desviación estándar

Se muestra una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en la diferencia entre los RN-VIHEXP respecto a la población nacional de referencia, de nuevo en ambos grupos. No obstante, solo en los RN a término la diferencia es desfavorable en aquellos con exposición intraútero al VIH.



5.7. CONTROLES VIROLÓGICOS

5.7.1. PCR-VIH en el hijo de madre VIH

En la evaluación del seguimiento virológico de los RN-VIH EXP se excluyeron los 4 casos de éxitus.

Se valoró si hubo un control en consulta y la realización o no de los controles virológicos según el programa de seguimiento. La realización o no de la PCR-VIH se resume en la figura 5.7.1. El primer test (primeras 48 horas de vida) se realizó en el 99,0 % de los casos (202/204), el segundo en el 87,7 % de los casos (179/204), el tercero en el 75,9 % (155/204) y el cuarto en un 35,7 % (20/56). Esta última PCR, según protocolo, solo se realizó en los casos de alto riesgo.

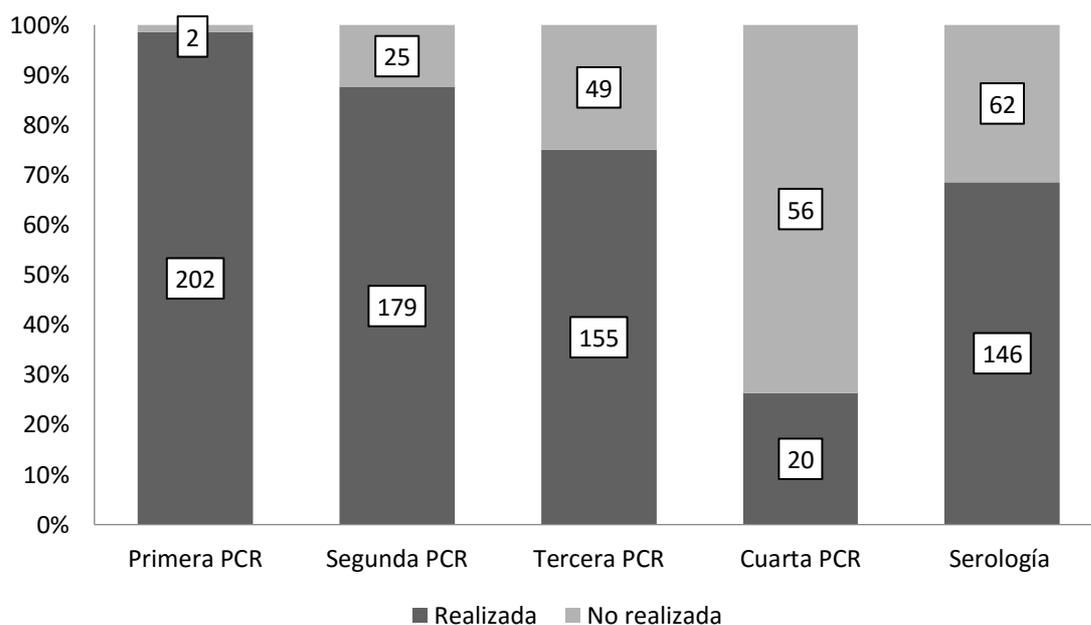


Figura 5.7.1. Diagrama de barras en el que se muestra el porcentaje de pruebas (PCR-VIH, serología VIH) realizadas en los diferentes momentos según protocolo.

Se evaluó el grado de cumplimiento en el seguimiento según los diferentes periodos de tiempo. Los resultados se resumen en la tabla 5.7.1. Hubo una mejora temporal con tendencia a la significación estadística en cuanto a la realización del segundo test (0,054). Para la tercera y cuarta PCR las diferencias sí fueron

estadísticamente significativas, con mejoría del cumplimiento de la misma con el paso del tiempo. Para evaluar la proporción de cuartas PCR realizadas se tuvo únicamente en cuenta los casos de alto riesgo de cada periodo respectivamente.

Tabla 5.7.1. Tabla resumen de variaciones temporales en cuanto a la realización de las diferentes pruebas virológicas del seguimiento de los RN-VIH.

	2000-2004	2005-2007	2008-2012	Sig.
Primera PCR	98,8% (80/81)	98,3% (57/58)	98,5% (65/66)	0,51
Segunda PCR	88,0% (72/82)	79,7% (47/59)	93,9% (62/66)	0,054
Tercera PCR	63,9% (52/82)	71,2% (42/59)	92,4% (61/66)	p <0,05
Cuarta PCR	9,7% (3/29)	22,7% (5/22)	63,2% (12/18)	p <0,05

Tabla 5.7.1. PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

Se valoró a su vez la relación entre el abandono de los controles virológicos y el riesgo de TV. En los casos de alto riesgo, no hubo ningún fallo en la realización de la primera PCR. En los siguientes controles la proporción de no realizados fue en aumento con 18,42 % (14/76) en el segundo control, 28,94 % (22/76) en el tercero y 73,68 % (56/76) para el cuarto.

5.7.2. Serología

La serología a los 18 meses se realizó en el 71,6 % de los casos (146/204) (figura 5.7.1.)

El número de casos en los que no se llegó a realizar una serología, lo cual se traduce en un fallo en el seguimiento en consulta, disminuyó en los diferentes periodos de tiempo: 34,9 % (29/62) en el primer periodo, 32,2 % (19/62) para el segundo y 21,2 % (14/62) para el tercero, sin ser este descenso estadísticamente significativo (p=0,28).

El análisis de los factores implicados en la interrupción del seguimiento se resume en las tablas 5.7.2. y 5.7.3.

Se apreció mayor abandono del seguimiento en aquellos casos en los que la madre era de nacionalidad extranjera, pero no fue estadísticamente significativo. De igual forma la etnia materna subsahariana o el consumo de DA mostraron mayor incidencia de casos de abandono, aunque tampoco significación estadística.

Se observó que presentar CV detectable al final de la gestación y el ser considerado como caso de alto riesgo fueron los dos factores de riesgo significativamente más asociados con el abandono del seguimiento.

Tabla 5.7.3. Realización de la serología a los 18 meses (como valor prueba de fallo en el seguimiento) frente a los diferentes factores de riesgo.

Factor	Serología % (N)	
	No realizada	Realizada
Nacionalidad		
- No española	36,8% (21/57)	63,2% (36/57)
- Española	27,8% (42/151)	72,9% (109/142)
Etnia		
- Caucásica	27,8% (43/155)	72,2% (112/155)
- Subsahariana	44,2% (15/34)	55,8% (19/35)
- Latinoamericana	18,8% (3/16)	81,2% (13/16)
- Magrebí	33,3% (1/3)	66,6% (2/3)
Antecedentes de DA		
- Consumo de DA	32,4% (12/37)	67,6% (25/37)
- No consumo de DA	29,2% (50/171)	70,7% (121/171)
CV al final de la gestación		
- CV detectable	41,2% (14/34)	58,8% (20/34)
- CV indetectable	23,1% (33/143)	76,9% (110/143)
Categorización del riesgo		
- Alto riesgo	39,4% (30/76)	58,6% (46/76)
- Bajo riesgo	24,2% (32/132)	75,5% (100/132)

Tabla 5.7.3. DA: Drogas de abuso. CV: Carga viral.

Tabla 5.7.4. Regresión logística bivariante de la relación entre la falta de realización de la serología de control a los 18 meses (variable dependiente) frente a otros factores de riesgo asociados (variables explicativas).

Factor	OR	IC 95% para OR	p
Nacionalidad materna no española	1,51	0,79-2,88	0,23
Etnia			
Subsahariana	1,55	0,98-2,44	0,73
Latinoamericana	0,66	0,23-1,88	0,44
Magrebí	1,17	0,23-5,93	0,85
Antecedentes de ADVP positivo	1,31	0,61-2,77	0,5
CV detectable al final de la gestación	2,33	1,06-5,12	<0,05*
Alto riesgo para la TV	2,15	1,17-3,94	<0,05*

Tabla 5.7.4. DA: Drogas de abuso. CV: Carga viral. TV: Transmisión vertical.



5.8. TRATAMIENTO DEL RECIEN NACIDO

5.8.1. Pautas y optimización de la profilaxis

En la mayoría de los casos se realizó una profilaxis con monoterapia, basada en AZT, 77,2 % (160/207), frente a un 22,5 % (47/207) que se realizó triple terapia, con AZT, 3TC y NPV, pauta indicada en los casos de alto riesgo de TV.

En los casos de alto riesgo, un 62,5 % (47/75) recibieron triple terapia, frente al 37,5 % (28/75) que recibieron únicamente AZT.

El empleo de la triple terapia, de acuerdo con los protocolos vigentes, experimentó un aumento a lo largo de los periodos temporales de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$): 35,3 % (12/34) en el primer periodo, 90,9 % (20/22) para el segundo y 78,9 % (15/19) para el tercero (Figura 5.8.1).

Los cuatro casos que en el tercer periodo no recibieron triple terapia pese a su categorización teórica como de alto riesgo, fueron casos en los que, al ponderar el riesgo real, los clínicos optaron por la monoterapia. En tres de los casos, las madres presentaron CV detectable, pero de muy baja intensidad (53, 59 y 162 cp/ml respectivamente). El caso restante se trató de una situación en la que se realizó una profilaxis intraparto incorrecta, pero en una gestante con buen control durante el embarazo cuya CV previa al parto había sido indetectable.

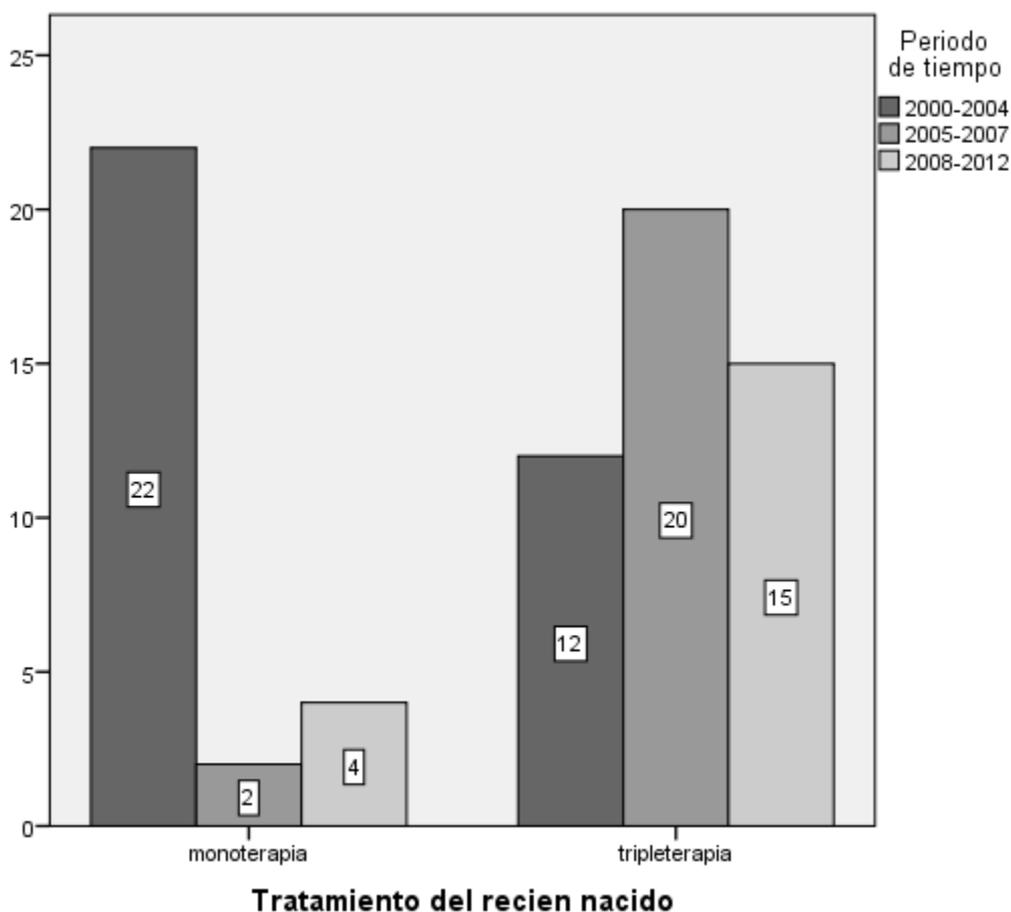


Figura 5.8.1. Pautas de tratamiento (monoterapia o triple terapia) en los casos de alto riesgo respecto a los diferentes periodos de tiempo.

En el 83,2 % (173/208) de los casos, el tratamiento había sido óptimo a su categorización de riesgo, es decir, acorde a las recomendaciones publicadas por el PNS en 2007. Esta categorización está condicionada por el periodo de tiempo analizado y mejora según avanza el estudio de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Se consideraron como óptimas el 71,1 % (59/83) de las pautas del primer periodo, el 88,1 % (52/59) del segundo y el 93,9 % (62/66) en el tercero.

Los cuatro casos correspondientes al tercer periodo que tuvieron un tratamiento subóptimo correspondieron a un abandono en el seguimiento, dos RN-VIHXP que recibieron monoterapia con CV detectable, pero < 500 cp/ml y un caso de error en la administración del tratamiento por parte de los padres, recibiendo el RN-VIHXP únicamente una semana la triple terapia. En este último caso, la madre presentaba una CV-VIH de 59 cp/ml previamente al parto.

5.8.2. Duración de la profilaxis

La duración programada del tratamiento en el RN fue de 4 semanas en el 48,5 % (100/207) de los casos, frente a un 50,2 % (104/207) en los que se trató de una pauta de profilaxis prolongada de 6 semanas.

La duración de la profilaxis también ha estado sujeta a variaciones temporales. Durante el primer periodo, la pauta de elección inicial de 6 semanas se realizó en el 97,6 % de los casos (81/83), mientras que en el segundo periodo fue del 37,3 % (22/59) y en el tercero del 1,5 %, un solo caso (Figura 5.8.2). Esta reducción durante los tres periodos fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$)

El caso perteneciente al tercer periodo que recibió una pauta prolongada, no fue por prescripción médica, sino por error en su administración por parte de los padres.

Tres recién nacidos fallecieron durante el periodo de tratamiento, pero se trató en los tres casos de grandes prematuros, de 24, 28 y 29 semanas de edad gestacional respectivamente, cuyas madres no habían tenido seguimiento ni tratamiento durante la gestación y que habían llegado con CV detectable al final de ésta. Se comenzó tratamiento triple en los dos primeros, a pesar de que las dosis en grandes pretérminos no han sido establecidas, y monoterapia en el tercero (2001), falleciendo al tercer día el primero y al segundo día los otros dos.

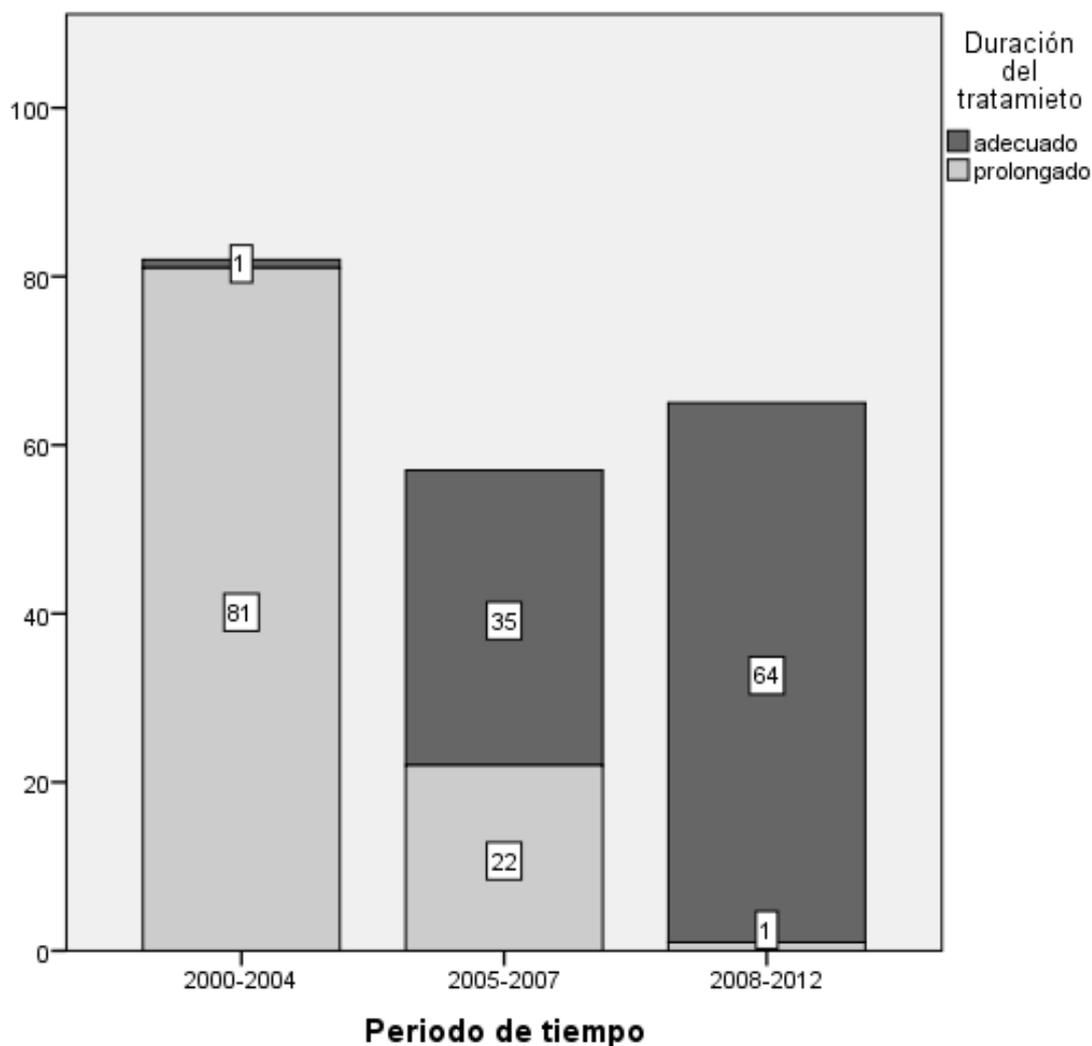


Figura 5.8.2. Variaciones temporales en el tipo de terapia aplicada los RN-VIH: Duración adecuada (4 semanas) frente a duración prolongada (6 semanas).

5.8.3. Cumplimiento del tratamiento

En un 85,6 % (178/208) de los casos se registró un correcto cumplimiento del tratamiento en la historia clínica. Respecto a los 30 casos restantes, 22 fueron casos de abandono y, por lo tanto, fallo en la monitorización de la profilaxis (10,6 %; 22/208). En otros 7 casos, hubo un mal cumplimiento documentado (3,4 %; 7/208). En 6 de estos hubo un registro de abandono del tratamiento de forma voluntaria por las familias y, en un único caso, el fallo en el cumplimiento se debió a un mal entendimiento de las indicaciones por parte de los padres.

En el análisis del cumplimiento, durante los tres períodos se observó que, en el primero, 2000-2004, fue del 85,5 % (71/ 83), en el segundo, 2005-2007, del 79,7 % (47/59) y en el tercero, 2008-2012, del 90,0 % (60/66). Aunque se observó una mejoría, no fue estadísticamente significativa ($p= 0,29$)

Se buscaron los factores que podrían estar implicados en la falta de cumplimiento de la profilaxis neonatal (tablas 5.8.1. y 5.8.2.).

Tabla 5.8.1. Análisis de los fallos en el cumplimiento de la profilaxis neonatal respecto a los diferentes factores de riesgo estudiados

Factor	Cumplimiento de profilaxis % (N)	
	No cumplimiento	Cumplimiento
Nacionalidad		
- No española	22,8% (13/57)	77,2% (44/57)
- Española	11,9% (18/151)	88,1% (133/151)
Etnia		
- Caucásica	12,3% (19/155)	87,7% (136/155)
- Subsahariana	26,5% (9/34)	73,5% (25/34)
- Latinoamericana	12,5% (2/16)	87,5% (14/16)
- Magrebí	33,3% (1/3)	66,6% (2/3)
Antecedentes de DA		
- Consumo de DA	16,2% (6/37)	83,8% (31/37)
- No consumo de DA	14,6% (25/171)	85,4% (146/171)
CV al final de la gestación		
- CV detectable	29,4% (10/34)	70,6% (24/34)
- CV indetectable	9,1% (13/143)	90,9% (130/143)
TAR materna		
- Incorrecta	17,8% (13/73)	82,2% (60/73)
- Correcta	10,5% (13/124)	89,5% (111/124)

Tabla 5.8.1. DA: Drogas de abuso. CV: Carga viral.

Tabla 5.8.2. Regresión logística bivariante de la relación entre el no cumplimiento de la profilaxis neonatal (variable dependiente) frente a los otros factores de riesgo asociados (variables explicativas).

Factor	OR	IC 95% para OR	p
Nacionalidad materna no española	2,18	0,99-4,81	<0,05*
Etnia			
Subsahariana	2,57	1,04-6,34	<0,05*
Latinoamericana	1,02	0,21-4,85	0,97
Magrebí	1,17	0,30-41,39	0,27
Antecedentes de ADVP positivo	1,13	0,42-2,98	0,8
CV detectable al final de la gestación	4,16	1,64-10,58	<0,05*
TAR materna incorrecta	1,85	0,80-4,24	0,14

Tabla 5.8.2. CV: Carga viral. TAR: Terapia antirretroviral.

Los factores que se asociaron de forma estadísticamente significativa al mal cumplimiento de la profilaxis en el RN-VIHXP fueron la nacionalidad materna no española, sobretodo en el grupo de madres de origen subsahariano, y el haber presentado una CV detectable al final de la gestación.

Otros factores, como el antecedente de consumo de DA o el haber recibido una TAR incorrecta, también se perfilaron como factores de riesgo, pero sin significación estadística.

