

Estimación de la prevalencia de infección por VIH-1 en la embarazada y efectividad de la zidovudina administrada durante la gestación en la prevención de la transmisión vertical

José Tomás Ramos Amador^a, Jesús Ruiz Contreras^a, Rafael Bastero^a, Carmen Barrio^b, Pilar Moreno^c, Rafael Delgado^c, Eloy Muñoz^d y Jesús Jiménez^d

^aUnidad de Inmunodeficiencias. ^bServicio de Neonatología. Departamento de Pediatría.

^cServicio de Microbiología. ^dDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

FUNDAMENTO: A pesar de la eficacia probada de la zidovudina (ZDV) administrada a la embarazada en la disminución de la transmisión vertical del VIH-1, existen importantes dudas sobre la efectividad y el cumplimiento en la práctica clínica. Los objetivos han sido determinar la efectividad de la ZDV durante el embarazo a las mujeres con infección por VIH en la reducción de la transmisión vertical (TV) y analizar la tendencia en el tiempo de la prevalencia de infección y de los casos identificados precozmente.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se han seleccionado los pares de madres/hijos seguidos prospectivamente desde el nacimiento, en el período comprendido entre el 1 de enero de 1987 y el 30 de octubre de 1997. Se ha considerado infectado al niño con anticuerpos positivos a partir de los 18 meses, o al menos 2 determinaciones mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positivas en los primeros 3 meses de vida.

RESULTADOS: Se han identificado 229 madres y 248 niños. Se administró ZDV a 34 madres en el embarazo con una media (DE) de 4,7 (3,1) meses. El valor medio de CD4 fue de 465 (261) células $\times 10^6/l$. Las únicas variables asociadas con un mayor riesgo de transmisión fueron el tiempo de rotura de bolsa (mediana en transmisoras 6 h, mediana en no transmisoras 1,04 h; $p = 0,023$) y el tratamiento con ZDV. De las madres tratadas durante el embarazo sólo un niño resultó infectado (TV 2,9%), frente a 37 niños en las no tratadas (TV 17,5%) ($p = 0,029$; *odds ratio* [OR]: 0,14; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,07-0,92). La prevalencia estimada de infección por VIH-1 en mujeres gestantes en nuestra área se sitúa en torno al 0,39% (IC del 95%: 0,34-0,45). En los primeros 5 años del período de estudio, 14 niños (9,7%) fueron identificados como seropositivos después del período neonatal, en comparación a sólo 3 a partir de 1992 ($p = 0,034$).

CONCLUSIONES: En este estudio, la prevalencia estimada de infección por VIH-1 en mujeres embarazadas es elevada. El tratamiento con ZDV durante el embarazo se asocia a una disminución en la transmisión vertical del VIH-1. Es posible que la disponibilidad de esta medida haya contribuido a la mayor identificación de las embarazadas seropositivas observada en el tiempo.

Palabras clave: VIH-1; Zidovudina; Transmisión vertical.

Estimate of the HIV-1 prevalence in pregnant women and effectiveness of zidovudine administered during pregnancy in reducing perinatal transmission

BACKGROUND: Despite the proven efficacy of zidovudine (ZDV) for reducing perinatal transmission of HIV-1, questions remain about its implementation and effectiveness in routine practice. The aims of this study were to assess the impact of ZDV administered during pregnancy in preventing perinatal HIV-1 transmission, and to determine the proportion of early identification of maternal HIV-1 infection over time.

PATIENTS AND METHODS: We prospectively followed from birth a cohort of children born between 1/1/1987 and 31/10/1997 to HIV-1-infected mothers. Infant infection status was assessed by follow-up beyond 18 months or HIV-PCR up to 3 months of age.

RESULTS: 229 mothers and 248 infants were identified in the cohort. ZDV was administered during pregnancy as monotherapy to 34 mothers for a mean of 4,7 (3,1) months prior to delivery. There were no differences in baseline characteristics between the treated and untreated groups. Mean (SD) CD4 cell count was 465 (261) cells $\times 10^6/l$. Factors associated with transmission were a more prolonged time of rupture of obstetric membranes (median 6 vs 1,04 hours; $p = 0,023$) and ZDV treatment. Among the ZDV-treated mothers only one child was infected (2,9%), whereas 37 children born to 212 untreated women became infected. (OR: 0,14; 95% CI: 0,07-0,92). The estimated prevalence of HIV-1 in pregnant women in our area is about 0,39% (95% CI: 0,34-0,45). From 1987 to 1991, 9,7% of infected women were not identified at the perinatal period, as compared to 2,5% in the last 5 years of the study period ($p = 0,034$).

CONCLUSIONS: In this study, the estimated prevalence of HIV-1 infection is high. ZDV during pregnancy is significantly associated with a decrease in perinatal transmission in our setting. The awareness of an effective treatment might have contributed to the increased identification of HIV-infected mothers prior to delivery observed over time in our cohort of children born to HIV-infected mothers.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 286-291

Correspondencia: Dr. J.T. Ramos Amador.
Unidad de Inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid.