5.8.4. Lactancia materna.

Solo se encontró un caso registrado en la historia clínica en el que se produjo alimentación mediante lactancia materna. Se trató de un recién nacido, hijo de madre de origen subsahariano, sin control gestacional, con cese de toma de la profilaxis neonatal y lactancia materna. Pese a ello, no se produjo TV del VIH.

5.9. OTRAS PRUEBAS REALIZADAS

5.9.1. Estudios microbiológicos

De forma protocolizada, se realizó el estudio de coinfecciones por CMV, SGB, TORCH y VHC.

De los 144 casos en los que se realizó despistaje de coinfección por CMV (PCR viral en orina), hubo un caso (0,7 %) que resultó positivo.

No se obtuvo ningún resultado positivo con la prueba del látex a SGB en orina, teniendo registro en 182/208 casos.

El cribado de VHC y TORCH mediante serología presentó un 20 % (42/176) de resultados positivos para el VHC y un 1,72 % (3/174) para alguna de las infecciones TORCH, correspondiendo todos los casos a positividad para sífilis mediante test treponémicos (FTA o TPHA).

En los casos de estudio serológico positivo para VHC en el RN, un 73,8 % (31/42) presentaron un registro perinatal de hepatitis C en la madre. En los casos en los que existía el antecedente de infección por VHC en la madre, se realizó como estudio inicial también la PCR-VHC.

De los 42 RN-VIHEXP con estudio positivo a VHC, en el 69,04 % (29/42) hubo registro en la historia de negativización del mismo durante el seguimiento. Un caso correspondió a un fallecimiento y otro caso, no presentó infección por el VIH pero desarrolló una hepatitis C crónica.

La evolución de los casos de screening positivo de hepatitis C muestra una tendencia temporal decreciente y estadísticamente significativa ($p < 0,05$), a su vez paralela al descenso de casos de madres con serología positiva para la hepatitis C (Figura 5.9.1.).

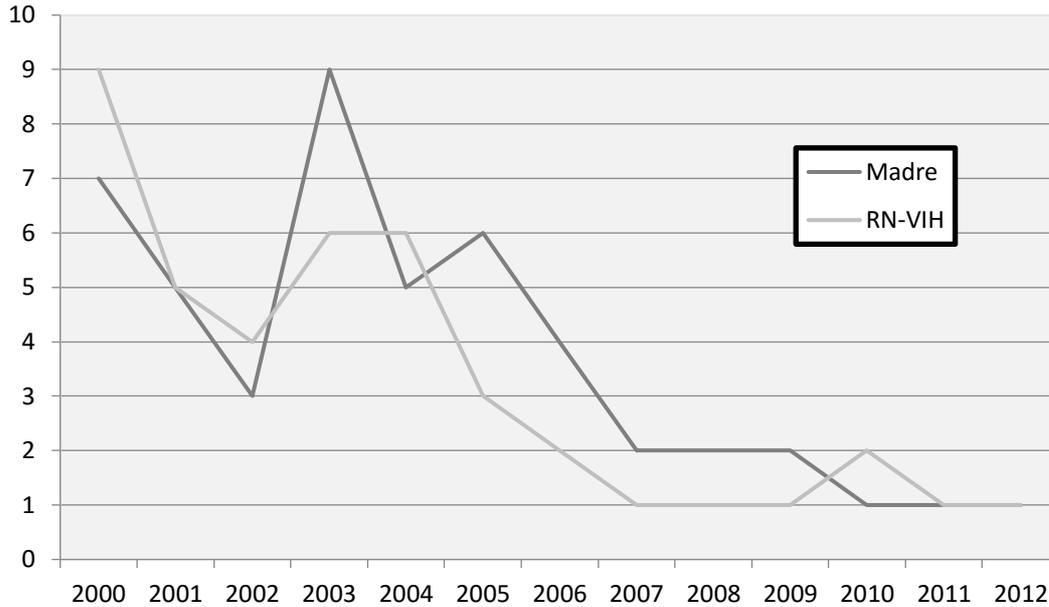


Figura 5.9.1. Evolución temporal de los casos de madres y RN-VIHEXP con positividad en el estudio de infección por VHC.

5.9.2. Presencia de drogas de abuso en orina y síndrome de abstinencia

El 16,8 % (35/208) de los RN-VIHEXP presentaron positividad en las DAO. En un 73,1 % (152/208), éstas fueron negativas y en el 10,1 % (21/208) de los casos no se realizó esta prueba.

El 9,6 % del total (20/208) presentó un síndrome de abstinencia durante los primeros días de su ingreso.

En un 80 % (28/35) de los casos de RN-VIHEXP con DAO positivas, existía el antecedente de AD por la madre en la historia perinatal. Este porcentaje fue del 100 % en los casos de síndrome de abstinencia (20/20).

Cuando se analizan los antecedentes maternos más asociados a un resultado positivo en las DAO, se identificaron la nacionalidad española (etnia caucásica) y la ausencia de TAR durante la gestación (denotando una falta de seguimiento obstétrico), ambas de forma estadísticamente significativa. Los resultados se

resumen en las tablas 5.9.1. y 5.9.2. Se analizó la relación entre la presencia de DAO positivas con el abandono en el seguimiento posterior y, aunque sí fue más frecuente (22,8 % frente a 16,9 % de no abandono), no presentó significación estadística ($p=0,34$).

Tabla 5.9.1. Tabla analizando la realización entre la presencia de DAO positivas y los diferentes factores de riesgo analizados

Factor	Resultado DAO	
	Positivo	Negativo
Nacionalidad		
No española	3,6% (2/55)	96,4% (53/55)
Española	25,0% (33/132)	75,0% (99/132)
Etnia materna		
Caucásica	24,3% (33/136)	75,7% (103/136)
Subsahariana	0/33	100% (33/33)
Latinoamericana	0/15	100% (15/15)
Magrebí	66,7% (2/3)	33,3% (1/3)
TAR materna		
Incorrecta	30,8% (20/65)	69,2% (45/65)
Correcta	12,5% (14/112)	87,5% (98/112)
CV (sem. 36)		
Detectable	15,6% (5/32)	84,4% (27/32)
Indetectable	14,1% (18/128)	85,9% (110/128)
Seguimiento 18 meses		
No realizado	22,8% (13/57)	77,2% (44/57)
Realizado	16,9% (22/130)	83,1% (108/130)

Tabla 5.9.1. DAO: Drogas de abuso en orina. CV: Carga viral.

Tabla 5.9.2. Regresión logística bivariante de la relación entre el presentar un resultado en las DAO positivo (variable dependiente) frente a los otros factores de riesgo asociados (variables explicativas).

Factor	OR	IC 95% para OR	p
Nacionalidad materna no española	0,11	0,02-0,49	<0,05*
Etnia caucásica	7,85	1,81-34,04	<0,05*
TAR materna incorrecta	3,11	1,44-6,71	<0,05*
CV detectable al final de la gestación	1,13	0,38-3,32	0,82
Ausencia de seguimiento a los 18 meses	1,45	0,67-3,13	0,34

Tabla 5.9.2. DAO: Drogas de abuso en orina. CV: Carga viral. TAR: Terapia antirretroviral.

Tanto en los resultados positivos de las DAO como en la presencia de síndrome de abstinencia, se mostró una clara tendencia temporal decreciente, siendo ésta estadísticamente significativa. De todos los RN-VIHEXP con DAO positivas, el 60 % (21/35) correspondieron al primer periodo, el 31,4 % (11/35) al segundo y el 8,6 % (3/35) al último ($p < 0,01$).

También se apreció un descenso temporal significativo del síndrome de abstinencia, ya que el 75 % (15/20) de los RN-VIHEXP que lo presentaron correspondieron al primer periodo, el 20 % (4/20) al segundo y el 5 % (1/20) al tercero ($p < 0,01$).

5.10. EFECTOS ADVERSOS

5.10.1. Efectos adversos de la exposición a antirretrovirales durante la gestación

5.10.1.1. Hiperlactacidemia

El láctico al nacimiento fue determinado en 76/208 casos, con un valor medio de 3,52 mmol/L. De ellos, el 82,9 % (63/76) presentaron valores superiores a 2,2 mmol/L.

La exposición a ARs, sobre todo a análogos de nucleósidos, y la propia exposición al VIH, se han descrito como factores asociados al desarrollo de hiperlactacidemia. En nuestra serie, sin ser estadísticamente significativo, se encuentra una mayor proporción de valores elevados de lactato en los casos en los que la exposición a AR había sido mayor: pautas de TAR correctas y exposición a AZT intraparto. El empleo de pautas con IPs durante la gestación también se asoció a una mayor proporción de hiperlactacidemia, aunque típicamente no se encuentra la toxicidad mitocondrial como efecto adverso de este tipo de fármacos. Una CV detectable también presentó un porcentaje más alto de casos de hiperlactacidemia, pero de nuevo, sin significación estadística. Tabla 5.10.1 y 5.10.2.

Tabla 5.10.1. Tabla de análisis de la relación de la hiperlactacidemia ($\geq 2,2$ mmol/L) y los diferentes factores de riesgo

Factor	Hiperlactacidemia ($\geq 2,2$ mmol/L)	
	Sí	No
CV (sem. 36)		
Detectable	87,5 % (14/16)	12,5 % (2/16)
Indetectable	82,1 % (46/56)	17,9 % (10/56)
TAR materna		
Correcta	83,9 % (51/61)	16,4 % (10/61)
Incorrecta	77,8 % (7/9)	22,2 % (2/9)
Uso de IPs		
Sí	85,7 % (42/49)	14,3 % (7/49)
No	76,9 % (10/13)	23,1 % (3/13)
Profilaxis intraparto		
Correcta	83,1 % (54/65)	16,9 % (11/65)
Incorrecta	81,8 % (9/11)	18,2 % (2/11)

Tabla 5.10.1. CV: Carga viral. TAR: Terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la proteasa.

Tabla 5.10.2. Regresión logística bivariante de la relación entre presentar hiperlactacidemia (variable dependiente) frente a los otros factores de riesgo asociados (variables explicativas).

Factor	OR	IC 95% para OR	p
CV (sem. 36) detectable	1,52	0,29-7,78	0,61
TAR materna correcta	1,45	0,26-8,08	0,66
Uso de IPs	1,80	0,39-8,21	0,44
Profilaxis intraparto correcta	1,09	0,20-5,75	0,91

Tabla 5.10.2. CV: Carga viral. TAR: Terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la proteasa.

5.10.1.2. Hipertransaminasemia

El aumento de las transaminasas, por encima de los valores normales establecidos por el laboratorio del Centro, se describió en el 21,42 % de los casos (27/126) en los que existió un registro de este parámetro.

Al ser un dato analítico de toxicidad mitocondrial, se analizó de forma análoga a la hiperlactacidemia (tablas 5.10.3 y 5.10.4). No hubo asociación entre los factores de riesgo analizados y la presencia de hipertransaminasemia. Los casos que presentaron hipertransaminasemia, se encontró de forma más frecuente el antecedente de que la madre hubiera recibido una TAR correcta (OR 3, IC95% 1,09-8,22. P<0,05).

Tabla 5.10.3. Tabla analizando la realización entre la presencia de hipertransaminasemia y los diferentes factores de riesgo analizados.

Factor	Hipertransaminasemia	
	Sí	No
CV (sem. 36)		
Detectable	21,4 % (6/28)	78,6 % (22/28)
Indetectable	24,4 % (20/82)	75,6 % (62/82)
TAR materna		
Correcta	27,7 % (18/65)	72,3 % (47/65)
Incorrecta	11,3 % (6/53)	88,7 % (47/53)
Uso de IPs		
Sí	26,5 % (13/49)	73,5 % (36/49)
No	18,1 % (12/64)	81,2 % (52/64)
Profilaxis intraparto		
Correcta	24,8 % (25/101)	75,2 % (76/101)
Incorrecta	8,0 % (2/25)	92,0 % (23/25)

Tabla 5.10.3. CV: Carga viral. TAR: Terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la proteasa.

Tabla 5.10.4. Regresión logística bivalente de la relación entre presentar hipertransaminasemia (variable dependiente) frente a los otros factores de riesgo asociados (variables explicativas).

Factor	OR	IC 95% para OR	p
CV (sem. 36) detectable	0,84	0,30-2,37	0,75
TAR materna correcta	3,00	1,09-8,22	<0,05*
Uso de IPs	1,56	0,64-3,81	0,32
Profilaxis intraparto correcta	3,78	0,83-17,19	0,06

Tabla 5.10.4. CV: Carga viral. TAR: Terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la proteasa.

5.10.1.3. Alteraciones cardíacas

Del total de la serie, 150 niños tuvieron un estudio ecocardiográfico previo al alta hospitalaria, de los cuales un 28 % (42/150) presentaron algún tipo de alteración, la gran mayoría de tipo estructural.

De aquellos con alteraciones cardíacas, el 47,61 % (20/42) presentaron ductus arterioso persistente (DAP) aislado, mientras que el 52,38 % (22/42) presentaron alguna otra alteración, lo que supuso el 10,57 % (22/208) del total de la serie de RN-VIH.

Las alteraciones diferentes a DAP halladas fueron:

- Alteraciones del tabique interauricular: 54,54 % (12/22). De estos 12, nueve presentaban *ostium secundum*.
- Alteraciones del tabique interventricular: 27,27 % (6/22)
- Otros: 18,18 % (4/22). Un caso de miocardiopatía hipertrófica con antecedente de madre con diabetes mellitus, un caso de estenosis de la arteria pulmonar, un caso de degeneración valvular mixoide y otro caso de

alteraciones en la contractilidad sin alteración estructural. Este último caso presentó una mejoría en la fracción de eyección a las 3 semanas de vida, siendo ésta de un 70 %; posteriormente hubo un abandono en el seguimiento en nuestro Centro.

Se encontró DAP asociado a otras anomalías en 5/22 casos.

En el grupo con alteraciones diferentes al DAP, un 68,18 % (15/22) había estado expuesto a TAR correcta (3-4 AR) durante la gestación y 27,27 % (6/22) no había estado expuesto a ningún fármaco. Hubo un único caso de exposición a monoterapia con AZT. En el 40,9 % (9/22) de los casos se registró el comienzo del tratamiento antes de la semana 12-14. No se detectó empleo de efavirenz o de TMP-SMX en las historias perinatales.

De forma análoga a lo analizado para hiperlactacidemia e hipertransaminasemia, se evaluó la asociación de algún tipo de alteración ecocardiográfica con la exposición a AR durante la gestación. Ningún parámetro demostró asociación de forma estadísticamente significativa (tablas 5.10.5 y 5.10.6).

Tabla 5.10.5. Tabla analizando la realización entre la presencia de alteraciones ecocardiográficas y los diferentes factores de riesgo analizados.

Factor	Alteraciones ecocardiográficas	
	Sí	No
CV (sem. 36)		
Detectable	38,7 % (12/31)	61,3 % (19/31)
Indetectable	25,0 % (26/104)	75,0 % (78/104)
TAR materna		
Correcta	24,5 % (26/106)	75,5 % (80/106)
Incorrecta	41,4 % (14/34)	58,8 % (20/34)
Uso de IPs		
Sí	25,0 % (20/80)	75,0 % (60/80)
No	34,01 % (34/47)	66,0 % (31/47)
Profilaxis intraparto		
Correcta	26,2 % (33/126)	73,8 % (93/126)
Incorrecta	37,5 % (9/24)	62,5 % (15/24)

Tabla 5.10.5. CV: Carga viral. TAR: Terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la proteasa.

Tabla 5.10.6. Regresión logística bivariante de la relación entre presentar alteraciones ecocardiográficas (variable dependiente) frente a los otros factores de riesgo asociados (variables explicativas).

Factor	OR	IC 95% para OR	p
CV (sem. 36) detectable	1,89	0,81-4,42	0,13
TAR materna correcta	0,46	0,20-1,04	0,06
Uso de IPs	0,64	0,29-1,41	0,27
Profilaxis intraparto correcta	0,59	0,23-1,47	0,25

Tabla 5.10.6. CV: Carga viral. TAR: Terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la proteasa.

5.10.2. Efectos adversos hematológicos durante la exposición a antirretrovirales en el periodo neonatal

De los 172 casos en los que se realizó un hemograma en el seguimiento neonatal de los RN-VIH, el 42,4 % (74/172) presentaron algún tipo de alteración. La distribución de los efectos adversos detectados en los hemogramas se resume en la figura 5.10.1.

El 20,93 % (36/172) de los pacientes presentó anemia como único efecto adverso. El 12,79 % (22/172) presentó únicamente neutropenia, mientras que un 5,81 % (10/172) presentó combinación de ambos. El 2,32 % de los casos registraron hiperlactacidemia, aunque no hay un registro homogéneo de este parámetro. Hubo un único caso (0,58 %) con registro de trombocitopenia, que a su vez asoció neutropenia.

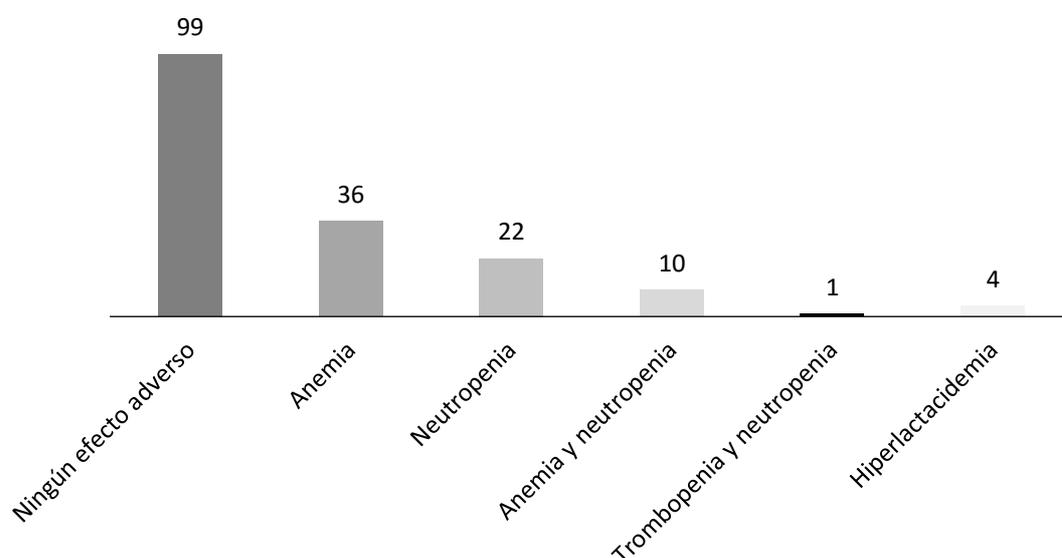


Figura 5.10.1. Casos en números absolutos de RN-VIHEXP que han presentado efectos adversos analíticos durante el periodo neonatal.

El 21,7 % (10/46) de los casos de anemia correspondieron a RN-VIHEXP que habían presentado ya anemia al nacimiento.

Cuando se relacionó la presencia de anemia o neutropenia con la profilaxis recibida por el RN-VIH, el haber recibido triple terapia se relacionó de forma estadísticamente significativa con la presencia de anemia (OR 2,56, IC95% 1,24-5,24; $p < 0,05$), pero no así con la presencia de neutropenia (OR 0,72; IC95% 0,27-1,86; $p = 0,49$). Figuras 5.10.2. y 5.10.3.

La triple terapia tampoco se asoció a la presencia de plaquetopenia o de hiperlactacidemia ($p = 0,86$ y $p = 0,90$).

Al excluir de este análisis los RN-VIH EXP que había presentado anemia al nacimiento, se mantuvo una relación estadísticamente significativa entre el haber recibido profilaxis con tres fármacos y el presentar anemia (OR 2,46; IC95% 1,12-5,42; $p < 0,05$).

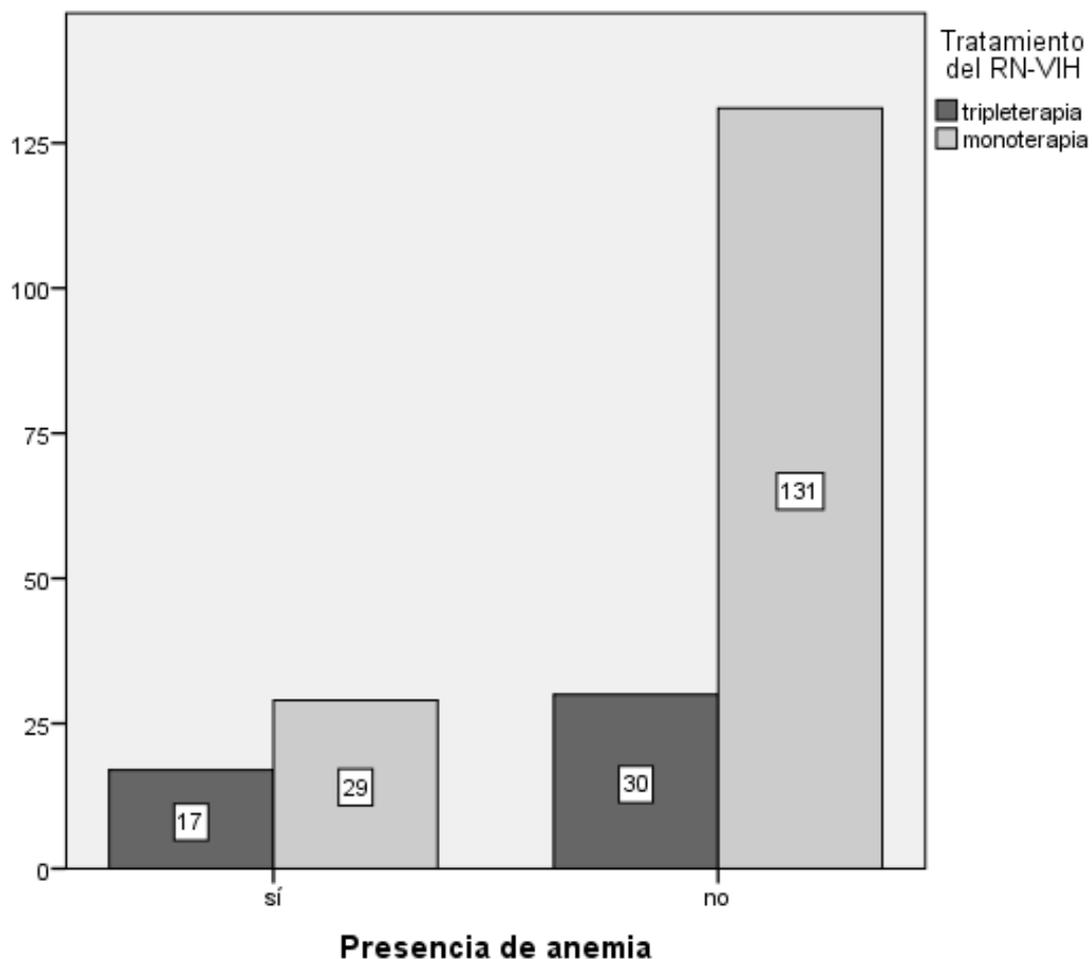


Figura 5.10.2. Presencia de anemia en el seguimiento neonatal frente al tipo de profilaxis recibida por el RN-VIH.

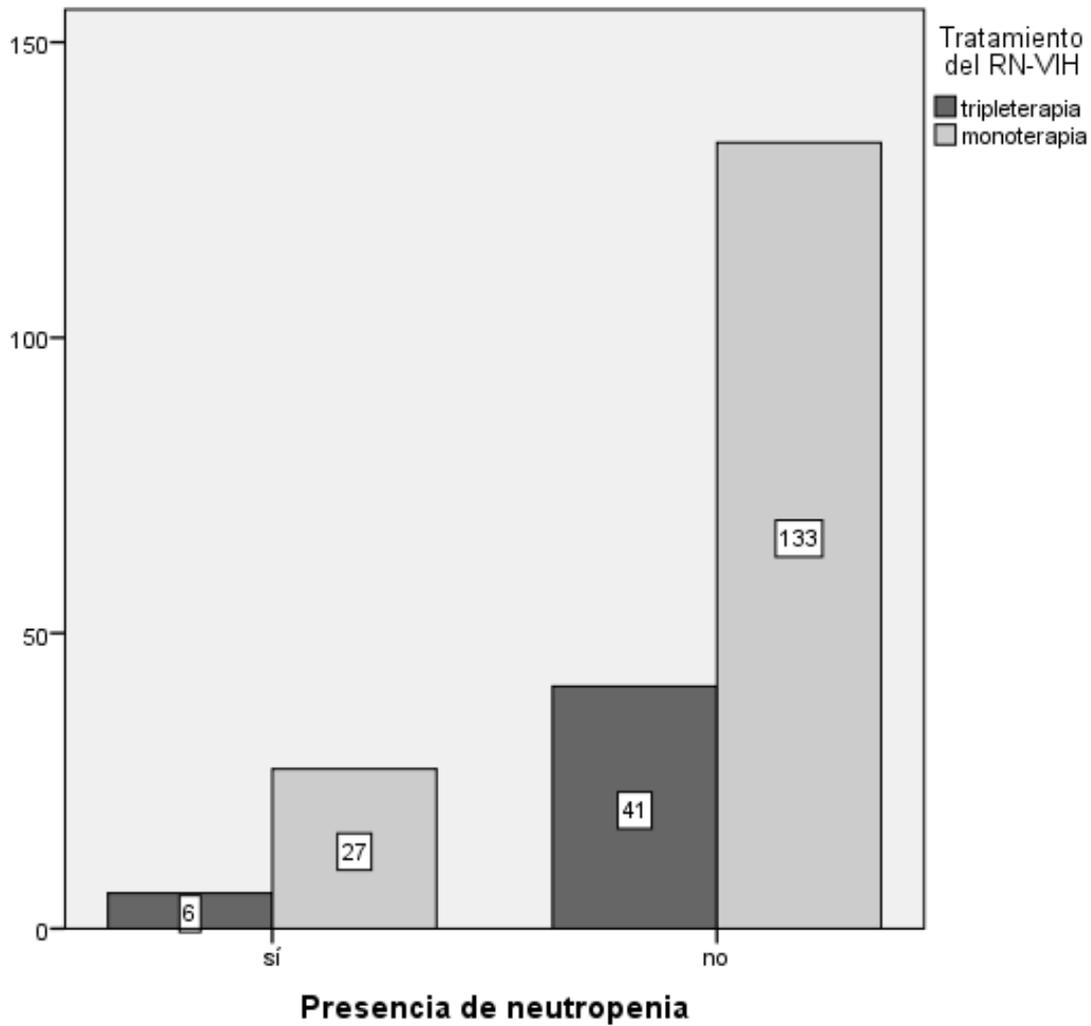


Figura 5.10.3. Presencia de neutropenia en el seguimiento neonatal frente al tipo de profilaxis recibida por el RN-VIH.

Al analizar la gravedad de la anemia, un 69,6 % (32/46) presentó anemia leve (grado 1), un 21,7 % (10/46) moderada (grado 2) y un 8,7 % (4/46) severa (grado ≥ 3).

El 34,4 % (11/34) de los casos de anemia leve habían recibido profilaxis con tres fármacos, el 33,3 % (3/10) de los casos de moderada y hasta un 75,0 % (3/4) de los casos de anemia grave (figura 5.10.3.).

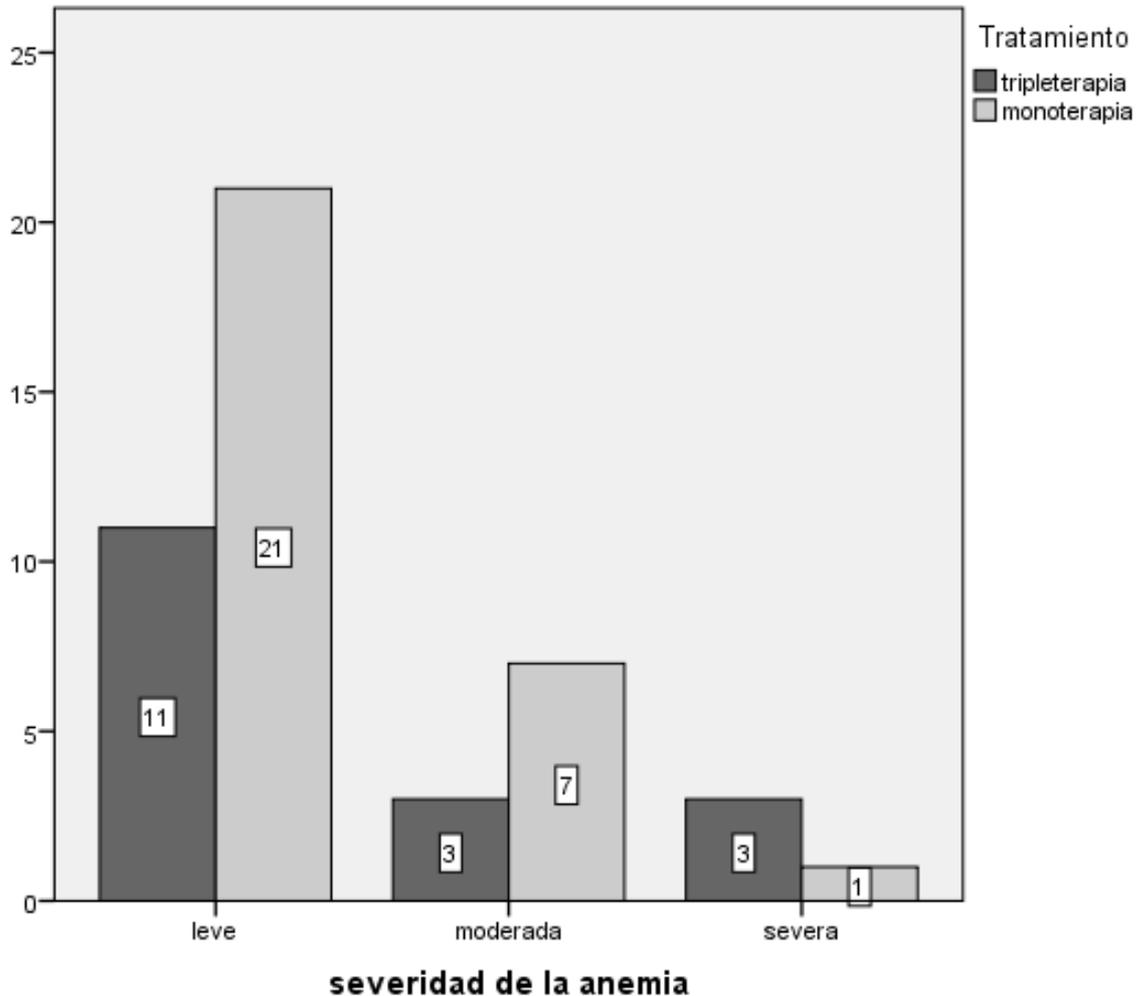


Figura 5.10.4. Relación entre la gravedad de la anemia y el tipo de profilaxis recibida en el periodo neonatal.

De todos los RN-VIHEXP que recibieron triple terapia, 12,8 % (6/47) presentaron una anemia categorizada como moderada o grave, lo cual contrasta con el 5,0 % (8/160) de los casos que recibieron monoterapia (OR 2,7; IC95% 0,91-8,46 (p=0,06)).

Se valoró la influencia que otros factores como la prematuridad, los factores virológicos y terapéuticos maternos podían tener sobre la presencia de anemia o

neutropenia, los resultados se resumen en la tabla 5.10.7. No se hallaron diferencias significativas de ninguno de ellos en cuanto a la presencia de anemia o neutropenia, aunque la prematuridad se mantiene como un factor de influencia en la presencia de toxicidad hematológica.

Tabla 5.10.7. Análisis de la relación entre la presencia de anemia o neutropenia frente a los diferentes factores de riesgo analizados. Se ha añadido el valor del análisis bivariante entre la variable anemia o neutropenia (variable dependiente) y los diferentes factores asociados (variables explicativas).

Factor	Presencia de anemia			Presencia de neutropenia		
	% (n)	OR (IC 95%)	p	% (n)	OR (IC 95%)	p
Prematuridad						
Sí	30,4 % (14/45)	1,80	0,11	17,7 % (8/45)	1,16	0,72
No	20,0 % (32/160)	(0,86-3,78)		15,6 % (32/160)	(0,48-2,80)	
CV (sem. 36)						
Detectable	26,5 % (9/34)	1,47	0,37	8,8 % (3/34)	0,43	0,18
Indetectable	19,6 % (28/143)	(0,62-3,51)		18,8 % (26/143)	(0,12-1,53)	
TAR materna						
Incorrecta	27,4 % (20/73)	1,49	0,24	15,1 % (11/73)	0,87	0,73
Correcta	20,2 % (25/124)	(0,76-2,93)		16,9 % (21/124)	(0,39-1,92)	
Uso de IPs						
Sí	22,6 % (21/93)	0,99	0,98	16,1 % (15/93)	0,86	0,71
No	22,7 % (20/88)	(0,49-1,99)		18,2 % (16/88)	(0,39-1,87)	
Profilaxis en el RN-VIH						
Triple terapia	36,2 % (17/47)	2,56	<0,01*	12,8 % (6/47)	0,72	0,49
Monoterapia	18,1 % (29/160)	(1,24-5,24)		16,9 % (27/160)	(0,27-1,86)	

Tabla 5.10.7. CV: Carga Viral. TAR: Terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la Proteasa. RN-VIH: Recién nacido hijo de madre con infección por el VIH. OR: *Odds Ratio*.

5.11. CASOS DE TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH

En 2014, momento de fin de seguimiento de los últimos casos incluidos en nuestro estudio, había en seguimiento en nuestra Unidad 25 niños con infección por el VIH. De los 208 casos evaluados, se registraron 5 casos de TV, lo que supone una tasa del 2,4 % (IC del 95%: 0,5- 4,8) en todo el periodo de estudio. El resto de niños actualmente en seguimiento en la unidad nacieron previamente al periodo de estudio, en otros centros, en otras instituciones de la provincia o han venido a ésta con posterioridad.

Los cinco casos corresponden a los años 2000, 2002, 2003, 2009 y 2011, respectivamente.

Respecto al origen de las madres de estos cinco casos, tres eran caucásicas, una subsahariana y una magrebí.

La mediana de la edad de estas madres fue de 33,0 años (DE 4,24).

El número medio de gestaciones era de 2,2 (DE 0,89), y no hubo registro de que tuvieran otros hijos con infección por TV del VIH.

En dos de los casos se registró antecedente materno de ADVP (casos 1 y 2 de la tabla 5.11.1). En ambos casos no hubo un buen control gestacional, asociado a problemas de índole social. Estos niños, posteriormente, no se mantuvieron bajo la tutela de sus padres biológicos, sino que pasaron a régimen de adopción.

En tres de los casos, la infección por el VIH ya era conocida de forma previa a la gestación, mientras que en dos de ellos el diagnóstico se realizó durante la misma (casos 2 y 4 de la tabla 5.11.1).

En 4 de los 5 casos se tuvo un registro de la serología a VHB y a VHC en la madre, no existiendo coinfección en ninguno de ellos.

En la tabla 5.11.1 se resume el manejo terapéutico de las gestantes en cuanto a la profilaxis de la TV del VIH. En los casos 1 y 2, como ya se ha planteado, hubo una ausencia de seguimiento gestacional, lo que impidió la correcta implantación de las medidas de profilaxis en la madre. En el caso 4, se detectó que, pese al seguimiento y a la correcta implantación de la TAR, el cumplimiento de la misma por parte de la madre no fue correcto, asociado a un rechazo de la infección. En dos de los casos (casos 4 y 5 de la tabla 5.11.1), la pauta TAR empleada en la madre incluyó un IP, mostrando la evolución a la elección del uso de los IPs en las pautas de profilaxis durante el embarazo.

Tabla 5.11.1. Tabla resumen de los datos gestacionales y terapéuticos de las gestantes.

Caso	Momento del diagnóstico	Control gestacional	TAR materno	Pauta	Empleo de IPs	Comienzo de la TAR	CV al final de la gestación (cp/ml)
1	Pregestacional	No	No				No registro
2	Gestacional	No	No				No registro
3	Pregestacional	Sí	Sí	AZT-ddl-NVP	No	14 sem	Indetectable
4	Gestacional	Sí	Sí*	AZT-FTC-TDF-LPV	Sí	14 sem	61.582
5	Pregestacional	Sí	Sí	FTC-TDF-LPV/r	Sí	14 sem	1.370

Tabla 11.1.TAR: terapia antirretroviral. IPs: Inhibidores de la proteasa. CV: Carga viral. AZT: Zidovudina. ddl: Didanosina. NVP: Nevirapina. FTC: Emtricitabina. TDF: Tenofovir. LPV: Lopinavir. LPV/r: Lopinavir-Ritonavir. *Mal cumplimiento registrado.

Los casos 1 y 2 no presentaron registro de CV durante la gestación, concordante con la ausencia de que hubiera un control gestacional adecuado. En el caso 3, la CV fue indetectable y en los otros dos restantes, detectable, en ambos casos por encima de 1000 cp/ml (tabla 5.11.1).

Respecto a los datos obstétricos, resumidos en la tabla 5.11.2., en dos de los casos (casos 3 y 4), la bolsa amniótica se había roto con más de 4 horas de anterioridad al parto.

La profilaxis con AZT intraparto había sido incorrecta en los casos 1 y 2, los que no habían tenido control gestacional, realizándose en uno de ellos el parto por vía vaginal en vez de cesárea (caso 2 de la tabla 5.11.2.). En el caso 3, al haber presentado un buen control gestacional, un buen cumplimiento del tratamiento y un CV preparto indetectable, la finalización en parto vaginal fue acorde con las guías, no se trató de un parto instrumentalizado, factor que pudiera haber provocado la transmisión.

Tabla 5.11.2. Características obstétricas de los casos de TV de nuestra serie.

Caso	HBR	Profilaxis con AZT intraparto	Tipo de parto	Parto vaginal
1	Intraparto	Incorrecta	Cesárea	NA
2	Nr	Incorrecta	Vaginal	Incorrecto
3	7	Correcta	Vaginal	Incorrecto
4	7	Correcta	Cesárea	NA
5	Intraparto	Correcta	Cesárea	NA

Tabla 5.11.2. HBR: Horas de bolsa rota. AZT: Zidovudina. Nr: No registrado. NA: No aplica

Salvo un caso (caso 4), que fue prematuro de 34 sem de EG, el resto fueron RNAT. La mediana de EG fue de 37,6 (DE 2,48; min. 34 sem, máx. 40 sem.). Ver tabla 5.11.3.

En cuanto a las características antropométricas de estos RN-VIH, la mediana de peso fue 2940 gr (DE 417), la mediana de la longitud 47 cm (DE 1,73 cm) y la del

PC 33 cm (DE 1,00 cm). Ninguno de los 5 casos cumplió características para categorizarse como PEG, tabla 5.11.3.

Todos los casos, salvo el 3, deberían ser categorizados como de alto riesgo. No obstante, este sistema de clasificación no se empleaba en el primer periodo de tiempo del estudio.

Dos de los casos (1 y 3) recibieron profilaxis en monoterapia con AZT durante 6 semanas. En uno de ellos (caso 1) hubo fallos en el seguimiento, de manera que existen dudas de la adecuada administración de la misma. En los otros tres casos, se empleó profilaxis triple. En uno de ellos (caso 4), existían datos que orientaban a un mal cumplimiento del tratamiento por parte de la familia, mientras que en los otros dos casos (2 y 5), el comienzo de la profilaxis se prolongó más de 12 horas.

En el caso 1, el diagnóstico se realizó a los 3 meses de edad, debido a la positividad de la tercera PCR-RNA. En el caso 2, el diagnóstico se realizó a los 21 días de vida, dada la positividad de la segunda PCR-VIH. En el caso 3, el diagnóstico se realizó a los 4 meses de edad, siendo el tercer control de PCR que se realizaba al niño. En el caso 4, éste fue con la cuarta PCR-VIH, a los 5 meses de edad. Por último, en el caso 5, la tercera PCR fue positiva a los 55 días de vida. Tabla 5.11.3.

Los valores de CV y linfocitos CD4 al diagnóstico se resumen en la tabla 5.11.3.

Ninguno de los casos fue sintomático al diagnóstico.

En dos de los casos no fue posible el control de hemograma mientras se mantuvo la profilaxis de TV. Dos de los casos presentaron anemia leve (2 y 5) y uno neutropenia de 1200/mm³, categorizada también como leve (caso 3).

Tabla 5.11.3. Tabla resumen de las características clínicas de los RN-VIHXP y analíticas a su diagnóstico.

Caso	EG (sem)	Peso RN (gr)	PEG	Edad al diagnóstico	CV (cp/ml)	CD4 al diagnóstico Abs. (%)	Clínica
1	37	2650	No	3 meses	114.000	2.327 (48,8%)	Asintomático
2	40	3320	No	21 días	942	4.209 (61,8%)	Asintomático
3	40	3175	No	4 meses	500.000	1.200 (20%)	Asintomático
4	34	2280	No	5 meses	17.540	3.240 (34,3%)	Asintomático
5	38	2940	No	55 días	27.170	1.469 (34,4%)	Asintomático

Tabla 5.11.3. EG: Edad gestacional, RN: Recién nacido. PEG: Pequeño para la edad gestacional. CV: Carga Viral.



DISCUSIÓN



6.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

6.1.1. Número de casos incluidos

En la muestra estudiada, la media de casos entre los diferentes periodos se mantiene prácticamente constante. Los cambios temporales son fundamentalmente epidemiológicos. Primero, por un descenso de las madres con antecedentes de ADVP, a lo que se añade un aumento progresivo de la población migrante, sobre todo de las madres de origen subsahariano.

6.1.2. Características maternas: Edad

Respecto a la edad materna en el momento del parto (media 30,5 años, DS 6,2), no se encontraron diferencias respecto a otras series similares en nuestro país (78, 79).

6.1.3. Características maternas: Procedencia

Según los datos nacionales, el porcentaje de personas diagnosticadas de infección por el VIH y cuyo país de origen no fuera España, aumentó de forma progresiva en la primera mitad de la década del 2000, estabilizándose en la segunda mitad(6). Pese a esto, la migración apenas ha contribuido en la epidemiología global del VIH en nuestro país, más aún al ser Marruecos y Ecuador los principales países de origen de la población migrante en España, ambos considerados países con bajas tasas de incidencia de esta infección(90).

La tendencia creciente en la proporción de madres extranjeras, observada en nuestros datos es concordante con otras series tanto españolas como europeas, en las que también se ha observado un aumento en la contribución de madres procedentes de países del África subsahariana(78, 79).

Según los datos del INE, la población migrante en la provincial de Málaga aumentó desde 93.300 en 2002 hasta 253.967 enero de 2013, este aumento de 2,7 veces la población inicial, es incluso mayor en el colectivo de procedencia africana,

con un aumento de 3,5 veces las cifras originales (desde 11.199 hasta 39.740 personas) en el mismo periodo. En este último caso las mujeres se han mantenido representando entre el 40-44% del total.

6.1.4. Antecedentes obstétricos

En cuanto a los antecedentes obstétricos maternos, sí observamos una tasa superior de abortos e IVE (22,72 %) en comparación con otras series similares con tasas en torno al 15 %(89). Este dato contrasta con los datos generales publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en los que se reflejaba que otras comunidades como Madrid o Cataluña presentaban tasas superiores de IVE. A su vez, las tasas de IVE en este colectivo, son superiores a la población general, con tasas de entre el 11-12 por mil, según datos del Ministerio tasas de(91).