Recibido el 7-1-1998; aceptado para su publicación el 2-9-1999

La pandemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) supone un gravísimo problema de salud pública en todo el mundo. Los casos pediátricos suponen un 1,7% del total en nuestro país, y la transmisión vertical (TV) es la principal vía de contagio de la infección por el VIH en el niño¹. La tasa de TV ha sido variable, oscilando entre el 13 y el 42%^{2,3}. Se ha documentado una mayor TV en situaciones de enfermedad materna más avanzada⁴⁻⁸, cuando existe una mayor exposición entre la madre y niño en el canal del parto⁸⁻¹⁰, en parto vaginal^{7,9,11}, y pretérmino⁹⁻¹². La administración de zidovudina (ZDV) durante la gestación, en el parto y al recién nacido en las primeras 6 semanas, según la pauta del protocolo ACTG 076, ha significado un avance capital en la reducción de la TV, alcanzándose una eficacia del 67%¹³. En la práctica clínica no siempre se cumplen las condiciones idóneas de este ensayo, puesto que con frecuencia la madre ha recibido tratamiento antirretroviral antes del embarazo, en ocasiones de forma prolongada con el consiguiente riesgo de selección y transmisión de cepas resistentes a ZDV¹⁴. No obstante, varios estudios han documentado la efectividad de la ZDV en el embarazo en condiciones distintas de las del ensayo ACTG 076^{15,16}. La mayoría de los estudios han encontrado asociación entre la carga viral materna y la TV¹⁷⁻²³, si bien no se ha demostrado un umbral por debajo del cual no exista transmisión¹⁸, y, además, la reducción en la TV no guarda una relación directa con el efecto en la carga viral²³. Se desconoce el mecanismo de actuación de la ZDV, puesto que la escasa magnitud de la reducción experimentada en la carga viral no explica el alto grado de eficacia¹⁷. Además del efecto antenatal mostrado por la ZDV, se cree que la administración precoz al recién nacido podría actuar como profilaxis post-exposición, de manera análoga a lo que ocurre tras la exposición a pinchazos accidentales con sangre contaminada²⁴. El objetivo primordial del estudio ha sido determinar el papel desempeñado por la

TABLA 1

Hijos de madres con infección por el VIH

	Infectados	No infectados	Total
Seguimiento de cohorte desde recién nacido*	38	208	248
Nacidos en hospital antes de 1987	5	7	12
Nacidos en otros hospitales antes de 1987	4	4	4
Nacidos en otros hospitales después de 1987	29	20	49
Nacidos en hospital desde 1987 no identificados de recién nacidos	8	9	17
Perdidos durante el seguimiento (clase E)			18
Nacidos en hospital después del 31-7-1997 (clase E actual)			5
Madre tratada con terapia de combinación en el embarazo			2
Global	84	246	355

*Distribución por años: hijos recién nacidos de madre seropositiva (infectados):

1987: 17 (5); 1988: 20 (5); 1989: 20 (5); 1990: 30 (4); 1991: 30 (3).

Cohorte: 117 (22). No identificados al nacimiento: 14 (7).

Prevalencia estimada: 0,39% (IC del 95%: 0,33-0,46).

1992: 32 (6); 1993: 23 (1); 1994: 27 (3); 1995: 20 (4); 1996: 16 (1).

Cohorte: 118 (15). No identificados al nacimiento: 3 (1).

Prevalencia estimada: 0,38% (IC del 95%: 0,32-0,45).

1997: 13 (1).

omitió la realización de antigenemia p24, efectuándose serología tan sólo al nacimiento, y a los 6, 12 y 18 meses para confirmar la infección o la negativización de anticuerpos.

Las subpoblaciones linfocitarias y serología frente al VIH materna analizadas han sido las más próximas al parto. La carga viral materna analizada ha sido también la más cercana al parto, habitualmente en las primeras 48 h desde el nacimiento. La carga viral materna se ha realizado de forma sistemática en nuestro hospital desde febrero de 1995. Se ha analizado mediante cuantificación de ARN del virus por PCR cuantitativa con técnica de Amplicor (Laboratorios Roche), hasta enero de 1997, y con técnica de Chiron (Chiron, Diagnostics, Emerville, EE.UU.) desde entonces, con límite de detección de 500 copias/ml con ambas técnicas.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con un paquete informático STAT-view de Apple-McIntosh. Para la comparación de variables cualitativas, se ha utilizado la prueba de la χ^2 , con aplicación del test exacto de Fisher para muestras pequeñas. La comparación de variables cuantitativas en las madres transmisoras y no transmisoras se ha realizado mediante la t de Student para muestras que siguen una distribución normal, como la edad de la madre, el peso y la edad gestacional del recién nacido, o el tiempo de rotura de bolsa, así como con la prueba de Mann-Whitney para las que no siguen una distribución normal, como recuento de CD4 y carga viral. Se ha considerado significativa una $p < 0,05$. Los resultados se expresan como la media (desviación estándar).

TABLA 2

Características de la población estudiada

	Número	Porcentaje
Factor de riesgo		
UDVP (54% durante el embarazo)	196	80,81
Contacto heterosexual	42	17,07
Transfusión	2	0,81
Desconocido	6	2,6
Situación clínica en embarazo		
Asintomática	224	91,8
Sintomática	20	8,2
Desconocido	2	1

n: 229 madres, con un total de 246 embarazos y 248 niños;

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

administración de ZDV en el embarazo en la reducción de la TV en nuestro medio. También se ha pretendido estimar la prevalencia de la infección por el VIH en la embarazada y el grado de detección de la infección durante el período perinatal, y su evolución en el tiempo.