6.1.5. Adicción a drogas

En España, el aumento abrupto de la incidencia del VIH se produjo entre los años 80 y principios de los 90, cuando el uso de drogas inyectadas era el principal factor de riesgo asociado para adquirir la infección. En nuestro registro, en un 13 % (27/208) de los casos hubo antecedente de ADVP, lo cual es inferior a otras series nacionales similares, que reportaban valores de hasta un 34,4 %(88) o de un 27,1 %(89) en periodos de tiempo similares. Cohortes previas a nuestro periodo de estudio llegaron a registrar prevalencias de hasta un 77,1 % (1987-1999)(92). La justificación de estas diferencias con otras series puede deberse principalmente a las variaciones temporales, aunque también han de considerarse las diferencias geográficas en cuanto a zonas de mayor o menor consumo de DA o a la falta de registro claro a la hora de realizar la historia obstétrica en este estudio.

En nuestra serie, la reducción progresiva en los casos de madres con antecedente o consumo de DA a lo largo de los diferentes periodos de tiempo resultó estadísticamente significativo, lo cual es concordante con la tendencia marcada a nivel europeo(90), nacional(6) o en otras series similares a la nuestra(88).

6.2. COINFECCIONES: Hepatitis B y C.

6.2.1. Tasas de infección

A nivel global, al compartir vía de transmisión, las tasas de infección por VIH, VHB y VHC se solapan. Alrededor del 33 % de la población VIH tienen infección crónica por el VHC y el 10 % por el VHB (84). La infección por el VIH confiere peor pronóstico en la enfermedad hepática por los virus de la hepatitis(93,94) y viceversa, ya que las coinfecciones por VHB o VHC suponen un aumento de la toxicidad asociada a las pautas de TAR frente al VIH. Inicialmente, se postuló que la coinfección por VHB o por VHC suponía un factor de riesgo para la progresión de la infección por el VIH, con un mayor deterioro inmune. No obstante, esta teoría ha sido refutada en estudios posteriores(85,94).

Nuestra serie, comparada con la serie europea (European Collaboratory Study, ECS), presenta tasas más elevadas de coinfección por VHB y VHC, con valores de 8,2 % y 23,1%, frente al 5 % y 12 % respectivamente. Los resultados extraídos del ECS, incluían datos de gestantes de 7 países europeos (España, Italia, Reino Unido, Bélgica, Suecia, Alemania y Ucrania), desde 1999 hasta 2005. Aunque Ucrania comenzó a incluir pacientes a partir del año 2000, prácticamente el 50 % de los casos fueron aportados por ese país(84). A pesar de las diferencias en la tasa de coinfección, no hubo diferencias llamativas entre las características epidemiológicas de las gestantes de ambas series (tabla 6.2.6.), salvo para el antecedente de ADVP y ser portadora de HBsAg, para el cual, nuestra muestra presentó una proporción muy superior, 23,5 % frente a 3 %. Esta diferencia no se dio para los casos de VHC, en los que el antecedente de ADVP no mostró diferencias entre ambas series.

Otros estudios europeo en los que se incluía población general infectada por el VIH, no únicamente gestantes, presentaron tasas para la coinfección por el VHB de un 8,7 % (85) y de un 9 % para la coinfección VIH-VHC (86). Mohsen et al. analizaron una muestra de 1017 sujetos con infección por el VIH con amplia diversidad étnica, determinando en el análisis multivariante que la raza blanca y la procedencia de países del sur de Europa eran los factores de riesgo más asociados a la coinfección por el VHC, a los que se unía el haber recibido transfusiones y la

ADVP. En el mapa adjunto (figura 6.2.3.) se muestra esta distribución regional, con una mayor tasa de seroprevalencia en los países del sur de Europa (fuente: http://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2014/map_3-05.pdf). Todo ello justifica las diferencias entre la seroprevalencia, sobre todo de VHC, en nuestra serie respecto a las europeas.

Nuestra serie muestra datos perdidos en cuanto al registro de las coinfecciones maternas por el virus de la hepatitis, sobre todo en el caso del VHC. Ha de considerarse como un objetivo de mejora para el registro para su posterior seguimiento de los recién nacidos.

Tabla 6.2.6. Tabla resumen de la comparación entre dos series (europea del European Collaboratory Study⁽⁸⁴⁾ respecto a nuestros resultados), analizando coinfección VIH-virus de la hepatitis B y C respecto a diferentes factores de riesgo.

Características maternas	VIH -VHB		VIH - VHC		VIH-VHB-VHB	
	ECS n=30	MA n=17	ECS n=108	MA n=48	ECS n=21	MA n=6
Procedencia materna (%)						
- Europa meridional	20	76,5	46	91,6	67	100
- Europa del este	23		44	4,2	29	
- África	50	17,6	6		5	
- Otros	7	5,9	4	4,2		
Edad del parto (media años, min, max)	27,2 (20-40)	30,6 (19-45)	31,2 (15-43)	31,8 (21-45)	32,2 (25-40)	39,6 (37-45)
ADVP (%)	3	23,5	42	45	67	33,3

Tabla 6.2.6. EU: muestra europea (ECS). MA: Muestra en Málaga. ADVP: antecedente de adicción a drogas vía parenteral.

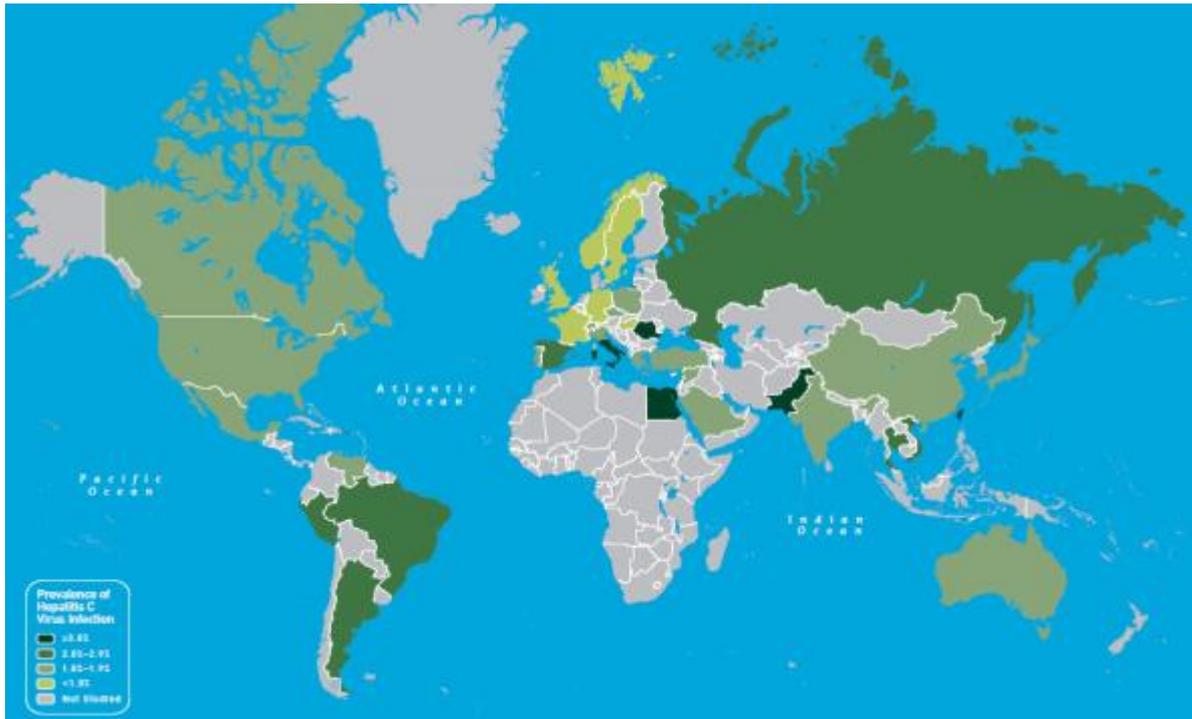


Figura 6.2.3. Mapa con la distribución regional según la tasa de seroprevalencia de hepatitis C. Fuente: http://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2014/map_3-05.pdf.

6.2.2. Tendencias temporales

En nuestra serie hay que destacar la tendencia temporal en la coinfección por VHC, concentrándose la mayoría de los casos en los primeros periodos del estudio. En los últimos años nos encontramos con un descenso significativo en el número casos de coinfección por el VHC, también documentado en otras cohortes nacionales(88). En nuestra muestra las diferencias en el número de casos con coinfección por VHB no han sido tan llamativas.

6.2.3. Factores de riesgo

Con los datos publicados, se sabe que hay dos factores importantes implicados en las tasas de infección por virus de la hepatitis en pacientes VIH positivos: la presencia de un consumo de drogas inyectadas y el peso de la migración, sobre todo procedente de áreas donde estas infecciones son endémicas. Khamduang et al. identifican además de los mencionados, como factores de riesgo independientes la

presencia de unos CD4 <100/uL y la edad superior a 35 años(93,95). Esto es debido a que, a mayor estado de inmunosupresión, menor es la capacidad de generar anticuerpos anti-HBs. La edad superior a 35 años influye en la pérdida gradual de los mismos. La edad es un factor que hemos observado en nuestra serie, sobretodo relacionado con la coinfección por VHC. Encontramos una mayor proporción de madres mayores de 30 años en el momento del parto y con coinfección por el VHC, en el primer periodo del estudio en comparación con los otros dos periodos. Este hecho tiene sobre todo una lectura sociológica, en cuanto a que se trata probablemente de mujeres que vivieron la época de finales de los 80, principios de los años 90, en los cuales en España se produjo un aumento de la incidencia del VIH asociado al consumo de drogas inyectadas.

En cuanto a la procedencia materna, para la coinfección VIH-VHB en nuestra serie, existía un predominio significativo de madres españolas respecto a extranjeras, 76,5 % frente 23,5 %. De las cuatro madres extranjeras, tres eran de procedencia africana (subsahariana). Otras series de nuestro país(86, 87) muestran resultados similares. En cambio, al estratificar según los países de procedencia a las madres extranjeras, otras series muestran la procedencia del Sudeste asiático como la más frecuente. Este origen no fue registrado en ningún caso en nuestra muestra. En la cohorte europea de Landes et al., fue el origen africano el que resultó más frecuentemente implicado en la coinfección VIH-VHB(84).

Respecto a la hepatitis C, en nuestra serie, la mayoría de las madres tenían, nacionalidad española (91,7 %), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Esta asociación entre VHC y procedencia se mantiene en otras cohortes españolas(97), siendo superior la prevalencia en las gestantes españolas respecto a las extranjeras. Dentro de éstas el grupo mayoritario suele ser el de Europa del Este.

El antecedente de ADVP se asoció en nuestra muestra de forma significativa con la infección por VHC, estando presente en el 45,8 % de estos ($p<0,05$). Este resultado es concordante con la serie europea con un 42 % de madres con este antecedente. En esta serie, el análisis de regresión logística multivariante mostraba que el antecedente de ADVP, junto con la edad materna y la procedencia de África Subsahariana eran los factores más comúnmente asociados a la coinfección VIH-

VHC(84). Por el contrario el antecedente de ADVP no se asoció en nuestra serie a coinfección por VHB, lo cual también es concordante con la serie europea(84), en la que de todos los casos de coinfección por el VHB solo el 3 % correspondía a madres con antecedente de ADVP.

6.2.4. Relación con cumplimiento terapéutico/CV indetectable antes de parto

En nuestra serie hubo una asociación significativa entre el haber recibido una TAR incorrecta durante la gestación y la presencia de coinfección por el VHC. Probablemente está asociado al mismo perfil de gestante con antecedente de ADVP y con escaso control gestacional. Esta relación no se encontró al analizar la presencia de una CV detectable al final de la gestación. En el ECS, analizaron la proporción de gestantes con CV preparto detectable, en los diferentes grupos, siendo aquellas con coinfección por el VHC aquellas con peores resultados, con CV detectables hasta en el 71 % de los casos comparado con un 51 % de las gestantes con infección únicamente por el VIH(74).

Cuando se analizó la serie de madres con coinfección por el VHB, no se halló relación con ninguno de los dos factores, ni con un mal cumplimiento terapéutico ni con una mayor proporción de CV detectable. En el ECS, la proporción de madres con coinfección por el VHB mostró también mejores resultados en cuanto a TAR y estado virológico preparto que aquellas con coinfección VIH-VHC(74). Estas diferencias entre ambos grupos se podrían explicar por factores no tenidos en cuenta dentro del análisis y que pudieran estar actuando como sesgo en los resultados, por ejemplo, el cumplimiento terapéutico.



6. 3. CONTROL GESTACIONAL

6.3.1. Diagnóstico de la infección

En nuestra muestra, presentaron un diagnóstico pregestacional el 92,3 % (192/208) de las gestantes, siendo la distribución por periodos, 96,4 % en el primer periodo (2000-2004), el 94,9 % en el segundo (2005-2007) y el 84,8 % en el tercero (2008-2012). Estos resultados se muestran superiores a series similares como la publicada en la comunidad de Madrid por Prieto et al(88), en la que se evalúan 803 gestantes desde 2000 a 2007, dividiendo en dos periodos similares a nuestra partición: 2000-2003 y 2004-2007. En este estudio se observó respectivamente a ambos periodos, un 87,1 % y un 84,3 % de diagnósticos pregestacionales. Estas diferencias pueden deberse a diferencias epidemiológicas entre ambas series, ya que la serie de Madrid muestra una mayor proporción de gestantes con antecedentes de ADVP (con diferencias significativas respecto a nuestra serie para el primer periodo) o de gestantes migrantes (mayor proporción, pero no estadísticamente significativo), lo cual podría repercutir en el momento en el que se realiza el diagnóstico.

Las características de ambas series se reflejan en la tabla 6.3.4.

Tabla 6.3.4. Diferencias epidemiológicas entre nuestra serie frente a la serie de la comunidad de Madrid(88).

Etnia materna % (n)					
Madrid 2000-2003	Málaga 2000-2004	p	Madrid 2004-2007	Málaga 2005-2007	p
Subsaharina: 11,4% (48/427)	4,8 % (4/83)	0,77	22,1 % (79/376)	18,6 % (11/59)	0,67
Latinoamérica: 5,2% (22/427)	1,2 % (1/83)	0,11	11,4 % (41/376)	10,2 % (6/59)	0,86
Magrebí: 0,9% (4/427)	-		21,1 % (8/376)	3,4 % (2/59)	0,54
Antecedente de ADVP % (n)					
Madrid 2000-2003	Málaga 2000-2004	p	Madrid 2004-2007	Málaga 2005-2007	p
43,6% (186/427)	26,6 % (22/83)	<0,05*	23,9 % (90/376)	16,9 % (10/59)	0,23

Tabla 6.3.4. ADVP: Adicción a drogas por vía parenteral.

6.3.2. Terapia antirretroviral realizada durante la gestación

La TAR ha sido el factor de mayor impacto en la prevención de la TV del VIH, siendo su principal objetivo el de prevenir la transmisión mediante la reducción de la CV hasta hacerla indetectable, ya que la CV preparto es el factor principal en el riesgo de TV de este virus.

En el año 1994, el estudio PACTG 076 demostró que la administración de AZT en monoterapia a gestantes infectadas por el VIH asintomáticas, durante el embarazo, parto y al recién nacido era capaz de reducir la TV cerca del 70 % (76). En el estudio PACTG 316 y en otros estudios prospectivos controlados, el empleo del TAR durante el embarazo consiguió tasas de TV muy bajas, llegando a ser inferiores al 0,1 % en pacientes con CV preparto menor de 50 copias (98). La eficacia y la

seguridad del TAR en la gestante infectada por el VIH han sido avaladas en múltiples estudios posteriores, por lo que la recomendación actual es el empleo de 3-4 ARs en estos casos. A su vez, este tipo de pautas implica un menor riesgo de desarrollo de resistencias si se compara con pautas de monoterapia o terapia doble(42). Es por ello que en la evaluación de nuestros resultados se haya determinado la pauta con 3-4 ARs como pauta estándar correcta, aun sabiendo que en el primer periodo de estudio (2000-2004) no estaba generalizado su uso, el segundo periodo se trató de un periodo de transición (2005-2007) y ya a partir del 2007 su empleo se generalizó.

El número de casos con empleo de 3-4 ARs durante la gestación aumentó en nuestra serie de forma estadísticamente significativa, desde un 40 % (32/80) en el primer periodo, a un 78,6 % (44/56) en el segundo y finalmente hasta un 95,3 % (61/64). En lo que respecta a la comparación con la cohorte de Madrid, para los dos primeros periodos, ésta presentó una mayor proporción de TAR completa, con tasas de hasta el 90,3 % (2000-2003) y 99,4 % (2004-2007)(88). Estas diferencias pueden deberse a la falta de consensos nacionales que estableciera las pautas de manejo de estas gestantes.

La TAR que incluye IPs junto a dos análogos se considera de primera elección en el tratamiento de la embarazada, de forma superior a la combinación de dos análogos con un no análogo de nucleósido(42,99). Los IPs son fármacos no teratogénicos, con buena tolerancia, poca toxicidad, con buena respuesta virológica e inmunológica y con una alta barrera genética. En nuestra serie, su uso queda registrado hasta en más de la mitad de los casos, con un aumento progresivo y estadísticamente significativo en su empleo, desde un 18,3 % de los pacientes en el primer periodo hasta prácticamente la mitad de los registros, 48,4 %, en el tercero. En la cohorte de Madrid su uso se encuentra en torno al 60 % en ambos periodos: 60,0 % en 2000-2003 y 62,3 % en 2004-2007(88).

6.3.3. Comienzo de la TAR

La mayoría de los casos de TV del VIH se producen durante el parto y/o en las últimas semanas de gestación. A pesar de ello, se ha comunicado un pequeño número de casos de transmisión durante las primeras semanas de gestación. Por otra parte, el desarrollo embrionario finaliza en torno a las 10-12 semanas y después de este período la posibilidad de eventuales efectos teratógenos disminuye. Pese a esto, la relación riesgo-beneficio se valora en las recomendaciones actuales(100), en las cuales, cualquier gestante con criterios de la TAR ha de comenzarla independientemente de su estado gestacional. En el caso de que ya se encontrara con TAR, ésta ha de ser continuada y solo en los casos en los que la TAR hubiera sido interrumpida, o nos encontráramos ante una paciente naïve, sin indicación de la TAR, su comienzo podría demorarse a la semana 12-14 de gestación.

Ante la diversidad de situaciones, interesa valorar la proporción de casos en los que el comienzo de la TAR fue posterior a la semana 14 y por lo tanto incorrecto. Se encontró un registro de esta situación en un 9,6 % de los casos. En la cohorte de Madrid, esta proporción aumenta hasta un 72 % de los casos (74,6% en el primer periodo y 68,1 % en el segundo)(88). Esta proporción tan elevada presenta una limitación clara, ya que engloba la posibilidad de que el comienzo fuera dentro del segundo trimestre o cercano al parto. Prieto et al., conforme a sus resultados mantienen que con al menos 16 semanas de TAR durante la gestación, no se produjo ningún caso de TV en su serie(88).

6.3.4. Carga viral al final de la gestación

Como se ha comentado previamente, la CV detectable al final de la gestación es el principal factor relacionado con la TV del VIH(11,12,42,101). En nuestra serie, hubo un alto número de casos en los que no quedó registrada la CV materna en la historia perinatal (14,9 %, 31/208), lo cual supone un punto importante de mejora. En el resto de la muestra hubo un predominio de CV indetectable al final de la gestación: 68,8 % (143/208), frente a detectables, 16,3 % (34/208). No se encontraron diferencias significativas entre los periodos de tiempo, al contrario que en la cohorte

de Madrid, donde la proporción de madres con CV indetectable (<50 cp/mL) aumentó significativamente de un 59,3 % (187/427) a un 76,1 % (224/376)($p < 0,001$)(88).

Como era esperable, la TAR correcta se asoció a una CV indetectable de forma estadísticamente significativa. Otros factores que se evaluaron, como fueron la nacionalidad materna o el antecedente de ADVP, sólo éste último se asoció a la presencia de CV detectable, probablemente revelando un mal control gestacional. En otras series, como la francesa, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la CV y la procedencia materna o el antecedente de ADVP(12).



6.4. PARTO

6.4.1. Tipo de parto

En nuestra serie, el 59,6 % (124/208) de los partos fueron por vía vaginal, sin observarse diferencias temporales entre los diferentes periodos, salvo en lo referente a partos vaginales incorrectos, donde sí se apreció una tendencia a la mejoría de forma estadísticamente significativa, desde un 70 % en el primer periodo, a un 6,7 % en el último.

Otras series, como la americana(102) o la de Madrid(88), presentaron un aumento paulatino en la proporción de partos vaginales con el tiempo: 25 % (año 2000) hasta un 53 % (año 2010) o 30 % (2000-2003) hasta un 38 % (2004-2007). Estos resultados contrastan con nuestra serie, fundamentalmente porque la cohorte de Málaga presenta una mayor proporción inicial de partos vaginales y porque las diferencias entre los diferentes periodos no fueron tan marcadas en el número de partos vaginales frente a cesáreas, no así en lo que respecta a la proporción de partos vaginales incorrectos, para los cuales se produce una disminución importante.

La proporción de cesáreas electivas, 17,9 %, fue similar a otros estudios, como el de Briand et al (102), pero contrasta con la serie de Madrid, en la que la tasa de ésta se sitúa en un 54,5 %(72) pese a un porcentaje de CV detectable en la serie del 19,6 %.

6.4.2. Amniorrexis

La evidencia sobre la relación de la RPM y el riesgo de TV es amplia. Ya en 1996 se publicaron los primeros resultados intentando determinar un dintel en el tiempo de amniorrexis. Landesman et al observaron que cuando la rotura de membranas era ≥ 4 horas se observaba un incremento significativo del riesgo, siendo este estudio inicial realizado en gestantes infectadas por el VIH con niveles bajos de CD4(103). En un estudio sobre cohorte española, se obtuvieron resultados similares, de manera que un número de HBR menor a 4 horas asoció una TV de 9,5 % (IC 95

%, 5,6-14,9), aumentando al 21,5 % (IC 95 %, 13,9-31,8) si era mayor (OR, 0,38; IC 95 %, 0,17-0,84; $p = 0,01$)(92).

En nuestra serie y siguiendo nuestro protocolo local y el del PNS, se mantienen las 4 horas de amniorrexis como factor de riesgo asociado a mayor TV. No obstante, de todos los casos de rotura de membranas superior a 4 horas (54/164), solo en el 4,3 % (2/46) fue condicionante aislado para que el RN-VIHEXP fuera categorizado de alto riesgo y, por lo tanto, recibiera una triple terapia. En ninguno de ellos se produjo TV. Del resto, en el 15,2 % (7/46) de casos, la CV fue detectable, 4,3 % (2/46) presentaron fallos en la profilaxis materna y el 76,1 % (35/46) restantes recibieron únicamente monoterapia. En la cohorte de Madrid(Prieto et al., 2012) el tiempo prolongado de amniorrexis no fue recogido como un factor de riesgo asociado a los casos de TV.

En la revisión publicada por Cotter et al, siempre que la gestante haya presentado un correcto control y TAR durante la gestación, así como una CV <1000 cp/ml, el tiempo de amniorrexis no supondría una indicación para la realización de una cesárea(104). De forma concordante en nuestra muestra, la amniorrexis prolongada no fue condicionante para la finalización del parto vía vaginal o por cesárea, no hallándose diferencias significativas entre ambos grupos.

Las tendencias temporales encontradas en nuestra serie no tienen una explicación salvo una posible mejora en los cuidados obstétricos de estas madres.

6.4.3. Profilaxis antirretroviral intraparto

Nuestra serie muestra resultados favorables en cuanto a la profilaxis antirretroviral intraparto, con un alto cumplimiento de esta medida preventiva de forma correcta (82,7 % de los casos).

No obstante, se trata de la medida protectora frente a la TV del VIH más sujeta a discusión en los últimos años. Estudios recientes, perfilan su valor como un factor protector únicamente en aquellos casos en los que la gestante llega al final del

embarazo con CV detectable(52), no habiendo diferencias significativas en su empleo en los casos en los que la gestante consigue la negativización de la CV previa al parto.

En nuestra serie, de los casos con CV detectable, prácticamente uno de cada cuatro partos asociaron una profilaxis intraparto incorrecta, 23,5 % (8/34), suponiendo oportunidades perdidas en la reducción del riesgo de TV.

6.4.4. Parto prematuro

En nuestra serie la proporción de RNPT es de un 21,4 %, similar a otras series como la de Madrid, 22,5 %(72) o la americana de Schulte, con un 22 %(105).

La mejora de los cuidados materno-obstétricos de las gestantes con infección por el VIH ha permitido una reducción en la proporción de RNPT(106). Esta tendencia descendente se ha cumplido en nuestra serie también, pasando de un 37,8 % en el primer periodo a un 31,1 % en el último. Esta tendencia, no obstante, no ha mostrado, resultados estadísticamente significativos, probablemente por la escasa amplitud temporal de la misma.

De forma análoga al análisis del peso en esta cohorte de recién nacidos, el análisis de la prematuridad no está exento de dificultad, al ser múltiples los factores implicados: el tratamiento recibido, la situación inmunológica de las gestantes, el consumo de drogas, patología concomitante materna o incluso los antecedentes de partos prematuros en gestaciones anteriores.

En nuestra serie, únicamente el antecedente de ADVP durante la gestación se encontró como estadísticamente significativo en la influencia sobre el parto prematuro.

La asociación entre TAR durante la gestación y la presencia de prematuridad ha estado sujeta a debate durante los últimos años, sobre todo en aquellos países donde el empleo de 3-4 AR estaba generalizado dentro de los protocolos para evitar

la TV. Estudios europeos(107) e ingleses(108) publicaron un riesgo aumentado de prematuridad en RN-VIHEXP expuestos a TAR con 3-4 fármacos durante la gestación, con un OR de hasta 1,88 (IC 95% 1,34-2,65), siendo aun mayor el riesgo si la madre había comenzado TAR previamente a la gestación, 2,05 (IC 95% 1,43-2,95).

Por otro lado, estudios en Estados Unidos(109), América Latina y Caribe(110), no encontraron tales diferencias entre la exposición a TAR durante la gestación y el parto prematuro. En la misma línea, un meta-análisis de 13 estudios perinatales de RN-VIHEXP no mostró ninguna relación significativa entre prematuridad y TAR durante la gestación, planteando que podría influir de forma leve en este resultado solo si el régimen combinado se comenzaba de forma previa a la gestación, pero sin evidencia suficiente(111). De forma concordante, nuestros resultados no mostraron diferencias significativas en cuanto a la exposición a TAR, OR 0,91 (IC 95% 0,45-1,84) o en cuanto al momento de su comienzo OR 0,64 (IC 95% 0,39-4,51).

Otro punto sujeto a controversia en cuanto a la prematuridad en estos recién nacidos es la exposición a IPs como parte de los regímenes de AR durante la gestación. Nuestra cohorte no se encuentran diferencias significativas, lo cual es concordante a estudios publicados en población latinoamericana(110) o estadounidense(112). Contrasta con los estudios de Cotter et al(113), donde se comparó la exposición a monoterapia durante la gestación con la exposición a TAR sin y con IPs, resultando únicamente esta última pauta, la relacionada con el parto prematuro de forma significativa, OR 1,8 (IC95% 1,1-3).

Es importante destacar el manejo obstétrico recibido por los RNPT. Aunque en nuestra serie no se encontraron diferencias en cuanto al tipo de parto respecto a los RNAT, destaca un mayor porcentaje de profilaxis intraparto incorrecta respecto al grupo de RNAT, cercano a la significación estadística, lo cual supone un importante punto de mejora. Este dato no lo hemos encontrado recogido en otras series publicadas.

6.5. RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Se pretendió evaluar, dentro de nuestra serie, aquellos factores de carácter prevenible más frecuentemente asociados a la situación de alto riesgo de TV del VIH. Esto dejaría fuera a los factores neonatales como la prematuridad. La lactancia materna no se consideró por no haberse visto detectada en nuestra serie salvo en un caso. La evaluación de la participación de estos factores en la categorización del riesgo determina en qué momentos habría sido necesario un mayor esfuerzo por parte de los clínicos para minimizar la transmisión, evitando las “oportunidades perdidas”.

El mayor paso para la prevención de la TV fue el desarrollo en 1994 del protocolo 076(76). Se trataba de un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se observó que la administración de AZT a partir de la semana 14 de embarazo, así como su administración durante el parto y en el RN-VIHEXP durante 6 semanas, disminuía la tasa de TV hasta en un 67,5 % respecto al grupo placebo. A partir de entonces, han sido múltiples los estudios que han determinado qué factores estaban implicados en el riesgo de TV, en qué medida y cómo intervenciones sobre los mismos podrían disminuir la tasa de TV.

La CV preparto ha demostrado ser el factor de riesgo predictivo de transmisión más importante de TV(11,12,53). En la quinta Conferencia Mundial de Retrovirus se presentó un meta análisis en el que se incluían 1115 parejas madre-hijo donde se observó que el riesgo de transmisión aumentaba a medida que aumentaba la CV tanto en las gestantes con TAR como en aquellas que no la tomaban (154).

La CV está íntimamente relacionada con un cumplimiento de la TAR durante la gestación. En un estudio colaborativo europeo y americano en el que se incluyeron únicamente gestantes con CV <1000 copias/mL, se demostró que cuando la madre había recibido tratamiento, la tasa de TV era del 1 % y, en caso contrario, ésta ascendía hasta un 9,8 %(11).

En nuestra serie, los factores más frecuentemente asociados al alto riesgo resultaron ser el diagnóstico tardío, la TAR incorrecta y la presencia de una CV detectable.

En un estudio sobre la cohorte europea publicado por Aebo-Popp et al. determinaron que del total de 2663 partos analizados entre 2001 y 2010, el 28 % habían presentado un diagnóstico intragestacional del VIH, un 27 % no habían recibido una TAR correcta y que solo un 23,6 % había presentado una CV <50 cp/ml al final de la gestación. Evaluaron también cómo la implantación de las guías de práctica clínica influía sobre estos resultados. Para los casos de TAR incorrecta, tal implementación había supuesto un descenso del 31,4 al 10,8 %, mientras que los casos de CV indetectable habían aumentado de un 83,2 a un 90,0 %(50). Es decir, en la era de la TAR y pese a la generalización de las guías de profilaxis de TV, como en nuestra serie, todavía se plantean casos en los que las condiciones no son las ideales para minimizar el riesgo de TV, siendo sobretodo estas medidas a nivel gestacional, lo cual es coincidente con nuestros resultados.

En cuanto a los factores obstétricos, su influencia sobre el riesgo fue menor en nuestra serie. La RPM, no fue definitoria del alto riesgo, de hecho, en nuestra cohorte no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de alto y bajo riesgo para la TV. Esto puede deberse a que, de forma aislada, si la TAR gestacional es correcta y la CV al final de la gestación indetectable, en muchos casos la rotura de bolsa de ≥ 4 horas no es considerado como factor aislado para categorizar el caso como de alto riesgo.

En 1996, Landesman et al publicaron un trabajo en madres con infección por el VIH y niveles bajos de CD4, en el que se marcó el dintel de las 4 HBR como punto de aumento significativo del riesgo, al encontrar que la tasa de transmisión era del 25 % cuando el tiempo transcurrido era superior a 4 horas frente a 14 % si éste era inferior(103). En un estudio sobre la cohorte española, de nuevo se repitieron unos resultados similares: un número de HBR menor a 4 horas se asoció a una TV de 9,5 % (IC 95 %, 5,6-14,9), aumentando al 21,5 % (IC 95 %, 13,9-31,8) si era mayor a 4 horas (OR, 0,38; IC 95 %, 0,17-0,84; $p = 0,01$)(92).

En nuestra serie, de todos los casos de alto riesgo, un 38,2 % asoció un parto vaginal incorrecto. Es un porcentaje relativamente elevado teniendo en cuenta que

ante la presencia de otros factores de alto riesgo como TAR materna incorrecta con CV desconocida o detectable, la indicación habría sido de cesárea.

Dentro de la TV del VIH, el tipo de parto ha sido también uno de los factores más ampliamente estudiados. En 1994, en un estudio colaborativo europeo, se empezó a perfilar como factor protector(114) y, en 1999, en un metaanálisis europeo, se demostró de manera significativa, una disminución del 50 % independientemente de la profilaxis materna. El efecto protector de la cesárea se mantiene siempre y cuando el tiempo de amniorrexis sea corto(115).

En el estudio sobre la cohorte europea, la proporción de partos vaginales con CV desconocida o ≥ 400 cp/ml fue cercano al 10 %, superior a los resultados de nuestra cohorte(50).

En nuestra serie se ha visto todavía evidencia de “oportunidades perdidas” dentro de la consecución de las medidas para reducir el riesgo de TV del VIH. Las barreras para el diagnóstico de la infección, para el seguimiento de la gestación que permitan la consecución de CV indetectables, así como las mejoras a nivel obstétrico con adecuación del tipo de parto son todavía mejorables. Aunque, se ha evidenciado una mejora significativa, sobre todo desde la implementación generalizada de las Guías de prevención de la TV del PNS de 2007, todavía se ha de fomentar el diagnóstico y seguimiento de aquellas mujeres en edad fértil, sobretudo en colectivos de riesgo, con un seguimiento integral y una vez nacido el recién nacido adaptar el seguimiento a las necesidades de las familias con una colaboración más estrecha entre atención primaria y el hospital.



6.6. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS AL NACIMIENTO

En madres gestantes infectadas por el VIH, se ha observado que su estado inmunológico, así como la propia exposición al virus, son los factores más determinantes en el desarrollo ponderoestatural del feto. La mayoría de los datos publicados hasta el momento orientan hacia que la exposición al TAR durante la gestación no afecta de forma negativa al crecimiento intraútero(36,72,105). No obstante, la evaluación de los datos antropométricos en estos niños no está exenta de dificultad, ya que son múltiples los factores que pueden repercutir.

En nuestra serie evaluamos la nacionalidad materna, la exposición a sustancias de abuso durante la gestación, el TAR materno y si esta pauta incluía o no IPs, así como el estado virológico de las madres. Otros factores como anemia materna, grado de inmunosupresión, diabetes materna, preeclampsia o infecciones genitales recogidos en otras series, no se incluyeron por falta significativa de uniformidad en los datos de las historias clínicas.

6.6.1. Peso al nacer: comparación con otras series de RN de madres infectadas por el VIH.

En nuestra serie la media del peso al nacer fue de 2.860 gr (DS 620), este resultado es similar al descrito en la cohorte española de la Comunidad de Madrid, 2.766 gr (DS 590)(72). Una vez excluidos los prematuros, la media de peso en nuestra muestra fue de 3.046 gr (DS 479) ligeramente superior a la obtenida en dicha cohorte, 2.967 gr (DS 427).

Empleando los mismos criterios de PEG que en otras cohortes europeas, la proporción de RN-VIHEXP en nuestra serie fue de un 23,6 % (48/203), similar a otras series como la de la Comunidad de Madrid (19,8 %). Contrastó con la cohorte francesa, en la que la proporción fue de un 4-5 %(116). No así, con series estadounidenses (definición de PEG establecida cuando el peso es inferior a 2.500 gr), donde la proporción de PEG resultó de 21 %(105).

6.6.2. Peso al nacer: comparación con RN de madres no infectadas por el VIH de la población de referencia.

En la comparación de nuestra muestra respecto a la muestra de referencia(87), se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el peso de los RNAT: 3.045 gr (DS 481) frente a 3.236 gr (DS 393),no así en los prematuros: 2.214 gr (DS 673) frente a 1.462 gr (DS 239) (tabla 6.1.). Esta tendencia fue registrada de forma similar en la cohorte de la FIPSE(72). La diferencia se explicó dado el mayor número de cesáreas programadas en torno a la semana 38 en las gestantes con infección por el VIH, lo cual influye en el análisis de los RNAT.

No obstante, estas diferencias en el peso al nacimiento respecto a los recién nacidos no expuestos tienden a desaparecer conforme el lactante va creciendo, situándose el *catch-up* sobre los 18 meses de edad y sin diferencias significativas en edades posteriores(42,106,117).

6.6.3. Cambios temporales en el parámetro peso

Resulta importante evaluar los mejores resultados en cuanto el peso de los RN, según las diferentes edades de gestación y los diferentes periodos de tiempo. La generalización de la TAR y la estandarización de los cuidados generales tienen una influencia en el peso de los RN-VIHEXP según se avanza temporalmente en el estudio. La única franja etaria donde no se ha cumplido esta tendencia es en aquellos RN-VIHEXP entre 40-41+6 semanas. Otras series con mayor número de casos y periodos más prolongados de tiempo muestran cambios más abruptos, situándose el momento de mayor cambio a finales de los años 90, cuando comienza a generalizarse el uso de la TAR(116).

6.6.4. Factores relacionados con el peso del RN-VIH

La etnia materna se ha definido como un factor influyente en el peso del RN, típicamente los RN de raza negra son más grandes para la edad gestacional(72,105,116). Nuestra serie presenta resultados concordantes, sin

hallarse significación estadística, probablemente por las limitaciones en el número de casos. No obstante, sí se ha observado una diferencia significativa cuando el análisis se realiza respecto a la procedencia, con un peso mayor de los RN hijos de madre extranjera, respecto a los de nacionalidad española.

El consumo de DA durante la gestación ha sido uno de los factores más constantemente recogido como limitante del crecimiento intraútero en diferentes estudios(72,105,118). De forma concordante, en nuestra serie el consumo de sustancias sí se ha asociado a un menor peso al nacimiento, no obstante, sin significación estadística ($p=0,06$). La diferencia con la cohorte de Madrid, en la que sí son significativas, ha podido deberse a un peor registro de este antecedente en la historia perinatal o al tamaño muestral. Por lo general, el consumo de DA durante la gestación, viene acompañado de un peor control gestacional; factores como la ausencia de tratamiento, CV elevadas, etc, podrían influir en este resultado. De una forma análoga RN-VIHEXP cuyas madres han recibido TAR, tienen mayores posibilidades de haber tenido un control gestacional adecuado, el cual ha podido influir en el peso final al nacimiento.

Como se ha planteado previamente, parece haber consenso entre los diferentes estudios de que la exposición a TAR no influye negativamente en el peso del RN-VIH, más bien al contrario, lo mejora y disminuye la proporción de PEG(105,118).

En nuestra muestra aquellos neonatos que habían estado expuestos a una TAR correcta presentaron unos mejores resultados en cuanto al peso que aquellos en los que ésta había sido incorrecta: 2.923 (DS 563) frente a 2.780 (DS 688) ($p=0,32$). Factores como comienzo de la TAR más allá de la semana 14 se asoció a un menor peso ($p=0,06$).

El tipo de pauta de TAR influyó en el peso de una forma significativa. El no haber recibido ningún fármaco se asoció a los peores resultados (2.398; DS 839), comparado con haber recibido una pauta correcta (2.921; DS 582). Al igual que la cohorte francesa (116,119) el mayor peso lo presentaron aquellos RN-VIHEXP expuestos intraútero a monoterapia no obstante, estas diferencias respecto a la pauta

correcta o a la biterapia no fueron significativas. Estas tendencias del peso según el tratamiento profiláctico recibido se han mantenido tanto analizando la cohorte general como una vez excluidos los prematuros, los cuales siempre son un factor limitante en la valoración del peso.

El TAR que incluye IPs junto a dos análogos es considerado de primera elección en la embarazada, de forma superior a la combinación de dos análogos con un no análogo de nucleósidos(42,99). Los IPs son fármacos no teratogénicos, con buena tolerancia, poca toxicidad, con buena respuesta virológica e inmunológica y con una alta barrera genética. La influencia de los IPs sobre el peso del recién nacido, ha presentado resultados divergentes. No obstante, parece que en las últimas publicaciones, su papel se ha definido hacia el de presentar un efecto positivo en el crecimiento intraútero(112,120) o al menos no deletéreo(110,118). También con divergencia entre los estudios, parece más claro su efecto sobre el parto prematuro(121). En nuestra serie, concordantemente, los RN-VIHXP expuestos durante la gestación a regímenes con IPs, presentaron unos mejores resultados en el peso, sin ser, no obstante, estadísticamente significativos, figura 6.9. Es importante determinar a la hora de analizar el efecto de los IPs, si estos fármacos se emplearon como primera línea o como tratamiento de rescate en gestantes con CD4 bajos o con cargas virales altas por fallo de combinaciones de AR previas(110).

La CV detectable al final de la gestación se ha asociado a unos peores resultados en el peso del RN, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas, al contrario que en la cohorte de la Comunidad de Madrid, donde sí lo fueron en el análisis general de la muestra. No obstante, en esta cohorte, una vez excluidos los RN prematuros, las diferencias se mantuvieron, pero no fue así la significación estadística(72).

Llamativamente, cuando se analizó la importancia de la CV en los PEG, tanto en el análisis uni- como multivariante, éste fue el único factor relacionado de forma estadísticamente significativa. Esto es concordante con otros estudios en los que la CV y el estadio inmunológico materno eran los marcadores definitorios para el riesgo de PEG(110).

6.7. CONTROLES VIROLÓGICOS

6.7.1. PCR durante el seguimiento

En los 2-3 primeros meses de vida, la infección por el VIH cursa, generalmente, de forma asintomática o con clínica inespecífica leve, de manera que su diagnóstico se tiene que realizar mediante pruebas de laboratorio. La presencia de anticuerpos maternos frente al VIH tiene una permanencia en el niño de entre 12 y 18 meses, por lo que en edades inferiores el diagnóstico se lleva a cabo mediante pruebas virológicas (por PCR).

Actualmente, las recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) avalan la realización de tres pruebas virológicas en el seguimiento de estos lactantes: a las 48 horas, a las 6-12 semanas y a los 4-6 meses de vida(54). En nuestro centro, previamente a las últimas modificaciones realizadas en 2012, el protocolo de seguimiento variaba conforme al riesgo de TV que presentara el RN-VIH. En los casos de bajo riesgo se realizaba la PCR en las primeras 48 horas de vida, a las 2-3 semanas y a las 6-12 semanas. En los casos de alto riesgo se realizaban los mismos controles, además de un cuarto a los 3-6 meses.

Nuestros datos presentan una adecuada realización de pruebas virológicas para la primera PCR (99,0 %), con descenso y un menor cumplimiento en la realización de la segunda (87,7 %) y tercera (75,9 %), lo que muestra un porcentaje no despreciable de fallos en el seguimiento. En una serie de casos de niños en los que se había producido TV del VIH, publicada por Fernández-Ibieta et al(7), la media de número de PCR requeridas para el diagnóstico de infección por el VIH fue de 2,5, y la mediana de meses de 2,4, periodo que ha de considerarse como crítico en el seguimiento.

No obstante, hay que destacar la mejoría estadísticamente significativa que se ha producido en los diferentes periodos de tiempo, con cifras de realización de la tercera PCR en periodo 2008-2012 superiores al 90 % (92,4 %) ($p < 0,05$).

6.7.1. Serología

En nuestra serie, en un 69,7 % de los niños se realizó la serología entorno a los 18 meses para el control de la eliminación de anticuerpos maternos. El aproximadamente 30 % restante ha de entenderse como fallos en el seguimiento.

En una encuesta realizada en Reino Unido, tanto a padres como a profesionales que seguían niños con exposición intraútero al VIH, un 98 % de los padres estaban a favor de un seguimiento prolongado de sus hijos, sobre todo en lo referente a potenciales efectos adversos de la exposición al TAR durante la gestación. Un 73 % planteó como elección el contacto hospitalario o clínico por encima de otras vías de comunicación(122). Tras el desarrollo de este sistema de seguimiento clínico, *Children exposed to AntiRetroviral Therapy (CHART) study*, en el que se incluían aquellos RN-VIHXP no infectados, un 4,8 % (100/2104) de las familias rechazaron este seguimiento (24 meses de media de seguimiento), un 2,8 % (59/2104) fueron familias que migraron a otras áreas y un 21,6 % (455/2104) fueron niños con cuyas familias fue imposible contactar(123). Estos resultados pueden ser extrapolables a nuestra serie en cuanto a que la TV del VIH y la exposición a AR son motivos de preocupación de las familias, a los que se les da valor, pero una vez se realizan una serie de controles en los que se descarta la infección, se deja de percibir como un posible problema de salud, llevando al abandono en los programas de seguimiento.