Pacientes y métodos

Población estudiada

De todas las pacientes seropositivas que han dado a luz en nuestro hospital, se han seleccionado los pares de madres/hijos que han sido seguidos prospectivamente desde el nacimiento, en el período comprendido entre el 1 de enero de 1987 y el 30 de octubre de 1997. El hospital es de carácter terciario, está dotado con 140 camas pediátricas y atiende una población de 789.000 habitantes. El número de partos anuales atendidos en el hospital en el período de estudio ha ido disminuyendo, situándose el número de recién nacidos vivos en torno a los 8.500 en 1987 y 5.826 en 1996. Hasta el 30 de octubre de 1997, se ha seguido en nuestra unidad un total de 355 niños hijos de madre seropositiva, de los cuales 84 están infectados. En el presente estudio solamente se han analizado los 248 niños (38 niños infectados) nacidos en el hospital a partir del 1 de enero de 1987, con un seguimiento prospectivo desde el nacimiento superior a 3 meses. De los 107 niños excluidos del estudio, 16 habían nacido antes de 1987, 66 fueron identificados después del período neonatal (17 en nuestro hospital, 49 en otros centros) y 18 fueron perdidos durante el seguimiento cuando se encontraban en estadio indeterminado. Además, se han excluido del estudio 5 niños nacidos después del 31 de julio de 1997, y por tanto con un seguimiento menor de 3 meses, y 2 fueron excluidos porque la madre recibió terapia con otros antirretrovirales asociados a ZDV durante el embarazo (ZDV + ddl, y ZDV + ddC) (en la tabla 1 se desglosan los pacientes seguidos en

la Unidad). En nuestro hospital no se hace serología frente a VIH en el embarazo como cribado, si bien en los últimos 2 años se ofrece de forma sistemática a toda embarazada. Para la estimación de la prevalencia no se han tenido en cuenta las interrupciones voluntarias del embarazo (IVES).

Se ha considerado como infectado al niño con anticuerpos IgG frente a VIH positivos a partir de los 18 meses detectados mediante técnica de ELISA, confirmada por Western-Blot. Desde la disponibilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en nuestro hospital (marzo de 1993) se ha considerado infectado al niño con al menos 2 determinaciones positivas en los primeros 3 meses de vida. Se ha considerado como no infectado al niño con negativización de anticuerpos a los 18 meses o al menos 2 PCR negativas a los 3 meses.

Desde el inicio del protocolo de seguimiento, se han recogido prospectivamente las siguientes variables maternas: edad, conducta de riesgo de infección por el VIH, paridad, uso de drogas durante el embarazo y tipo de parto, así como estadio clínico, subpoblaciones linfocitarias, antigenemia p24 y carga viral más próximas al parto. Desde febrero de 1995 se han recogido prospectivamente datos obstétricos relacionados con la transmisión, como el tiempo de rotura de bolsa, el tiempo de dilatación y período expulsivo, la utilización de instrumental durante el parto, la existencia de monitorización interna o episiotomía. Retrospectivamente, se han recogido los mismos datos en las historias obstétricas disponibles. Respecto al recién nacido, se han recogido la edad gestacional y los datos de somatometría al nacimiento. Durante el período de estudio no han existido diferencias significativas en las prácticas obstétricas en el hospital, a excepción de una menor frecuencia de monitorización interna en los últimos años en las madres seropositivas.

Para el cálculo de la tasa de transmisión vertical, se ha considerado cada embarazo por separado, y los 2 embarazos gemelares (ambos de niños no infectados) como únicos. Por tanto, se han considerado 38 niños infectados, y 246 embarazos. En el cálculo de esta tasa no se han incluido los niños indeterminados o perdidos en el seguimiento, asumiendo en ellos que la proporción de infectados es la misma que en los niños de la cohorte.

Métodos de laboratorio

Desde el inicio del protocolo de seguimiento se ha realizado serología frente al VIH cada 3 meses hasta la edad de 18 meses mediante técnicas de ELISA y Western-Blot. Además, se ha realizado determinación de Ag p24. Desde marzo de 1993 se dispuso de técnica de PCR de forma sistemática como diagnóstico del ADN proviral del VIH-1 en células mononucleares de sangre periférica, realizándose esta prueba en las primeras 48 h de vida, y a los 1, 2, 3 y 6 meses. Para la detección de ADN del VIH-1 se utilizó una técnica comercial (Amplicor HIV-1, Roche Diagnostic Systems, EE. UU.) según se ha descrito previamente²⁵. Se ha considerado positiva toda muestra con densidad óptica superior a 0,350 en la lectura espectrofotométrica. Desde la aplicación de esta técnica se