Aunque no se han encontrado estudios similares que analicen los motivos concretos de abandono de seguimiento en este tipo de pacientes, se han buscado situaciones similares en los que se haya de realizar un seguimiento neonatal y durante los 12-24 primeros meses de vida, como puede ser el seguimiento de grandes prematuros. No son entidades comparables, porque la infección por el VIH tiene unas connotaciones sociales diferentes, pero estos estudios pueden servir para ilustrar aquellos factores que se asocian a un abandono en un seguimiento hospitalario(124). Factores como pertenecer a familias con un nivel socioeconómico o cultural bajo, la dificultad para comunicarse en español, la distancia del domicilio al hospital fueron los motivos más frecuentes de abandono. Los motivos más frecuentemente alegados por las familias para justificarlo fueron por frecuencia: seguimiento en otro centro por decisión familiar, lo cual en nuestro caso apenas sería aplicable al ser nuestro hospital

el centro de referencia en la provincia; distancia al hospital, no considerar la patología importante, cambio de dirección no comunicada al centro y enfermedad en familiares.

En nuestra muestra, los peores resultados fueron mostrados en la población migrante no española (36,8 % de casos en los que no se realizó la serología). Son oportunidades perdidas en salud, al ser un colectivo de mayor riesgo de exclusión social. Los niños migrantes necesitan una atención sanitaria especial, por las condiciones más precarias en las que pueden vivir, por presentar mayor movilidad geográfica (lo que hace difícil su seguimiento) y porque presentan dificultades a veces para el acceso a los servicios sanitarios (falta de información, idioma diferente, factores culturales o en el caso del VIH el estigma que se ha creado)(125). En nuestra muestra, sobretodo destaca que el 44,2 % de todas las madres de origen subsahariano no se realizó una serología. También de forma no estadísticamente significativa se hallaron peores resultados en aquellas madres con antecedentes de consumo de DA, que de igual manera es un colectivo vulnerable.

Este dato, asociado a que los casos considerados de alto riesgo son los que de forma estadísticamente significativa presentan unos porcentajes más altos de abandono del seguimiento (39,4 % de los casos), ha de plantear medidas para intensificar los controles en determinados colectivos. En esta línea, se planteó en nuestro centro añadir un control clínico a los 12 meses de vida, favoreciendo la vinculación con el servicio entre la realización de la última PCR y la realización de la serología.



6.8. TRATAMIENTO

6.8.1. Pautas y optimización de la profilaxis

En nuestra muestra hubo un predominio del empleo de la monoterapia como profilaxis frente a la TV (77,2 %) frente al empleo de la terapia triple (22,5 %). No obstante, el régimen de profilaxis antirretroviral que se debe administrar al neonato viene determinado por el riesgo de TV del VIH, que depende fundamentalmente de la CV materna en el momento del parto y de que la madre haya recibido TAR durante el embarazo.

La situación más frecuente es que la gestante haya presentado un buen control del embarazo, con una TAR correcta y una CV al final de la gestación indetectable. En esos casos, la indicación es la de recibir profilaxis neonatal con AZT en monoterapia. En los casos contrarios, de alto riesgo, en los que la gestante se ha diagnosticado tardíamente, ha podido no recibir tratamiento o la CV es detectable, la recomendación es el empleo de tres fármacos (AZT, 3TC asociados a NVP)(54,100).

La pauta con tres AR se introdujo en la guía nacional a partir del 2004 y se ha mostrado eficaz y segura, generalizándose su uso a partir de la inclusión en el PNS de 2007. Esta pauta, no obstante, no está totalmente generalizada. Así en las guías americanas, en casos de alto riesgo la recomendación es al empleo de AZT en monoterapia durante 6 semanas asociada durante la primera semana con 3 dosis de NVP, siendo la triple terapia empleada por algunos expertos(117). No obstante, pese a esta recomendación, en la práctica clínica se ha comprobado mediante una encuesta realizada a nivel nacional en Estados Unidos, que los clínicos mantienen un uso elevado de la pauta combinada con tres AR de hasta un 77 % de los casos(126).

El único ensayo clínico aleatorizado en el que se compara la monoterapia con la bi-/tripterapia fue el presentado en el CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections) de 2011 por Nielsen-Saines et al.(127). En este ensayo clínico con neonatos cuyas madres no habían recibido TAR durante la gestación, el empleo de profilaxis con dos o con tres AR se mostró superior a la monoterapia con

AZT en la profilaxis de la TV. La neutropenia fue el efecto secundario más frecuentemente asociado, siendo superior en el grupo expuesto a tres fármacos.

En nuestra serie, el aumento del empleo de triple terapia en los casos de alto riesgo ha sido evidente, iniciándose en el segundo periodo y generalizándose en el tercero. Este aumento fue estadísticamente significativo, desde un 35,5 % hasta un 90,9 y 78,9 % respectivamente ($p < 0,05$) de los casos de alto riesgo. A su vez, este aumento es concordante con lo ocurrido en otros países europeos como Reino Unido. En la serie publicada por Heile-Selassie et al, el empleo de la triple terapia aumentó en su cohorte general de un 9 % a un 13 % comparando los periodos de tiempo 2001-2004 y 2005-2008. Cuando se compararon los casos de alto riesgo en los que la madre no había recibido TAR este aumentó fue desde un 43 % hasta un 71 % (128).

De forma paralela a la introducción de la triple terapia, se produjo un descenso en el empleo de la monoterapia con AZT, más evidente entre el primer y el segundo periodo, de un 85,5 % a un 64,4 %. Este descenso, al introducirse la profilaxis combinada con tres fármacos, es concordante con lo ocurrido en otras series nacionales como la de FIPSE, en la que se produjo un descenso de un 93,6 % (2000-2003) a un 87,6 % (2004-2007)(88).

En el tercer periodo, el 93,9 % de los RN-VIHXP recibieron una profilaxis acorde a las recomendaciones de las Guías del PNS. De los cuatro casos calificados como tratamiento subóptimo, uno se debió a un fallo en el seguimiento y tres a situaciones a RN-VIHXP cuyas madres presentaban CV detectable, pero < 500 cp/ml por lo que se optó por el empleo de monoterapia, en uno de los casos hubo una administración errónea por parte de los padres, cumpliendo una semana de tratamiento en vez de cuatro.

6.8.2. Duración de la profilaxis

De la misma manera que se han producido cambios hacia la generalización de la triple terapia en los casos de alto riesgo de TV, la tendencia ha sido a un empleo cada vez más frecuente de pautas de 4 semanas de profilaxis en vez de 6 semanas. Esta pauta permite reducir toxicidad manteniendo efectividad en la profilaxis de la TV.

Series amplias como la irlandesa, con 916 casos analizados (61 % con monoterapia), valoraban la pauta de 4 semanas como segura con una tasa de TV del 0,4 % (129).

En nuestra serie, el descenso se produce desde un 97,6 % de casos con empleo de pautas prolongadas en el primer periodo, a un 37,3 % en segundo periodo y un único caso (1,5 %) en tercer periodo, el cual se asoció a un error en la administración de los padres y no a una prescripción errónea de los clínicos.

6.8.3. Cumplimiento del tratamiento

En un porcentaje elevado de casos (85,6 %) hubo un registro de un adecuado cumplimiento de la profilaxis neonatal. En 6 casos se registró abandono voluntario de la pauta por parte de los padres y en un caso se le administró al neonato una pauta de menor duración por confusión. Prácticamente, 1 de cada 10 casos no continuó con registro del seguimiento en consulta para verificar el cumplimiento de la profilaxis.

El cumplimiento del tratamiento presentó una mejoría gradual a lo largo del estudio, sin ser ésta estadísticamente significativa, llegó hasta un 90 % de los casos en el último periodo del estudio.

En cuanto al cumplimiento de la profilaxis y los factores de riesgo asociados, fueron la nacionalidad no española, sobretodo la etnia subsahariana y la CV detectable, aquellos que se mostraron estadísticamente significativos. La CV detectable puede denotar ya un abandono en muchas ocasiones en el seguimiento de las gestantes.

Estos resultados coinciden con los obtenidos al analizar los factores de riesgo del abandono durante el seguimiento (no llegar a realizarse la serología a los 18 meses). Se determina así un perfil de riesgo sobre el que habría que incidir de forma más activa, para evitar oportunidades perdidas en salud en estos niños.

No hemos encontrado estudios que analicen de forma directa el grado de abandono en las pautas de profilaxis frente a la TV del VIH en un medio como el nuestro. No obstante, analizando los datos de otras series, aunque no fuera el objetivo

principal del análisis, se han calculado tasas de abandono menores, como en la cohorte inglesa, para la que fue ligeramente inferior a un 2 % (129).

6.9. OTRAS PRUEBAS REALIZADAS

6.9.1. Estudios microbiológicos

En nuestra muestra, se presenta una baja tasa (0,7 %) de infección por CMV en los RN-VIH. Contrasta con otras series nacionales de RN-VIHEXP en las que ésta asciende hasta un 4,6 % (59). No obstante, analizando los datos de trabajos como el de Marín-Gabriel et al., existe un componente de temporalidad que podrían justificar nuestros resultados. En este estudio se analizaron 257 RN-VIHEXP entre 1987 y 2003, dividiendo la cohorte en dos periodos, por un lado, desde 1987 a 1997, con una tasa de infección por CMV de un 9,20 % (10 RN-VIH) y, por otro, desde 1998 a 2003, con una tasa de 1,34 % (2 RN-VIH). Esta tendencia temporal descendente fue estadísticamente significativa y se justificó por una mejoría de los controles perinatales, un descenso de los casos de consumo de DA y una generalización del uso de TAR durante la gestación, aunque el análisis de este último factor no presentó significación estadística (59). En nuestra serie, que sería temporalmente concordante con el segundo periodo del anterior estudio, el RN-VIHEXP con infección por CMV no presentaba antecedentes maternos de consumo de DA y tanto el control gestacional como la TAR habían sido correctas.

En un estudio americano, de Doyle et al. (130), se analizó la infección por CMV entre 1988 y 1995, con un total de 206 RN-VIHEXP incluidos. Del global de la cohorte, el 6,5 % (10 RN-VIH) presentó positividad en el despistaje de CMV. Cuando en esa cohorte se comparó la tasa de transmisión del CMV en aquellos RN-VIHEXP finalmente infectados por el VIH frente a aquellos expuestos, pero no infectados, la tasa de transmisión del CMV fue de un 21 % para el primer grupo, frente a un 3,8 % para el segundo, siendo esa diferencia estadísticamente significativa. Los recién nacidos con coinfección VIH-CMV presentaron peores resultados inmunológicos, lo que podía justificar esta diferencia. En nuestro caso, no se trató de un RN-VIHEXP finalmente infectado por VIH.

A pesar de la baja prevalencia infantil de infección por VHC, su registro sigue siendo fundamental, dadas las repercusiones en la salud que a largo plazo puede originar. Los últimos estudios describen hasta un 50 % de transmisión de VHC

intraútero(131). En una revisión nacional de casos de TV por VHC, Madurga et al. determinaron que sólo la ADVP mostraba ser un factor de riesgo significativo para la TV del VHC, sin ser la coinfección VIH un factor de confusión. Ni la CV materna de VHC, ni la coinfección por el VIH, ni el tiempo de evolución de la infección materna mostraron un mayor riesgo de TV del VHC. Este estudio tenía la limitación del número reducido de pacientes(17) y que se trataba de un estudio de casos.

Otra cohorte francesa que analizó 214 RN hijos de madre con infección por VHC presentó una tasa de TV de VHC tres veces mayor en el grupo cuyas madres presentaban coinfección VIH-VHC en relación con aquellas únicamente infectadas por el VHC ($p<0,05$)(132).

Por lo tanto, parece concluyente que el screening activo de la infección por VHC debe mantenerse dentro de los protocolos de seguimiento de los RN-VIHEXP actuales(42).

En nuestra muestra, la serología de la hepatitis C fue positivo en un 20 % de los casos. No obstante, solo en uno de ellos se pudo documentar una evolución a una hepatitis C crónica. Este caso no se trataba de una coinfección VIH-VHC. Prácticamente en el 70 % de los casos hubo documentación de negativización de las pruebas.

La tendencia temporal en nuestra serie presenta diferencias estadísticamente significativas, lo cual, es concordante con lo encontrado en el análisis de la coinfección VIH-VHC en las madres, así como en otras series nacionales(71).

6.9.2. Presencia de drogas de abuso en orina y síndrome de abstinencia

La prevalencia real del consumo de DA en población gestante es difícil de establecer. La mayoría de los trabajos que han evaluado la prevalencia del consumo de DA durante el embarazo han sido realizados en Estados Unidos y Canadá(133). Las tasas de prevalencia son muy variables y oscilan entre el 6 y el 40 %. Sobre todo en los primeros años tras el comienzo de la epidemia, el consumo de DA se

relacionaba de forma estrecha con la infección por el VIH. En los años ochenta con la generalización del consumo de drogas se produjo un aumento de las gestantes consumidoras de DA y con infección por el VIH(134).

Según el Observatorio Español sobre Drogas (OED), la proporción de casos de SIDA atribuibles al consumo de drogas por vía parenteral ha disminuido en los años más recientes después del pico registrado en 1990 (69,7 %) a la vez que se ha incrementado la proporción de casos en la categoría de transmisión sexual. Este descenso puede ser consecuencia de varios factores que han influido en la evolución de la epidemia en los últimos años, entre ellos cabe destacar la elevada disponibilidad de tratamientos de mantenimiento con metadona y el acusado descenso del uso de la vía inyectada para el consumo de heroína(135).

En nuestra serie, el 16,8 % de los RN-VIHEXP presentaron positividad en el estudio de DAO, con una clara tendencia temporal progresivamente descendente, con casi el 60 % de los casos correspondientes al primer periodo. De forma paralela, un 9,6 % presentaron síndrome de abstinencia, con el 75 % de los casos entre 2000 y 2004.

La nacionalidad española (etnia caucásica) y la ausencia de TAR, lo que connotaría un peor control gestacional, fueron los factores de riesgo más comúnmente asociados y de forma estadísticamente significativa a la presencia de DAO en el neonato. Estos resultados son concordantes con los cambios epidemiológicos que se han descrito en otras ocasiones en nuestra serie. Inicialmente, un perfil común era el ser madre española, el consumo de DA o la asociación a altas tasas de coinfecciones por virus hepatotropos. La evolución ha sido paulatinamente hacia gestantes con un mejor control gestacional, menor consumo de DA y con un mayor peso de la migración.



6.10. EFECTOS ADVERSOS

El uso generalizado de pautas combinadas de AR durante la gestación para prevenir la TV del VIH ha permitido el descenso significativo de las tasas de TV, permitiendo a un mayor número de gestantes llegar con CV indetectable al final del embarazo. Son muchos los estudios que han evaluado la posible implicación de la exposición a AR durante la gestación con la aparición de efectos adversos en el feto o en el recién nacido, particularmente la toxicidad mitocondrial. Los ITIAN han sido los fármacos más frecuentemente asociados a este tipo de toxicidad, aunque no existe unanimidad en los estudios frente este grado de implicación(136).

Hay que destacar que la incidencia de toxicidad mitocondrial asociada al uso de AR es superior en los expuestos y no infectados que en aquellos expuestos, infectados y que por lo tanto, reciben un tratamiento prolongado con AR, lo cual hablaría a favor de cierto grado de adaptación(137).

6.10.1. Hiperlactacidemia

En nuestra serie, se recogieron los valores de lactato al nacimiento en el 36,5 % de los casos. Presentaron valores elevados, superiores a 2,2 mmol/L, el 82,9 %. De éstos, ninguno presentó sintomatología compatible. Hay que destacar las dificultades propias de la extracción de la muestra, sobre todo en los recién nacidos, y su labilidad en el análisis, lo cual ha podido llevar a una hiperestimación de este resultado.

En nuestro centro, en los controles posteriores de seguimiento, la determinación de lactato no se realizó de forma sistemática; sólo hubo cuatro pacientes en los que sí hubo registro de hiperlactacidemia durante la evolución. Además, no se encontró asociación entre la exposición a AR durante la gestación o durante el parto y la presencia de hiperlactacidemia.

En la cohorte FIPSE, en la que se evaluó la presencia de hiperlactacidemia en menores de 3 meses, se pudo detectar hasta en un 51 % de los casos (a los 45 días

de vida). No obstante, tampoco se observó repercusión clínica en ninguno de los casos(63).

En un estudio llevado a cabo por Noguera et al. en un conjunto de RN-VIHEXP finalmente no infectados, se registró una tasa de hiperlactacidemia de hasta el 49,6 % (a partir de un control a las 6 semanas de vida y hasta los 12 meses de edad)(137), similar a la cohorte FIPSE. Es inferior a otras series europeas, como la de Giaquino et al, en la que esta proporción fue de hasta un 85 %(138) o la de Alimenti et al. con un 92 % de niños afectados, de nuevo sin repercusión clínica(139).

La presencia de hiperlactacidemia se asoció a la exposición a ddl durante la gestación(137), lo cual coincide con otras series de adultos(140), no así con otras series de RN-VIHEXP no infectados, en las que la hiperlactacidemia no se asoció de forma concreta a ningún fármaco ITIAN(63,141).

En la mayoría de los estudios, la presencia de hiperlactacidemia se presenta como un efecto adverso limitado, con un aclaramiento paulatino sobre todo en los primeros 6 meses de vida y que solo requiere monitorización estrecha en los casos sintomáticos(54,139) o en aquellos con niveles elevados (≥ 5 mmol/L)(139).

6.10.2. Hipertransaminasemia

El aumento de las transaminasas es considerado un dato analítico de toxicidad mitocondrial o de toxicidad hepática directa.

En nuestra serie, un 21,4 % de los casos en los que hubo registro de estos parámetros presentó elevación de las transaminasas. Al contrario que para los valores de hiperlactacidemia, fue más frecuente la normalidad de los valores de transaminasas que su alteración.

Se encontró una tendencia a la significación estadística entre la exposición a AZT intraparto y la presencia de elevación de transaminasas. No fue así para con el uso de IPs, fármacos no asociados a hepatotoxicidad por lo general. Típicamente son

los ITIAN, y sobre todo AZT, ddl y 3TC los más frecuentemente relacionados. Mientras que dentro de la familia de los ITINAN, ha sido el EFV el más asociado(142).

En otras series, como la de FIPSE(63), el porcentaje de niños que presentaron elevación de la GOT presentó un máximo de hasta el 17,2 % a los 3 meses de edad, siendo de un 5 % de los casos para la GPT. La diferencia con nuestra serie en cuanto a proporción de niños afectados y a cuándo se produce el pico máximo de incidencia de hipertransaminasemia puede deberse a sesgos no controlados en nuestros resultados. En la cohorte de Madrid no hubo asociación de hipertransaminasemia con el tipo de fármaco administrado durante la gestación.

6.10.3. Alteraciones cardiacas

La ausencia de relación entre las alteraciones cardiacas estructurales y la exposición intraútero a AR ha sido descrita de forma bastante homogénea en los diferentes estudios, tanto en pacientes con infección por el VIH y de forma análoga en expuestos a AR pero no infectados(65,67,143,144).

Wyman et al. determinaron que la realización de un screening ecográfico precoz en los RN-VIHEXP llevaba a una detección entre cinco y diez veces de más anomalías en los RN-VIHEXP expuestos no infectados respecto a la población general. Esta proporción no era mayor si a dicha población control se la exponía al mismo sistema de screening(65).

No obstante, los RN-VIHEXP expuestos pero no infectados, presentar una menor contractilidad a nivel de VI, sin presencia de alteraciones estructurales, únicamente funcionales y transitorias(67,145). Por el contrario, RN-VIHEXP expuestos y finalmente infectados, presentan anormalidades estructurales y funcionales lentamente progresivas.

En nuestra serie de los 42 niños en los que se determinó una alteración ecográfica, 28 % de aquellos de los que se tuvo registro, solo uno presentó una alteración de la contractilidad ventricular sin ningún otro tipo de alteración estructural.

En la serie de Lipschults et al. la exposición intraútero a ARV se asoció a una mejora de la contractilidad del VI frente a aquellos RN-VIHEXP no expuestos a fármacos, sin embargo, estos RN-VIHEXP asociaban una reducción del volumen del VI y una disminución del tabique, lo que podría relacionarse con alteraciones del desarrollo miocárdico, pese al mantenimiento de una función conservada(67). Estos hallazgos se relacionarían a la exposición sobre todo de ITIAN, ya que otros fármacos como los IPs no pasarían la barrera placentaria.

En nuestra serie no hubo ningún parámetro asociado de forma significativa a los hallazgos patológicos en el screening neonatal, aunque la exposición a TAR correcta presenta una tendencia a la significación estadística, no obstante, como se ha planteado, la evidencia es clara de que per sé la exposición a AR no favorece las malformaciones cardíacas.

6.10.4. Efectos adversos hematológicos durante la exposición a antirretrovirales durante el periodo neonatal

La toxicidad hematológica de los AR ha sido probada tanto in vitro como in vivo. Sobre todo la AZT puede inducir supresión tanto a nivel de la línea eritroide como mieloide. La exposición intraútero a AR tiene una indudable influencia en la toxicidad hematológica neonatal. Los ITIAN y ITINAN pasan la barrera placentaria y las concentraciones en sangre de cordón son equiparables a las plasmáticas maternas(146), a todo ello se suma la exposición directa en la profilaxis del RN.

En nuestra serie menos de la mitad de los RN-VIHEXP a los que se les realizó un hemograma en periodo neonatal (bajo la administración de la profilaxis con AR) presentaron alguna alteración hematológica (42,45 %).

De los 172 casos con registro de control de hemograma, la presencia de anemia fue la alteración más frecuentemente detectada en 26,74 %, seguida de la neutropenia en el 18,6 %. Hubo 4 casos de hiperlactacidemia (2,32 %) y un único caso de trombocitopenia (0,58%). En el estudio realizado por Fernandez-Ibieta et al.

en la cohorte FIPSE de Madrid(61), la proporción de niños que presentaron anemia, manteniendo el mismo sistema de gradación de efectos adversos, fue similar a nuestros resultados con un 30,1 %.