Resultados

Características de la población estudiada

Se ha identificado un total de 229 madres y 248 niños, de los cuales 137 fueron mujeres y 111 varones. Durante el período de seguimiento de la cohorte, 213 madres tuvieron un único embarazo, 13 madres tuvieron 2 embarazos (uno de ellos gemelar), y 3 madres 3 embarazos cada una (uno de ellos gemelar). En 2 ocasiones en las cuales existió más de un embarazo, uno de los niños resultó infectado. La edad media de las madres fue de 25,7 (4,1) años, con una mediana de 25 y un rango entre 16 y 41 años. La conducta de riesgo materno para la adquisición de la infección por VIH fue el uso de drogas por vía parenteral (UDVP) en el 81% de los casos, de los cuales en el 54% se recogió el antecedente de consumo durante el embarazo. La mayoría (92%) de las madres estaban asintomáticas durante el embarazo, con inmunodepresión leve. La media de linfocitos CD4 fue 465 (261) células $\times 10^6/l$ (mediana 460, rango 3-1.265) en los 100 casos en que se determinó. El Ag p24 fue negativo en el 90% de las 128 pacientes en quienes se realizó la prueba. La carga viral fue determinada en 66 madres con resultados muy variable, oscilando entre menores de 500 copias/ml y 329.749 (media 19.504 [45.338], mediana 4.317 copias/ml). En el 83% de los casos el parto fue vaginal y en el 17% mediante cesárea. La cesárea fue urgente en el 58% de los casos, y en el 42% electiva. El tiempo

TABLA 3

Variables clínicas y analíticas y transmisión vertical

	n*	Infectados	n*	No infectados	OR (IC del 95%)	p
Edad materna (años)	35	24,6 (3,7)	198	25,9 (4,1)		0,09
Factor de riesgo (UDVP/no UDVP)	38	29/9 (76/24%)	193	156/37 (81/19%)	0,8 (0,41-1,57)	0,61
Situación clínica (asintomático/sintomático)	38	37/1 (97/3%)	207	188/19 (91/9%)	3,74 (0,56-1,59)	0,32
Cifra de linfocitos CD4	13	435 (186)	87	470 (271)		0,81
Antigenemia p24 (-/+)	14	12/2 (86/14%)	113	102/11 (90/10%)	1,46 (0,37-5,82)	0,94
Carga viral***, media (DE), mediana (rango)	8	10.452 (13.859) 4.193 (2.803-43.699)	58	20.753 (48.035) 4.664 (500-329.749)		0,69 ***
Parto (parto vaginal/cesárea)	38	28/10 (74/26%)	208	171/37 (82/18%)	1,51 (0,79-2,89)	0,13
Tiempo de rotura de bolsa (h)	33	11,14 (15,16)	172	5,6 (12,1)		0,023
Edad gestacional del recién nacido	38	38 (3,0)	198	38,6 (2,2)		0,17
Peso del recién nacido	38	2.618 (660)	198	2.722 (482)		0,25
ZDV en el embarazo/no ZDV	38	1/37 (97/3%)	208	33/175 (16/84%)	0,14 (0,07-0,92)	0,029

*n: Número de pacientes con datos disponibles; **PCR-RNA- (copias/ml); ***U de Mann-Whitney; UDVP: usuarias de drogas por vía parenteral; ZDV: zidovudina

TABLA 4

Tratamiento con zidovudina

	n	Infectados	Transmisión vertical (IC del 95%)	OR (IC del 95%)	p*
Madres tratadas con ZDV durante el embarazo	34	1	2,9% (0,15-13,66)	14 (0,07-0,92)	0,029
ZDV previa (duración entre 3 y 9 meses)**	7				
ddl previa	4				
Componentes de ACTG 076 ¹³					
Embarazo + parto + recién nacido	26	1			
Embarazo + recién nacido	1				
Embarazo solo	7				
Madres no tratadas con ZDV	212	37	17,5% (12,8-23)		

n: 229 madres, con un total de 246 embarazos y 248 niños. ZDV: zidovudina; ddl: didanosina.

*Prueba exacta de Fisher; **duración de ZDV antes del parto. Media (DE): 4,7 meses (3,1) mediana/rango: 5 meses/7 días- 9 meses.

No incluidos en el análisis comparativo anterior, hubo 10 casos en los que la madre recibió zidovudina en el parto, en 8 de los cuales no se continuó en el niño (resultando 2 infectados), en 2 se continuó durante las primeras 6 semanas y en 4 la madre no recibió zidovudina ni en el embarazo ni en el parto pero sí el recién nacido (resultando un infectado).

se exponen las características clínicas y analíticas de las madres transmisoras y no transmisoras.

Características de las madres tratadas

Se administró ZDV a 34 madres durante el embarazo, de las cuales 7 ya habían recibido ZDV previamente (ZDV en monoterapia en 5 pacientes, ZDV + 3TC en un caso, y ZDV + ddl en otro), y 4 ddl en monoterapia. En tan sólo 4 casos se utilizó ZDV antes de 1995. La duración media del tratamiento con ZDV durante el embarazo fue de 4,7 (3,1) meses antes del parto, con una mediana de 5 meses y rango entre 7 días y 9 meses. La duración del mismo en las madres tratadas previamente con ZDV osciló entre 3 y 9 meses. En 26 casos se administró ZDV también en el parto y al recién nacido siguiendo la pauta administrada en el protocolo ACTG 076¹³. En un caso se trató a la madre en el embarazo y también al recién nacido, pero no durante el parto. En 7 casos el único componente del tratamiento fue sólo durante el embarazo. En 10 madres, no tratadas durante el embarazo, se administró ZDV en el parto (todas ellas a partir de 1995), que se continuó en 2 niños al nacimiento. En 4 casos las madres no recibieron ZDV durante el embarazo o parto, pero sí los niños durante las primeras 6 semanas (**tabla 4**).