De los casos con anemia, un 21,7 % habían presentado anemia en el control de hemograma al nacimiento. La anemia se asoció de forma estadísticamente significativa al haber recibido profilaxis con 3 fármacos tanto de forma global como una vez excluidos aquellos RN-VIHEXP que ya la presentaban al nacimiento. En el análisis bivalente realizado en el que también se evaluaron otros factores como prematuridad, CV materna preparto y la TAR recibida por la madre, aunque todos estos factores se perfilaron como factores de riesgo, ninguno de ellos lo hizo de forma estadísticamente significativa. Esto contrasta con los resultados de la cohorte de Madrid, en la que la prematuridad y la TAR con IPs se asociaban de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$ y $p = 0,05$) con la presencia de anemia(61); mientras que el tipo de profilaxis recibida por el RN-VIH, no influía en ningún tipo de alteración hematológica.

En un estudio con diseño similar realizado en una cohorte canadiense, con 148 RN-VIHEXP incluidos(147), la presencia de anemia \geq grado 1 se presentó en el 50 % de los RN que recibieron profilaxis con 3 fármacos, en contraposición a un 39 % en el grupo de AZT en monoterapia, estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,04$). En esta muestra el grado de anemia presentada por los expuestos a triple terapia fue en todos los casos ≤ 2 , no habiendo ningún caso de anemia grado 3, lo cual difiere de nuestra cohorte.

De los RN-VIHEXP de nuestra cohorte con profilaxis triple, el 12,8 % presentaron una anemia ≥ 2 , lo que contrasta con la cohorte FIPSE con un 4,3 % del total(61), pero mejora los datos presentados por otras series, como la canadiense en la que fue del 32 %(147) o la del estudio NICHD-HPTN 040/PACTG 1043, con un 26 %(127).

Las diferencias en este parámetro entre ambos estudios se justifican por la presencia de exposición intraútero a AR y su efecto acumulativo en la cohorte canadiense frente al estudio de Nielsen-Saines et al., en el que ninguna madre había

recibido profilaxis. Este hecho contrastaría, no obstante, con nuestra serie. Las diferencias observadas se podrían justificar, en primer lugar, por unos peores resultados en cuanto a la profilaxis materna, siendo la TAR correcta en un 90 % frente a una 59,6 % respectivamente y, en segundo lugar, por el tipo de pauta, ya que en esta cohorte todos los RN-VIHEXP recibieron 6 semanas de AZT, principal fármaco asociado a la presencia de anemia, frente a un 50 % en nuestra serie. Finalmente, un 39,6 % de los RN-VIHEXP de esta cohorte recibieron TMP-SMX, cuya toxicidad podría añadirse. No obstante, no se ha considerado en el análisis ya que la mayoría de los controles analíticos se realizaron antes del comienzo de este fármaco.

Resulta interesante destacar, la opción de cambio en la pauta AR en los casos de efectos adversos hematológicos, sobretodo asociados a AZT tanto en monoterapia como en combinación. En el estudio desarrollado por Smith et al, el 75 % de los RN-VIHEXP que presentaban algún tipo de toxicidad hematológica y a los que se les cambió de AZT a d4T presentaron una mejoría clínica(147). La d4T ha sido empleado en otros estudios con un buen perfil de seguridad(148,149). En nuestra serie la toxicidad se manejó con cambios de dosificación de la AZT, su suspensión o incluso mediante la transfusión en los casos de anemia grave, no habiendo registro de este tipo de sustitución de AR.

En nuestro estudio ninguno de los otros efectos adversos (neutropenia, trombocitopenia o hiperlactacidemia) se asoció de forma significativa a la pauta de AR recibida por el RN-VIH. Esto concuerda con el estudio canadiense, en el que junto con la anemia, sólo la hiperbilirrubinemia se asoció de forma significativa a la triple terapia(147).

La neutropenia estuvo presente en el 18,6 % de los casos, asociándose a la prematuridad como único factor de riesgo, no siendo relevante el tipo de pauta AR administrada al RN-VIH. En otros estudios como el de la cohorte FIPSE, la proporción de neutropenia fue de hasta el 41,9 %, doblando nuestros datos(61). No obstante sí hubo concordancia entre nuestra serie y otras como la FIPSE o la holandesa, en cuanto a que la neutropenia como efecto adverso se asocia de forma significativa al factor prematuridad, más que a la exposición a AR, tanto en el análisis bi- como multivariante(61,146).

El ensayo clínico aleatorizado realizado por Nielsen-Saines et al. que se determinó la superioridad de la triple terapia como prevención de la TV frente a la monoterapia en los casos de alto riesgo y que actualmente se emplea como paradigma de que la triple terapia es más efectiva como profilaxis en los casos de alto riesgo, presentó una mayor incidencia de anemia y neutropenia efectos adversos asociados al empleo de tres fármacos, ambos de forma estadísticamente significativa(127), no obstante en la ponderación del riesgo, el empleo de esta pauta se sigue mostrando superior.



6.11. CASOS DE TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH

La tasa de TV fue del 2,42 % (5/208) en nuestra serie. Es ligeramente superior a lo descrito en otras series nacionales como la cohorte de Madrid, que presentó un 1,42 % (7), pero similar a otras series europeas, con cifras de hasta un 2,87 % (150). La valoración de estos casos no ha de ser la valoración de las medidas de prevención de la TV, sino como se ha descrito en otras publicaciones “oportunidades perdidas” en la prevención (7), bien sea por gestaciones mal controladas, diagnósticos no realizados o falta de cumplimiento terapéutico, ya sea durante la gestación o durante la profilaxis neonatal.

El tipo de casos en los que se ha producido la TV, se ha modificado de forma paralela a los cambios epidemiológicos de las gestantes observados al analizar el conjunto de la serie. Inicialmente, había un predominio de madres españolas, con gestaciones no controladas, adicción a DA y con mayor proporción de coinfecciones por VHB o VHC. Los dos primeros casos corresponden a este tipo de perfil. Posteriormente, se ha producido un cambio asociado al aumento de la migración, con más gestantes procedentes de países donde la infección por el VIH es endémica. Aunque las dos gestantes no españolas de esta serie fueron usuarias del sistema sanitario, continúa siendo un colectivo donde habría que centrar esfuerzos en el seguimiento, para evitar fallos diagnósticos o terapéuticos.

En nuestra serie, se encuentran tanto casos de diagnóstico pregestacional como durante la gestación. El momento del diagnóstico y su relevancia varía según las series. En la cohorte FIPSE, ninguno de los casos de TV correspondían a madres con diagnóstico gestacional, sino que en todos los casos se conocía la seropositividad de forma previa (7).

De nuestros casos, en tres de ellos hubo constancia de ausencia de tratamiento o de falta de cumplimiento del mismo. En los otros dos, éste fue correcto, y pese a ello, en el caso número 5, la CV fue detectable. En el estudio de la cohorte europea, la tasa de TV es claramente inferior en las gestantes con TAR durante la gestación respecto a aquellas que no habían recibido tratamiento, 1,20 % frente a un 11,5 %. Dentro del grupo con profilaxis correcta, se hallaron diferencias significativas

entre aquellas que habían comenzado la TAR previa a la gestación, 0,25 %, frente a aquellas que la habían comenzado a lo largo de la misma, 1,92 %(150).

En dos de los casos sin tratamiento, podemos asumir una CV detectable, aunque no tengamos registro de la misma. En los otros dos, bajo pauta TAR, la CV también fue detectable. En un estudio sobre la cohorte europea, se determinó la tasa de TV en gestantes atendiendo a los dinteles de CV, agrupando ésta según la tabla 6.11.4. Por un modelo de regresión logística se determinó que la OR para el riesgo de TV se multiplicaba por dos por cada aumento en un log₁₀ de la CV(151).

Tabla 6.11.4. Tasa de transmisión vertical del VIH según carga viral materna, estudio de la cohorte europea(151)

CV (cp/ml)	Tasa de transmisión vertical
<1,000	6,0 %
1,000 -10,000	14,4 %
10,000-100,000	17,5 %
> 100,000	41,7 %

Tabla 6.11.4. CV: carga viral.

Respecto al parto, de nuestros casos, en dos de ellos se realizó un parto vaginal, cuando habría estado indicada una cesárea. Estos casos pertenecen a los años 2002 y 2003. En la cohorte europea, la realización de una cesárea se asoció hasta a un 90 % de disminución del riesgo de TV(150). Actualmente, el dintel inferior para asegurar la ausencia de TV no está determinado. Así, las recomendaciones de realización de cesárea electiva varían de unas guías a otras. Las últimas recomendaciones españolas del PNS son las de indicar cesárea si >1000 cp/ml, individualización del caso entre 50 y 1000 cp/ml y parto vaginal por debajo de las 50 cp/ml(35), estas recomendaciones coinciden con las últimas guías del CDC de 2016(91).

No obstante, puede haber casos, aunque sean minoritarios, de TV en mujeres con CV indetectable en las que se haya realizado un parto vaginal, como fue el caso 3 de nuestra serie. Fernandez-Ibieta et al. presentaron un caso en su serie de la cohorte FIPSE(7) asociado a que la CV plasmática podría no siempre representar la actividad del virus en las secreciones cérvico-vaginales (SCV). Aunque la tendencia sea a que mujeres con CV plasmáticas bajas mantengan una CV baja en las SCV, no hay una relación directa, estando la CV en SCV condicionada a otros factores como el pH, la inflamación local, la respuesta inmune del huésped a nivel de mucosas, el ciclo menstrual, la concentración hormonal o la microbiota(153).

En dos de los casos de nuestra serie, no se realizó una correcta profilaxis intraparto. Esta medida se está perfilando como poco influyente en los casos de bajo riesgo dentro de la profilaxis de la TV, sobre todo basado en resultados de la cohorte francesa, aunque todavía la indicación está presente y de forma mandatoria en los casos de alto riesgo(7,34,52).

Las pautas de profilaxis del RN-VIHXP han estado sujetas a variaciones temporales y actualmente no existe aún un consenso a nivel internacional. En nuestra pequeña serie, dos de los niños infectados recibieron, aun siendo RN-VIHXP de alto riesgo de TV, profilaxis únicamente con AZT durante 6 semanas. Corresponden a casos previos a la estandarización de la triple terapia para los RN-VIHXP de alto riesgo. Los otros tres casos en los que se realizó profilaxis completa con tres AR, en dos de ellos hubo registro de un retraso en el comienzo de la misma y, en otro, de una administración irregular de los fármacos por parte de los padres. Las últimas recomendaciones de la SEIP, basadas en el PNS, propugnan un comienzo precoz de la profilaxis, idealmente en las primeras 6 horas postparto(54). El RN-VIHXP cuya madre había presentado una CV indetectable recibió tratamiento durante 6 semanas con AZT en monoterapia. Este caso actualmente habría recibido únicamente 4 semanas.

En ninguno de los casos el mantenimiento de la lactancia materna fue un factor de riesgo registrado para asociarlo a transmisión horizontal, sobre todo en el caso con CV indetectable (caso 3).

En nuestra serie, ninguno fue PEG, pese a presentar casos de CV detectable, exposición a DA o a la ausencia de TAR, cuya repercusión en ser PEG ha sido demostrada en esta revisión. Los RN expuestos a la infección presentan un peso y una talla inferior a aquellos no expuestos. No obstante, cuando se compara el ritmo de crecimiento, son sólo aquellos finalmente infectados lo que van a presentar un ritmo más decelerado(154).

El diagnóstico de la infección se realizó en todos los casos durante el periodo de seguimiento de los RN-VIHEXP y estando todos ellos asintomáticos al diagnóstico, lo que concuerda con la descripción de la historia natural de la infección vertical por el VIH, llevada a cabo por Barnhart et al. en la que la media de permanencia en un estadio N era de 10 meses(155). Contrasta con los casos presentados por Fernández-Ibieta et al., en cuya serie, 5 de los 9 lactantes presentaron síntomas al diagnóstico, 4 de ellos estadios C antes de los 6 meses y, dos de los mismos, infección por *P. jiroveci*, en un lactante de 2 meses y en otro de 6 meses(7).

La CV no fue elevada en todos los casos como suele ser la tónica(7,155), presentando uno de los casos 942 cp/ml. Los casos 3 y 4 presentaron un diagnóstico a los 4 y 5 meses, presentando negatividad de los tests virológicos realizados con anterioridad. En ambos se presentó un lapso de tiempo de varios meses respecto a la realización de la PCR previa, cuya negatividad pudo estar influida por la profilaxis neonatal. De este hecho surge la importancia de que al menos una de las PCR-VIH de control se realice por encima de los 3-4 meses(54,156). En el caso 3 se planteó el hecho de poder ser un falso negativo de la PCR-DNA, ya que existen casos en VIH-1 subtipo no-B que asocian falsos positivos, no obstante, estos son más frecuentes en población africana y no en europeos occidentales(155).

En nuestra serie, en el primer control de hemograma, dos RN-VIHEXP presentaron anemia y otro de neutropenia, todos ellos de grado leve, lo cual, dado que se trataba de la primera analítica realizada, no tendría por qué estar relacionado con la infección. Además, en ninguno de los casos, la primera PCR-VIH había sido positiva al nacimiento, orientando a ausencia de transmisión intraútero.

CONCLUSIONES



1. Aunque la TV del VIH en nuestro medio ha descendido enormemente en los últimos años, todavía es una realidad a la que ginecólogos, obstetras y pediatras han de enfrentarse. Es necesario implementar los protocolos durante la gestación, parto y postparto para alcanzar el objetivo de 0 % de TV.
2. Los programas de prevención de la TV deberán adecuarse a los cambios en la epidemiología de la infección, que en nuestra cohorte han mostrado inicialmente prevalencia alta de gestantes consumidoras de drogas, sobre todo por ADVP y con coinfección por el VHC, con un descenso paulatino a la par que se ha producido un aumento de las gestantes migrantes.
3. La cohorte en Málaga ha presentado resultados altamente concordantes con otras series nacionales o de países con similar perfil en cuanto a la implantación de medidas de prevención y a la tasa de transmisión de madre a hijo del VIH (2,4 % en nuestra serie). Pese a la mejoría en las medidas preventivas, se han seguido produciendo “oportunidades perdidas” o fallos en la cadena de prevención, documentación de información relativa a la infección por el VIH u otras coinfecciones, así como de abandonos en el seguimiento, por lo que siguen existiendo puntos importantes de mejora.
4. Las poblaciones migrantes en riesgo de exclusión social y las madres en situación de ADVP constituyen los colectivos más vulnerables, requiriendo medidas multidisciplinarias y concretas en este aspecto, así fue el caso de la introducción de un control clínico a los 12 meses en el seguimiento de los recién nacidos. Otras medidas podrían enfocarse hacia la promoción de screening en colectivos concretos, seguimiento más estrecho tanto a nivel prenatal como postnatal y de forma más integrada entre atención primaria y atención especializada...
5. Las pérdidas en el seguimiento a largo plazo y los fallos en la profilaxis del recién nacido se han identificado como factores de riesgo de TV en nuestro medio. La implementación de medidas en estas áreas concretas tendría repercusión en cuanto a la disminución del riesgo de contagio en nuestra región.
6. El uso de TAR durante la gestación o el uso de inhibidores de la proteasa no se asociaron a prematuridad en nuestro medio, concordante con otras series similares.
7. La TAR incorrecta durante la gestación y la CV detectable se asociaron con el diagnóstico de pequeño para la edad gestacional, la CV detectable presentó una asociación estadísticamente significativa.

8. La triple terapia en el recién nacido fue eficaz y segura. En nuestro estudio, se ha asociado a la persistencia de anemia transitoria pero no de neutropenia. La prevalencia de hiperlactacidemia fue menor a la descrita en otras series y clínicamente no relevante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shetty AK. Epidemiology of HIV Infection in Women and Children: A Global Perspective. *Curr HIV Res.* 2013;11:81–92.
2. ONUSIDA. A progress report on the Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. 2015.
3. WHO. Datos estadísticos mundiales. 2014. p 1-7.
4. Mahy M, Stover J, Kiragu K, Hayashi C, Akwara P, Luo C, et al. What will it take to achieve virtual elimination of mother-to-child transmission of HIV? An assessment of current progress and future needs. *Sex Transm Infect.* 2010;86 Suppl 2(Suppl 2):ii48-55.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Sureveillance Report. HIV/AIDS surveillance in Europe 2012. World Health Organization. 2012.
6. MSC. Vigilancia epidemiológica del VIH/sida en españa. 2013. p. 1-33.
7. Fernández Ibieta M, Amador JTR, Martín SG, González-tomé M. ¿Por qué se infectan aún niños con el virus de la inmunodeficiencia humana en España? *An Pediatr (Barc).* 2007;67(2):109–15.
8. Nicole H. Tobin GMA. NIH Public Access. *Immunol Rev.* 2013;254(1):143–69.
9. Kourtis AP, Amedee AM, Bulterys M, Danner S, Van Dyke R, O’Sullivan MJ, et al. Various viral compartments in HIV-1-infected mothers contribute to in utero transmission of HIV-1. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2011;27(4):421–7.
10. Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol.* 2010;37(4):721–37,vii.
11. Ioannidis JP, 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 Feb 15;183(4):539–45.
12. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis.* 2010;50(4):585–96.
 13. Bulterys M, Ellington S, Kourtis AP. HIV-1 and breastfeeding: biology of transmission and advances in prevention. *Clin Perinatol.* 2010;37(4):807–24, ix–x.
 14. Renjifo B, Gilbert P, Chaplin B, Msamanga G, Mwakagile D, Fawzi W, et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *Aids.* 2004;18(12):1629–36.
 15. Derdeyn C a, Hunter E. Viral characteristics of transmitted HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008 Jan;3(1):16–21.
 16. Wu X, Parast AB, Richardson BA, John-stewart G, Mbori-ngacha D, Rainwater SMJ, et al. Neutralization Escape Variants of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Are Transmitted from Mother to Infant Neutralization Escape Variants of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Are Transmitted from Mother to Infant. *J Virol.* 2006;80(2):835.
 17. Russell ES, Kweek JJ, Keys J, Barton K, Mwapasa V, Montefiori DC, et al. The genetic bottleneck in vertical transmission of subtype C HIV-1 is not driven by selection of especially neutralization-resistant virus from the maternal viral population. *J Virol.* 2011;85(16):8253–62.

18. Ahmad N. Molecular mechanisms of HIV-1 mother-to-child transmission and infection in neonatal target cells. *Life Sci.* 2011;88(21–22):980–6.
19. Walter J, Kuhn L, Aldrovandi GM. Advances in basic science understanding of mother-to-child HIV-1 transmission. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008 Mar;3(2):146–50.
20. Shapiro RL, Ndung'u T, Lockman S, Smeaton LM, Thior I, Wester C, et al. Highly active antiretroviral therapy started during pregnancy or postpartum suppresses HIV-1 RNA, but not DNA, in breast milk. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192(5):713–9.
21. De Rossi A. Virus–host interactions in paediatric HIV-1 infection *Current Opinion in HIV and AIDS.* *Curr Opin HIV AIDS.* 2007;2(5):399–404.
22. Tranchat C, Van de Perre P, Simonon-Sorel A, Karita E, Benchaïb M, Lepage P, et al. Maternal humoral factors associated with perinatal human immunodeficiency virus type-1 transmission in a cohort from Kigali, Rwanda, 1988-1994. *AIDS.* 1999;13(2):213–20.
23. Lynch JB, Nduati R, Blish C a, Richardson B a, Mabuka JM, Jalalian-Lechak Z, et al. The breadth and potency of passively acquired human immunodeficiency virus type 1-specific neutralizing antibodies do not correlate with the risk of infant infection. *J Virol.* 2011;85(11):5252–61.
24. Braibant M, Barin F. The role of neutralizing antibodies in prevention of HIV-1 infection: what can we learn from the mother-to-child transmission context? *Retrovirology.* 2013;10(1):103–27.
25. Diomedede L, Nyoka S, Pastori C, Scotti L, Zambon A, Sherman G, et al. Passively Transmitted gp41 Antibodies in Babies Born from HIV-1 Subtype C-Seropositive Women : Correlation between Fine Specificity. *J Virol.* 2012;86(8):4129–38.