Las madres tratadas fueron algo mayores de edad que las no tratadas (27,8 [4,4] años, en las tratadas frente a 25,4 [3,9] años en las no tratadas). No se encontraron otras diferencias clínicas en las madres del grupo tratado y el no tratado. Del mismo modo, no se encontraron diferencias en las subpoblaciones linfocitarias, la proporción de positividad de antigenemia p24 o la carga viral entre las madres tratadas y no tratadas. Tampoco se observaron diferencias significativas en el tiempo de rotura de bolsa o en las características del recién nacido entre el grupo tratado y el no tratado. En la **tabla 5** se exponen las características de los dos grupos.

TABLA 5

Comparación de las características de madres tratadas y no tratadas con zidovudina

	n*	Tratadas	n*	No tratadas	p
Edad materna (años)	34	27,8 (4,4)	199	25,4 (3,9)	0,0014
Factor de riesgo (UDVP/no UDVP)	34	27/7 (79/21%)	194	157/37 (81/19%)	0,93
Situación clínica (asintomático/sintomático)	34	29/5 (85/15%)	203	189/14 (93/9%)	0,25
Cifra de CD4	33	465 (247)	87	466 (270)	0,98
Antigenemia p24 (-/+)	27	12/2 (86/14%)	101	90/11 (90/10%)	0,86
Carga viral***, media (DE), mediana (rango)	25	18.075 (22.407) 8.005 (500-80.569)	41	20.376 (55.174) 4.114 (500-329.749)	0,84
Parto (parto vaginal/cesárea)	34	25/9 (74/26%)	208	177/31 (85/15%)	0,16
Tiempo de rotura de bolsa (h)	32	3,04 (5,9)	173	7,2 (13,6)	0,09
Edad gestacional del recién nacido	34	38 (2,7)	202	38,6 (2,2)	0,21
Peso del recién nacido	34	2.605 (648)	202	2.722 (489)	0,23

*Número de pacientes con datos disponibles; **PCR-RNA- (copias/ml); UDVP: usuarias de drogas por vía parenteral; ZDV: zidovudina.

de rotura de bolsa amniótica osciló entre 0 y 80 horas (media 6,5 [12,8] h, mediana 1,4). La incidencia de partos pretérmino fue del 16%, siendo la media de edad gestacional 38,5 (2,3) semanas con rango entre 29 y 43. El peso de los recién nacidos osciló entre 1.100 y 4.000 g (media 2.705 [514]). En la **tabla 2** se exponen algunas características de la población estudiada.

En el análisis univariante no se ha detectado diferencia en la transmisión vertical en relación a la edad, la situación clínica de la madre, el factor de riesgo de VIH, el

consumo de drogas durante el embarazo, las subpoblaciones linfocitarias, la proporción de antigenemia p24 o la carga viral en las madres transmisoras y en las no transmisoras. Tampoco se han demostrado diferencias en relación al tipo de parto, la edad gestacional o la proporción de prematuridad. En cambio, sí se ha observado una diferencia significativa entre la duración de la rotura de bolsa amniótica entre las madres transmisoras (media 11,1 [15,2] h, mediana 6 h) y las no transmisoras (media 5,6 [12,1] h, mediana 1,04 h; p = 0,23). En la **tabla 3**

Las madres tratadas con ZDV han tenido una transmisión notablemente inferior a las no tratadas. De las 34 madres tratadas durante el embarazo sólo un niño resultó infectado (TV 2,9%; IC del 95%: 0,14-13,6), frente a 37 niños en los 212 embarazos de madres no tratadas (TV 17,5%; IC del 95%: 12,8-23,0%; $p = 0,029$; OR: 0,14; IC del 95%: 0,07-0,92). Por tanto, en nuestra serie el tratamiento con ZDV reduce en un 83% el riesgo de transmisión vertical. De las 10 madres tratadas durante el parto, hubo 2 niños infectados (TV 20%). En los 4 recién nacidos que recibieron ZDV, cuya madre no fue tratada, uno de ellos resultó infectado (TV 25%).

Estimación de la prevalencia de la infección por VIH en la embarazada

En los primeros 5 años del período de estudio, 14 niños (de 131) (9,7%) fueron identificados como hijos de madre seropositiva después del período neonatal, en comparación a sólo 3 de 121 (2,5%) nacidos de 1992 a 1996 ($p = 0,034$). Estos 17 niños no han sido incluidos en el estudio de cohorte al no ser detectados al nacimiento.

Si consideramos que en los primeros 5 años del período de estudio ha habido 7 niños infectados no identificados al nacimiento y aplicamos el 17,5% de tasa de transmisión vertical obtenida en la población no tratada con ZDV, ello supondría que habría 40 niños hijos de madre seropositiva no identificados en este período. Esta cifra añadida a los 117 niños detectados al nacimiento, y dividida por el número de partos atendidos en nuestro hospital en este período (40.104 partos), nos puede dar una idea aproximada de la prevalencia de infección en mujeres embarazadas en este período, situándose en torno al 0,39% con un intervalo de confianza del 95% comprendido entre el 0,33 y el 0,46%. En los 5 años desde 1992 a 1996 sólo ha habido un niño infectado no identificado al nacimiento (lo que significaría unos 6 niños hijos de madre infectada no identificados, para una TV del 17,5%). Realizando una estimación similar habría 124 hijos de madre seropositiva en este período, sobre un total de 32.193 partos, lo que supone una prevalencia aproximada de 0,38% (IC del 95%: 0,32-0,46), que no es diferente significativamente respecto a la prevalencia en los primeros 5 años ($p = 0,85$).

Discusión

En este estudio prospectivo no aleatorizado hemos objetivado que la administración de ZDV durante el embarazo se asocia con una disminución (hasta un 83%) en la TV del VIH-1 de un 17,5 a un

2,9%. Además, se demuestra que la duración prolongada de la rotura de bolsa se asocia a una mayor TV, en concordancia con otras series⁸. Otro aspecto que se desprende de nuestro estudio es que no se ha observado un descenso significativo en la prevalencia de embarazadas seropositivas en los últimos años, mientras que el grado de identificación de la embarazada infectada es mayor en los últimos 5 años del período de estudio. Nuestro estudio es concordante con el estudio ACTG 076¹³, que mostraba una disminución en la TV del 67%, y otros estudios observacionales americanos^{15,16,23,26-28} y europeos²⁹. Datos recientes sitúan la transmisión vertical por debajo del 5% en las pacientes tratadas²⁷⁻²⁹. Es importante destacar que en la mayoría de los casos de nuestra serie, la ZDV se administró durante el embarazo, durante el parto y al recién nacido. Por ello, y dado el pequeño número de pacientes analizados no podemos extraer conclusiones respecto a cuál es el componente más importante en la reducción de la TV, si bien es interesante señalar que 2 niños resultaron infectados (20%) de 10 casos en que la madre no fue tratada durante el embarazo, que la ZDV se administró durante el parto y que hubo un niño infectado (25%) cuando sólo fue tratado el recién nacido. A pesar de la escasez de pacientes, nuestra experiencia sugiere que el componente más importante es el tratamiento durante el embarazo. Un estudio observacional reciente en Carolina del Norte demuestra una reducción de la TV a un 5% cuando la madre es tratada únicamente durante el embarazo en comparación a un 28% cuando se trata sólo al recién nacido²⁸.

Por otro lado, no hemos detectado diferencias en la proporción de niños infectados en función de la situación clínica, inmunológica o virológica de la madre. Aunque probablemente esto sea debido al pequeño número de pacientes de la serie, es interesante la observación de que la TV no está asociada a una mayor carga viral, si bien nuestros datos apoyan la evidencia de que existe transmisión a cualquier grado de carga viral materna, y que el valor predictivo de la carga viral es bajo^{18,20-22}. No se conoce el mecanismo por el cual la ZDV reduce la transmisión vertical, pero parece que lo hace por un mecanismo diferente al descenso en la carga viral. Es posible que actúe en la placenta al metabolizarse a la forma activa trifosfato³⁰ o bien que actúe como profilaxis pre y postexposición en el canal del parto¹⁷, de manera análoga a la profilaxis tras pinchazos accidentales documentada en adultos²⁴. Si bien las recomendaciones iniciales en nuestro país sugerían tratar según el protocolo 076 a la madre y al niño, dejando como opción

el tratamiento al recién nacido en caso de que la madre no hubiera sido tratada³¹, en la actualidad se aconseja tratar precozmente (preferiblemente en las primeras 12-24 h) al recién nacido incluso cuando la madre no ha sido tratada³². Se ha sugerido que es precisamente en la madre con enfermedad menos avanzada donde existe mayor asociación entre la carga viral y la TV, y por tanto la que teóricamente se beneficiaría más de la reducción en la carga viral²⁰. En este sentido, por el escaso efecto de la ZDV en la reducción de la carga viral en el embarazo^{18,27}, podría ser de mayor eficacia la asociación de antirretrovirales. Asimismo, debido a que el número de parejas madre-hijo es insuficiente, tampoco hemos encontrado diferencias entre el tipo de parto con la TV. Existe una tendencia a una mayor transmisión con parto vaginal que con cesárea, como se ha demostrado en otros estudios con la cesárea electiva^{7,9}. En nuestro estudio no se ha analizado la indicación de la cesárea; algunas fueron urgentes, lo cual puede haber influido en la falta de diferencias significativas.

Aun siendo un estudio de cohorte, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Es posible un sesgo de selección de pacientes, porque no se hayan identificado todas las mujeres infectadas que hayan dado a luz en nuestro hospital. En ausencia de cribado universal, esta circunstancia es posible, y así ha ocurrido en nuestro estudio. Esta circunstancia podría modificar la tasa de TV, pero no los resultados en cuanto a factores de riesgo, incluida la protección ofrecida por ZDV. También es posible un sesgo por los pacientes perdidos durante el seguimiento en situación indeterminada, que supone un 7,3% del total, proporción similar a otras series^{7,33}. De cualquier modo, la tasa de TV obtenida en el grupo no tratado es muy similar a la de numerosos estudios europeos^{7,9,33}, y no pensamos que la falta de detección precoz o la proporción de niños perdidos en el seguimiento haya modificado de manera significativa la tasa de TV de nuestra serie. Un resultado importante de nuestro estudio es la mayor identificación precoz actual de las madres infectadas respecto a los primeros 5 años del estudio. Es posible que la elaboración de recomendaciones oficiales en nuestro país³¹, así como la mayor concienciación por los profesionales sanitarios o las madres de la importancia de la detección precoz y de la existencia de una medicación efectiva en el embarazo, hayan contribuido a una mayor identificación precoz, como se ha documentado también en otros estudios³⁴. La estimación de la prevalencia en este estudio es aproximada, porque está sujeta a posibles errores. Existe la posibilidad

de que algunos niños estén infectados y se encuentren aún asintomáticos, o que hayan negativizado anticuerpos sin haberse detectado en los primeros 18 meses de edad. Aun con estas limitaciones, nuestros resultados sugieren una prevalencia en torno al 0,4%. Aunque ha descendido el número de hijos de madres seropositivas en los últimos años, también ha disminuido el número de partos en nuestro hospital, y así se puede apreciar que la prevalencia no se ha modificado significativamente en los dos períodos analizados.