26. Tugizov SM, Herrera R, Veluppillai P, Greenspan D, Soros V, Greene WC, et al. Differential transmission of HIV traversing fetal oral/intestinal epithelia and adult oral epithelia. *J Virol.*2012;86(5):2556–70.
27. Mark S, Murphy KE, Read S, Bitnun A, Yudin MH. HIV mother-to-child transmission, mode of delivery, and duration of rupture of membranes: Experience in the current era. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:1-5.
28. Masur H, Brooks JT, Benson CA, Holmes KK, Pau AK, Kaplan JE. Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents : Updated Guidelines From the Centers for Disease Control and Prevention , National Institutes of Health , and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2014;58(9):1308–11.
29. Thea DM, Aldronvandi G, Kansasa C. Postweaning breast milk HIV-1 viral load, blood prolactin and milk volume. *NIH Public Access.* 2007;20(11):1539–47.
30. Coutsooudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM, African S. Early reports Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa : a prospective cohort study. *Lancet.*1999;354(9177):471–6.
31. Niehues T, Baumann U, Buchholz B, Dunsch D, Funk M, Königs C, et al. Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern. *Monatsschrift Kinderheilkd.*2006;154(6):565–77.
32. Kuhn L. Milk mysteries: Why are women who exclusively breast-feed less likely to transmit HIV during breast-feeding? *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):770–2.
33. Lim Y, Kim JY, Rich M, Stulac S, Niyonzima JB, Fawzi MCS, et al. Improving prevention of mother-to-child transmission of HIV care and related services in

- Eastern Rwanda. PLoS Med. 2010;7(7):e1000302.
34. Polo-Rodríguez R, Muñoz-Gállego E, Iribaren JA, González-Tomé MI. Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en relación con la reproducción, el embarazo, el parto y la profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. Clin Infect Dis. 2014;32(5).
 35. Lozano F, Pedrol PD, Polo R. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2011:85-91.
 36. Heidari S, Mofenson L, Cotton MF, Marlink R, Cahn P, Katabira E. Antiretroviral Drugs for Preventing Mother-to-Child Transmission of HIV: A Review of Potential Effects on HIV-Exposed but Uninfected Children. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;57(4):290–6.
 37. Taylor G, Clayden P, Dhar J, Gandhi K, Gilleece Y, Harding K, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012. HIV Med.2012;13(July):87–157.
 38. Tricco AC, Antony J, Angeliki V a, Ashoor H, Hutton B, Hemmelgarn BR, et al. Safety and effectiveness of antiretroviral therapies for HIV-infected women and their infants and children: protocol for a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev.2014;3(1):51–7.
 39. Suksomboon N, Poolsup N, Ket-Aim S. Systematic review of the efficacy of antiretroviral therapies for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. J Clin Pharm Ther. 2007;32(3):293–311.
 40. Eshleman SH, Jackson JB. Nevirapine Resistance after Single Dose

- Prophylaxis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002;59–63.
41. HIVNET12. HPTN Studies HIV Prevention Trials Network.
 42. Polo Rodríguez R, Muñoz Galligo E, Iribarren JA, Domingo Pedrol P, Leyes García M, Maiques Montesinos V, et al. Executive summary of the Consensus Statement on monitoring HIV: pregnancy, birth, and prevention of mother-to-child transmission. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(5):311–9.
 43. Siegfried N, L VDM, Brocklehurst P, Tt S. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Review). *Cochrane Libr*. 2011;(7).
 44. Kennedy CE, Yeh PT, Pandey S, Betran AP, Narasimhan M. Elective cesarean section for women living with HIV : a systematic review of risks and benefits. *AIDS*.2017;31:1579–91.
 45. Jamieson DJ, Read JS, Kourtis AP, Durant TM, Lampe M a, Dominguez KL. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. *Am J Obstet Gynecol*.2007;197(3):S96-100.
 46. Thorne C. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission : changing practices in Western Europe. *HIV Med*. 2012;11(6):368–78.
 47. Read JS. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virys type 1. *N Engl J Med*.1999;340(13):977–87.
 48. ACOG committe opinio. Scheduled Cesarean Delivery and the Prevention of Vertical Transmission of HIV Infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73(234):279–81.
 49. Thorne C, Patel D, Fiore S, Peckham C, Newell M-L. Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy.

- Clin Infect Dis. 2005;40:466–74.
50. Aebi-Popp K, Mulcahy F, Glass TR, Rudin C, Martinez de Tejada B, Bertisch B, et al. Missed opportunities among HIV-positive women to control viral replication during pregnancy and to have a vaginal delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;64(1):58–65.
 51. CDC Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States Preconception Counseling and Care for HIV-Infected Women of. *Aidsinfo.* U.S. Department of Health and Human Services. 2016
 52. Briand N, Warszawski J, Mandelbrot L, Dollfus C, Pannier E, Cravello L, et al. Is intrapartum intravenous zidovudine for prevention of mother-to-child hiv-1 transmission still useful in the combination antiretroviral therapy era? *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):903–14.
 53. ECS. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one The European Collaborative Study *. *AIDS.* 1999;1704(28):1377–85.
 54. Noguera Julian A, De José MI. Recommendations issued by the Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases for the follow-up of the child exposed to the human immunodeficiency virus and to antiretroviral drugs during pregnancy and the neonatal period. *An Pediatr (Barc).* 2012;76(6):360.e1-9.
 55. Soriano V, Barreiro P, Nuñez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5):815–8.
 56. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy.* 2012;

12:271-279.

57. Domínguez-castellano Á, Arco A, Canueto-quintero J, Rivero-román A, Kindelán JM, Creagh R, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) sobre el tratamiento de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(8):519–34.
58. Whittaker E, Kampmann B. Early Human Development Perinatal tuberculosis New challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Hum Dev*. 2008;84(12):795–9.
59. Marín Gabriel M A., Fernández Ibieta M, González Tomé MI, Saavedra Lozano J, Barajas Sánchez V, Rojo Conejo P, et al. Infección congénita por citomegalovirus en hijos de madres infectadas por el VIH. *An Pediatría*. 2005;62(1):38–42.
60. Newell M-L, Bunders MJ. Safety of antiretroviral drugs in pregnancy and breastfeeding for mother and child. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8(5):504–10.
61. Fernández Ibieta M, Ramos Amador JT, González Tomé MI, Guillén Martín S, Bellón Cano JM, Navarro Gómez M, et al. Anemia y neutropenia en una cohorte de niños no infectados hijos de madres positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatría*. 2008 Dec;69(6):533–43.
62. Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):8–12.
63. Fernández Ibieta M, Cano JMB, Amador JTR, González-Tomé MI, Martín SG, Gómez MN, et al. In-utero antiretroviral exposure and mitochondrial toxicity in a cohort of uninfected infants born to HIV-1-infected women. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(4):180–8.

64. Ross a C, Leong T, Avery a, Castillo-Duran M, Bonilla H, Lebrecht D, et al. Effects of in utero antiretroviral exposure on mitochondrial DNA levels, mitochondrial function and oxidative stress. *HIV Med.* 2012;13(2):98–106.
65. Lai WW, Lipshultz SE, Easley KA, Starc TJ, Drant SE, Bricker JT, et al. Prevalence of Congenital Cardiovascular Malformations in Children of Human Immunodeficiency Virus-Infected Women The Prospective P2C2 HIV Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(6):1749–55.
66. Watts DH, Li D, Handelsman E, Tilson H, Paul M, Foca M, et al. Assessment of birth defects according to maternal therapy among infants in the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(3):299–305.
67. Lipshultz SE, Shearer WT, Thompson B, Rich KC, Cheng I, Orav EJ, et al. Cardiac effects of antiretroviral therapy in HIV-negative infants born to HIV-positive mothers: NHLBI CHAART-1 (National Heart, Lung, and Blood Institute Cardiovascular Status of HAART Therapy in HIV-Exposed Infants and Children cohort study). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(1):76–85.
68. Lipshultz SE, Cochran TR, Briston DA, Brown SR, Peter J, Miller TL, et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Futur Cardiol.* 2014;9(6):817–48.
69. Sibiude J, Chenadec J Le, Bonnet D, Tubiana R, Faye A, Dollfus C, et al. In Utero Exposure to Zidovudine and Heart Anomalies in the ANRS French Perinatal Cohort and the Nested PRIMEVA Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2015;61(2):270–80.
70. Xiao P, Zhou Y, Chen Y, Yang M, Song X, Shi Y. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity : a meta-analysis of cohort

- studies. *BMC pregnancy childbirth*. 2015;15:246–57.
71. Prieto LM, González-Tomé M-I, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(10):1053–8.
 72. Ibieta MF, Cano JMB, Amador JTR, González-Tomé MI, Martín SG, Gómez MN, et al. Exposición a antirretrovirales y crecimiento en una cohorte de niños no infectados, hijos de madre con VIH positivo. *An Pediatría*. 2009;71(4):299–309.
 73. Williams PL, Marino M, Malee K, Brogly S, Hughes MD, Mofenson LM. Neurodevelopment and in utero antiretroviral exposure of HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics*. 2010;125(2):e250-60.
 74. Bailey H, Townsend C, Cortina-Borja M, Thorne C. Insufficient antiretroviral therapy in pregnancy: missed opportunities for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Europe. *Antivir Ther*. 2011;16(6):895–903.
 75. Diaz C, Hanson C, Cooper E, Read JS, Al E. Disease progression in a cohort of infants with vertically acquired HIV infection observed from birth: the Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1998;18(2):221–8.
 76. Connor EM, Sperling R, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O’Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173–994.
 77. Nesheim S, Taylor a., Lampe M a., Kilmarx PH, Fitz Harris L, Whitmore S, et al. A Framework for Elimination of Perinatal Transmission of HIV in the United States. *Pediatrics*. 2012;130(4):738–44.
 78. GESIDA. Prevención de la transmisión vertical y tratamiento de la infección por

- el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:314–35.
79. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary JY, Ngo-Giang-Huong N, Koetsawang S, et al. Single-dose perinatal nevirapine plus standard zidovudine to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in Thailand. *The New England journal of medicine.* 2004;351:217–28.
 80. OMS. Antiretroviral drugs and the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in resource-limited settings. 2004;2:5–6.
 81. WHO. HIV / AIDS Programme antoretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: Towards universal access. Recommendations for a public health approach 2006 version. World Health Organization. Geneva. 2006.
 82. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, Gray G. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis.* 2003;187(5):725–35.
 83. Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), el Grupo de Estudio de Sida (GeSida / SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la i. 2007;1–102.
 84. Landes M, Newell M-L, Barlow P, Fiore S, Malyuta R, Martinelli P, et al. Hepatitis B or hepatitis C coinfection in HIV-infected pregnant women in Europe. *HIV Med.* 2008;9(7):526–34.
 85. Konopnicki D, Mocroft A, Wit S De, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al.

- Hepatitis B and HIV : prevalence , AIDS progression , response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19:593–601.
86. Mohsen AH, Murad S, Easterbrook PJ. Prevalence of hepatitis C in an ethnically diverse HIV-1-infected cohort in south London. *HIV Med*. 2005;6:206–15.
 87. Carrascosa A, Fernández J., Ferrández A, López-Siguero J., López D, Sánchez E. *Estudios Españoles de Crecimiento 1978/2000 (2010)*. Hércu. Barcelona; 2010:6.
 88. Prieto LM, González-Tomé M-I, Muñoz E, Fernández-Ibieta M, Soto B, Del Rosal T, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV-1 and risk factors for infection in Spain: 2000-2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(10):1053–8.
 89. Holgado-Juan M, Holgado-Juan MC, García-Ron MT, Esteban-F, ernández FJ, Manuel L, et al. Características de una cohorte materna con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(3):147–51.
 90. ECDC. Migrant health : Epidemiology of HIV and AIDS in migrant communities and ethnic minorities in EU / EEA countries. 2013:9-19.
 91. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Interrupción Voluntaria del Embarazo. Datos definitivos correspondientes al año 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 2015.
 92. González M, Amador JTR, Martín SG, Gallego EM. Evolución de la transmisión vertical del VIH y posibles factores involucrados. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62(1):25–31.
 93. Santiago-Munoz P, Roberts S, Sheffield J, McElwee B, Wendel GD. Prevalence

- of hepatitis B and C in pregnant women who are infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3Pt2):1270–3.
94. Hershov RC, Driscoll PTO, Handelsman E, Pitt J, Hillyer G, Serchuck L, et al. Hepatitis C Virus Coinfection and HIV load, CD4 + Cell percentage , and clinical progression to AIDS or death among HIV-Infected Women : Women and Infants Transmission Study. *Clin Infect Dis*. 2005;40(6):859–67.
95. Khamduang W, Ngo-Giang-Huong N, Gaudy-Graffin C, Jourdain G, Suwankornsakul W, Jarupanich T, et al. Prevalence, risk factors, and impact of isolated antibody to hepatitis B core antigen and occult hepatitis B virus infection in HIV-1-infected pregnant women. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1704–12.
96. Sampedro A, Mazuelas P, Rodríguez-Granger J, Torres E, Puertas A, Navarro JM. Serological markers in immigrant and Spanish pregnant women in Granada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(10):694–7.
97. Santiago B, Blázquez D, López G, Sainz T, Muñoz M, Alonso T, et al. [Serological profile of immigrant pregnant women against HIV, HBV, HCV, rubella, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, and *Trypanosoma cruzi*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(2):64–9.
98. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culhane 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(2):189–98.
99. Senise JF, Castelo A, Martínez M. Current Treatment Strategies , Complications and Considerations for the Use of HIV Antiretroviral Therapy during Pregnancy. *AIDS Rev*. 2011;13:198–213.

100. José López Aldeguer, Pulido F, Polo R, GESIDA. Recommendations of GESIDA / Spanish AIDS Plan on antiretroviral therapy in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(1):32–53.
101. Havens PL, Dyke R Van, Weinberg GA, Harza R. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. *Aidsinfo.* 2015.
102. Briand N, Jasseron C, Sibiude J, Azria E, Pollet J, Hammou Y, et al. Cesarean section for HIV-infected women in the combination antiretroviral therapies era, 2000–2010. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):335.e1-335.e12.
103. 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 Obs Gynecol.* 1995;173(1):585–9.
104. Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM, Gonzalez Quintero VH, Potter JE, O'Sullivan MJ. Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(6):482.e1-5.
105. Schulte J, Dominguez K, Sukalac T, Bohannon B, Fowler MG. Declines in low birth weight and preterm birth among infants who were born to HIV-infected women during an era of increased use of maternal antiretroviral drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004. *Pediatrics.* 2007;119(4):e900-6.
106. Townsend C, Schulte J, Thorne C, Dominguez KI, Tookey P a, Cortina-Borja M, et al. Antiretroviral therapy and preterm delivery-a pooled analysis of data from the United States and Europe. *BJOG.*2010;117(11):1399–410.
107. Thorne C, Patel D. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-

- infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS*. 2004;2325–41.
108. Townsend CL, Tookey P a, Newell M-L, Cortina-Borja M. Antiretroviral therapy in pregnancy: balancing the risk of preterm delivery with prevention of mother-to-child HIV transmission. *Antivir Ther*. 2010;15(5):775–83.
109. Tuomala RE, Shapiro D., Mofenson LM. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1863–70.
110. Szyld EG, Warley EM, Freimanis L, Cahn PE, Calvet GA, Duarte G, et al. Maternal antiretroviral drugs during pregnancy and infant low birth weight and preterm birth. *AIDS*. 2006;20(2):2345–53.
111. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS*. 2007;21(5):607-15.
112. Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, Livingston EG, Stek AM, Bardeguet AD, et al. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis*. 2010;201(7):1035–44.
113. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, Sullivan MJO. Is Antiretroviral Therapy during Pregnancy Associated with an Increased Risk of Preterm Delivery , Low Birth Weight , or Stillbirth? *J Infect Dis*. 2006;193:1195–201.
114. Moodley D. Cesarean section and vertical transmission oh HIV-1. *Lancet*. 1994.(8918):338.
115. ECS. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission a randomised clinical trial -The Lancet. *Lancet*.

- 1999;353:1035–9.
116. Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, Tubiana R, Teglas J-P, Faye A, et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS*. 2009;23(10):1235–43.
 117. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. *Aidsinfo*. U.S. Department of Health and Human Services. 2014.
 118. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, Sullivan MJO. Is Antiretroviral Therapy during Pregnancy Associated with an Increased Risk of Preterm Delivery , Low Birth Weight , or Stillbirth? 2006;193:1195–201.
 119. Ekouevi DK, Coffie PA, Becquet R, Tonwe-Gold B, Horo A, Thiebaut R, et al. Antiretroviral therapy in pregnant women with advanced HIV disease and pregnancy outcomes in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*. 2008;22(14):1815–20.
 120. Phiri K, Williams PL, Dugan KB, Fischer M a, Cooper WO, Seage GR, et al. Antiretroviral Therapy Use during Pregnancy and the Risk of Small-for-Gestational-Age Birth in a Medicaid Population. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):e169-75.
 121. Taylor GP, Dhar J, Kennedy MJ, Shea SO. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med*.2014;15(July 2012):1–77.
 122. Hankin C, Newell M, Tookey P. Long-term follow-up of uninfected children born

- to HIV-infected women and exposed to antiretroviral therapy: survey of parents' and health professionals' views. *AIDS Care*. 2007;19(4):482–6.
123. Hankin C, Lyall H, Willey B, Peckham C, Masters J, Tookey P. In utero exposure to antiretroviral therapy feasibility of long-term follow-up. *AIDS Care*. 2009;21(7):809–16.
 124. Vázquez M, Iriondo M, Agut T, Poó MP, Ibáñez M, Krauel X. Follow-up programme dropouts in very low weight newborns before two years of age. *An Pediatr (Barc)*.2011;74(5):309–16.
 125. Martín Ruano A. Mesa Redonda : Temas emergentes en Pediatría Problemática del niño inmigrante. *Bol Pediatr*. 2006;46:319–27.
 126. K. McKeegan, Rutstein R, Lowenthal E. Postnatal Infant HIV Prophylaxis A Survey of U.S. AIDS Patient Care. 2011;25(1):1–4.
 127. Joao EC, Pilotto JH, Gray G, Santos B, Fonseca R, Kreitchmann R, et al. Three Postpartum Antiretroviral Regimens to Prevent Intrapartum HIV Infection. *N Engl J Med*. 2013;366(25):2368–79.
 128. Haile-Selassie H, Townsend C, Tookey P. Use of neonatal post-exposure prophylaxis for prevention of mother-to-child HIV transmission in the UK and Ireland, 2001-2008. *HIV Med*. 2011 Aug;12(7):422–7.
 129. Ferguson W, Goode M, Walsh A, Gavin P, Butler K. Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 May;30(5):408–12.
 130. Doyle M, Atkins J, Rivera-Matos I. Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Pediatr Infect Dis*

- J. 1996;15(2):1102–6.
131. Madurga Revilla P, Aguar Carrascosa M, Pereda Pérez A, Modesto Alapont V, Montañés Sánchez A, Torres Martínez E, et al. [Retrospective study of risk factors of vertical transmission of hepatitis C virus]. *An pediatria*. 2012 Jun;76(6):336–42.
 132. ALHICE study group. HCV / HIV co-infection , HCV viral load and mode of delivery : risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS*. 2007;21:1811–5.
 133. García-Algar O, Mur Sierra A. Exposure to drugs of abuse in paediatrics. *An Pediatr (Barc)*.2013;79(2):65–7.
 134. Sprauve M. Substance Abuse and HIV in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1996;39(2):316–32.
 135. Observatorio Español sobre Drogas (OED) Informe 2009 del observatorio español sobre drogas. Situación y tendencias de los problemas de droga en España. Observatorio Español sobre Drogas. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas. Madrid. 2009.
 136. Williams PL, Seage GR, Van Dyke RB, Siberry GK, Griner R, Tassiopoulos K, et al. A trigger-based design for evaluating the safety of in utero antiretroviral exposure in uninfected children of human immunodeficiency virus-infected mothers. *Am J Epidemiol*. 2012;175(9):950–61.
 137. Noguera A, Fortuny C, Muñoz-Almagro C, Sanchez E, Vilaseca MA, Artuch R, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):e598-603.
 138. Giaquinto C, Romeo A de, Giacomet V, Rampon O, Ruga E, Burlina A, et al.

- Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission. *AIDS*. 2001;15(8):1074–5.
139. Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(9):782–8.
140. Imhof A, Ledergerber B, Gu HF, Haupts S, Weber R. Risk Factors for and Outcome of Hyperlactatemia in HIV-Infected Persons: Is There a Need for Routine Lactate Monitoring? *Clin Infect Dis*. 2005;41:721–8.
141. Soler-Palacín P, Martín-Nalda A, Martínez-Gómez X, Melendo S, Riudor E, Arranz J, et al. Hyperlactatemia and in utero exposure to antiretrovirals: is the control group the clue? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(8):752–8.
142. Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1 Suppl):S132-9.
143. Brogly SB, Abzug MJ, Watts DH, Cunningham CK, Williams PL, Oleske J, et al. Birth defects among children born to human immunodeficiency virus-infected women: pediatric AIDS clinical trials protocols 219 and 219C. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(8):721–7.
144. Knapp KM, Brogly SB, Muenz DG, Spiegel HML, Conway DH, Scott GB, et al. Prevalence of congenital anomalies in infants with in utero exposure to antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Feb;31(2):164–70.
145. Lipshultz SE, Easley KA, Orav EJ, Kaplan S, Starc TJ, Bricker JT, et al. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P 2 C 2 HIV): a cohort study. *Lancet*. 2002;1:368–73.
146. Bunders MJ, Bekker V, Scherpbier HJ, Boer K, Godfried M, Kuijpers TW.

- Haematological parameters of HIV- 1 uninfected infants born to HIV-1-infected mothers. *Acta Pediatr.* 2005;(April):1571–7.
147. Smith C, Forster JE, Levin MJ, Davies J, Pappas J, Kinzie K, et al. Serious adverse events are uncommon with combination neonatal antiretroviral prophylaxis: a retrospective case review. *PLoS One.* 2015 Jan;10(5):e0127062.
148. Singh A, Hemal A, Agarwal S, Dubey N, Buxi G. A prospective study of haematological changes after switching from stavudine to zidovudine-based antiretroviral treatment in HIV-infected children. *Int J STD AIDS.* 2014;Feb:1–8.
149. Wade NA, Unadkat JD, Huang S, Shapiro DE, Mathias A, Yasin S, et al. Pharmacokinetics and Safety of Stavudine in HIV-Infected Pregnant Women and Their Infants : Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 332. *J Infect Dis.* 2004;12208:2167–74.
150. European Collaborative Study. Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;40:458–65.
151. European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 : an important factor but not the only one The European Collaborative Study *. *AIDS.*1999;1704(28):1377–85.
152. Soler-Palacin P, Ciria Calavia L, Polo Rodríguez R. Recomendaciones CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS para el seguimiento del paciente pediátrico infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).2009.
153. Khopkar P, Sane S, Bichare S, Verma A, Kulkarni S. Association of plasma viremia with HIV-1 RNA levels in cervicovaginal lavage secretions in HIV-1 seropositive ART naïve women from Pune, India. *J Clin Virol.* 2013 Dec;58(4):730–2.

154. Study TEC. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics*. 2003;111:e52–60.
155. Barnhart X, Caldwell MB. Natural History of Human Immunodeficiency Infected Children : An Analysis From the Project Virus Pediatric Disease Spectrum in Perinatally of Disease II. *Pediatrics*. 1996;97(5):710–9.
156. Berenguer J, Polo R, Rivero A, GESIDA. Documento de consenso de GeSIDA / Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.2014.p 1-117.