Otra limitación del estudio es la posible existencia de factores confesionales. No hemos realizado un análisis multivariante, pero la única diferencia detectada entre las madres tratadas y las no tratadas ha sido la edad. La mayor edad de las madres tratadas es difícil de interpretar, pero podría significar simplemente una mayor edad de las madres infectadas en los últimos años, como también se evidencia en otro estudio español reciente³³. Nosotros no hemos encontrado diferencias en la transmisión según la edad, pues éste parece ser un factor condicionante en mujeres mayores de 30 años⁸. Por tanto, es poco probable que la discreta mayor edad haya supuesto un factor de confusión en nuestra serie. Tampoco hemos objetivado diferencias entre las madres tratadas y las no tratadas en relación al tiempo de rotura de bolsa, que es otro factor asociado a la transmisión vertical en nuestra serie.

Respecto a la inclusión en la cohorte, se han considerado los niños con un mínimo de 3 meses de seguimiento desde el nacimiento. Hemos considerado la edad de 3 meses basándonos en que la sensibilidad de la PCR aumenta mucho a partir del mes y se aproxima al 100% a partir de los 3 meses^{25,35,36}.

Si bien el tratamiento con ZDV ha supuesto el mayor avance realizado hasta ahora en la prevención de la TV del VIH, el riesgo aún es considerable. Además, con frecuencia la madre ha recibido tratamiento antirretroviral antes del embarazo, en ocasiones de forma prolongada con el consiguiente riesgo de selección y transmisión de cepas resistentes a ZDV¹⁴. La TV es un proceso multifactorial. Algunos factores obstétricos, como la prematuridad o la rotura prolongada de membranas, han demostrado ser factores independientes asociados a la transmisión intraparto¹⁰. El conocimiento de los factores involucrados en la TV permite definir el riesgo en una situación determinada. Cualquier estrategia encaminada a demostrar una reducción aún mayor en la TV debe compararse con la obtenida con ZDV, lo cual dificulta enormemente el diseño de ensayos clínicos por el elevado número de pacientes necesario.

Además, en el adulto o niño infectado por el VIH, la monoterapia antirretroviral ya no está recomendada³⁷. Por ello, por la propia situación de la madre cada vez va a ser más común la embarazada que está siendo tratada con 2 o 3 fármacos, si bien la seguridad a corto y largo plazo de la mayoría de los antirretrovirales durante el embarazo se desconoce, y como consecuencia es controvertido el uso de otros antirretrovirales diferentes a ZDV durante el embarazo. Por tanto, la identificación precoz de factores de riesgo sigue siendo el arma fundamental para intentar reducir la TV actual, y es en este grupo de pacientes de alto riesgo donde va a ser más necesaria la realización de ensayos que permitan definir el momento óptimo del embarazo para administrar un tratamiento antirretroviral combinado, la realización o no de cesárea y en qué situaciones, así como la administración de tratamiento combinado o no al recién nacido.

Agradecimiento

A María Teresa Fernández González y María Teresa Sáez, por su constante y desinteresada colaboración en la atención clínica diaria de niños con infección por el VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boletín epidemiológico de la comunidad de Madrid. Vigilancia epidemiológica del sida en España. Informe trimestral n.º 3, 1997.
- Peckham C, Gibb D. Current concepts: mother to child transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 297-302.
- Scarлатi G. Pediatric HIV infection. *Lancet* 1996; 348: 863-868.
- Mofenson L. Epidemiology and determinants of vertical HIV transmission. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 252-255.
- Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Teglas JP, Firtion G, Monpoux F et al. Relation of the course of HIV infection in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 1994; 330: 308-312.
- Dickover RE, Garratty EM, Herman SA, Sim MS, Plaeger S, Boyer PJ et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. *JAMA* 1996; 275: 599-605.
- European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10: 1675-1681.
- Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-1623.
- Tovo PA, De Martino M, Gabiano C, Galli L, Capello N, Ruga E et al. Mode of delivery and gestational age influence perinatal HIV-1 transmission. *J Acq Immune Def Syndr Hum Retrovir* 1996; 11: 88-94.
- Kuhn L, Abrams EJ, Matheson PB, Thomas PA, Lambert G, Bamji M et al. Timing of maternal-infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. *AIDS* 1997; 11: 429-435.
- Maguire A, Sánchez E, Fortuny C, Casabona J, and the Working Group on HIV-1 vertical transmission in Catalonia. Potential risk factors for vertical HIV-1 transmission in Catalonia, Spain: the protective role of Cesarean section. *AIDS* 1997; 11: 1851-1857.
- Abrams EJ, Matheson P, Thomas PA, Thea D, Krasinski K, Lambert G et al. Neonatal predictors of infection status and early death among 332 infants at risk of HIV-1 infection monitored prospectively from birth. *Pediatrics* 1995; 96: 451-458.
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-1180.
- Eastman PS, Shapiro DE, Coombs RW, McSherry GD, Britto P, Herman SA et al. Maternal genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of HIV-1 in pediatric AIDS Clinical trial Group Protocol 076. *J Infect Dis* 1998; 177: 557-564.
- Matheson PB, Abrams EJ, Thomas P, Hernan MA, Thea DM, Lambert G et al. Efficacy of antenatal zidovudine in reducing perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1995; 172: 353-358.
- Simpson BJ, Shapiro DE, Andiman WA. Reduction in the risk of vertical transmission of HIV-1 associated with treatment of pregnant women with orally administered zidovudine alone. *J Acq Immune Def Syndr Hum Retrovir* 1997; 14: 145-152.
- Weiser B, Nachman S, Tropper P, Viscosi KH, Grimson R, Baxter G et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 during pregnancy: relationship of viral titer to mother-to-child transmission and stability of viral load. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 8037-8041.
- Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, Mc Sherry GD et al. Maternal viral load, zidovudine treatment and the risk of transmission of human immunodeficiency virus from mothers to infant. *N Engl J Med* 1996; 335: 1621-1629.
- Coll O, Hernández M, Boucher C, Fortuny C, Tejada BM, Canet Y et al. Viral load and HIV-1 vertical transmission. *J Acq Immune Def Syndr Hum Retrovir* 1997; 14: 26-30.
- Thea DM, Sketee RW, Bornslegel K, Brown T, Orloff S, Matheson PB. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. *AIDS* 1997; 11: 437-444.
- Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekacewicz C, Mandelbrot L, Vigneron NC et al. Maternal virus load during pregnancy and mother to child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. *J Infect Dis* 1997; 175: 172-175.
- Cao Y, Krogstad P, Korber BT, Koup RA, Muldowney M, Macken C et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nature Medicine* 1997; 3: 549-552.
- Aleixo LF, Goodnow MM, Sleasman JW. Zidovudine administered to women infected with human immunodeficiency virus type 1 and to their neonates reduces pediatric infection independent of an effect on levels of maternal virus. *J Pediatr* 1997; 130: 906-914.
- Centers for Disease Control. Case control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood. France, United Kingdom and United States, January 1988-August 1994. *MMWR* 1995; 44: 929-933.
- Bermúdez P, Moreno P, Delgado R, Ramos JT, Ruiz-Contreras J, Noriega AR. Detection of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 by a commercial polymerase chain reaction assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 327-330.
- Boyer PJ, Dillon M, Navaie M, Deveikis A, Keller M, O'Rourke SH et al. Factors predictive of maternal-fetal transmission of HIV-1. Preliminary analysis of zidovudine given during pregnancy and/or delivery. *JAMA* 1994; 271: 1925-1930.
- Melvin AJ, Burchett SK, Watts DH, Hitti J, Hughes JP, McLellan et al. Effect of pregnancy and zidovudine therapy on viral load in HIV-1-infected women. *J Acq Immune Def Syndr* 1997; 14: 232-236.

28. Fiscus SA, Adimora AA, Schoenbach VJ, Lim W, McKinney R, Rupar D et al. Importance of maternal ZDV therapy in the reduction of perinatal transmission of HIV. Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [resumen 379]. Washington DC, enero de 1997.
29. Blanche S, Mayaux MJ, Mandelbrot L, Rouzioux C, Delfraissy JF, for the French Pediatric HIV infection Study Group. Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother to child transmission in France. Abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [resumen 380]. Washington DC, enero de 1997.
30. Quian M, Bui T, Ho RY, Unadkat JD. Metabolism of 3'-azido-3'-deoxythymidine (ZDV) in human placental trophoblasts and Hofbauer cells. *Biochem Pharmacol* 1994; 48: 383-389.
31. Coll O, Omeñaca F. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre el uso de zidovudina (ZDV) en la prevención de la transmisión vertical del VIH. *An Esp Ped* 1995; 42: 74-77.
32. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMRW* 1998; 47:1-30.
33. Fortuny C, Sánchez E, Coll O, Jiménez González R. Transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana: seis años de evolución (1987-1992). *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 530-532.
34. Lindegreen ML, Fleming P, Steinberg S, Wotley P, English E, Byers R et al. Implementation of United States Public Health Service (USPHS) recommendations to prevent perinatal HIV transmission: pediatric HIV case surveillance, US Abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy [resumen I-118]. Toronto, septiembre de 1997.
35. Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, Cassol SA, Roques P, Borkowsky W et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS* 1995; 9: 7-11.
36. Bremer JW, Lew JF, Malobisky KP, Cooper E, Hillyer GW, Pitt J et al. Diagnosis of infection with human immunodeficiency virus type 1 by a DNA polymerase chain reaction assay among infants enrolled in the Women and Infants Transmission Study. *J Pediatr* 1996; 129: 198-207.
37. Carpenter CJ, Fischl MA, Hammer SM, Hirsch MS, Jacobsen DM, Katzenstein DA et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the international AIDS society-USA panel. *JAMA* 1997; 277: 1962-1969.