



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Influencia de los cambios migratorios en la epidemiología de la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana en Catalunya (periodo 2000-2014)

Antoni Soriano Arandes

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**Influencia de los cambios migratorios en la epidemiología de la  
transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana en  
Catalunya (período 2000-2014)**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR:

**Antoni Soriano Arandes**

Bajo la dirección de los doctores:

***Clàudia Fortuny Guasch***

***Antoni Noguera Julian***

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: Fisiopatología de enfermedades fetales y pediátricas

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	<b>9</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
<b>2.1 El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</b>	<b>13</b>
2.1.1 Virología del VIH	13
2.1.2 Patogenia del VIH	16
2.1.3 Historia natural de la infección VIH	18
2.1.4 La transmisión vertical del VIH	21
<b>2.2 Epidemiología de la infección por VIH</b>	<b>34</b>
2.2.1 Situación epidemiológica de la infección por el VIH en el mundo	34
2.2.2 Situación epidemiológica de la transmisión vertical del VIH en el mundo	39
2.2.3 Situación epidemiológica de la infección por VIH en España	42
<b>2.3 Cambios demográficos secundarios a la inmigración en España</b>	<b>43</b>
<b>2.4 Influencia del factor migratorio en la infección por VIH a nivel mundial</b>	<b>45</b>
<b>2.5 Influencia del factor migratorio en la infección por VIH en España</b>	<b>47</b>
<b>3. HIPÓTESIS</b>	<b>51</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>51</b>
4.1 Principales	51
4.2 Secundarios	51
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>52</b>
5.1 Diseño del estudio	52
5.2 Población y ámbito del estudio	52
5.2.1 Criterios de inclusión	52
5.3 Periodo del estudio	52

<b>5.4 Base de datos</b>	<b>53</b>
<b>5.5 Definiciones</b>	<b>53</b>
<b>5.6 Variables</b>	<b>54</b>
<b>5.7 Recogida de los datos</b>	<b>58</b>
<b>5.8 Consideraciones éticas</b>	<b>59</b>
<b>5.9 Estadística</b>	<b>59</b>
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>61</b>
<b>6.1 Análisis descriptivo de la población de estudio</b>	<b>61</b>
<b>6.2 Características socio-demográficas</b>	<b>63</b>
<b>6.3 Características epidemiológicas</b>	<b>66</b>
<b>6.4 Características clínicas, inmunológicas y virológicas</b>	<b>70</b>
<b>6.5 Características obstétricas</b>	<b>73</b>
<b>6.6 Tasa de transmisión vertical de VIH</b>	<b>76</b>
<b>6.7 Análisis comparativo de las madres infectadas por el VIH según su origen</b>	<b>77</b>
6.7.1 Diagnóstico de la infección por VIH en relación a la gestación	77
6.7.2 Características socio-demográficas	77
6.7.2.1 <i>Tóxicos maternos</i>	77
6.7.3 Características epidemiológicas	78
6.7.3.1 <i>Vía de infección del VIH</i>	78
6.7.3.2 <i>Co-infección con VHC</i>	78
6.7.3.3 <i>Co-infección con VHB</i>	79
6.7.3.4 <i>Edad de la madre en el momento del diagnóstico de la infección VIH</i>	79
6.7.3.5 <i>Edad de la madre en el momento del parto</i>	81
6.7.4 Características clínicas, inmunológicas y virológicas	82

6.7.4.1 Estadio SIDA	82
6.7.4.2 Estadio inmunológico	82
6.7.4.3 CV próxima al parto	83
6.7.4.4 TAR durante el embarazo	83
6.7.4.5 Prematuridad	83
6.7.5 Características obstétricas	84
6.7.5.1 Tipo de parto	84
6.7.5.2 ZDV intraparto	84
<b>6.8 Tasa de transmisión por grupo poblacional</b>	<b>85</b>
<b>6.9 Evolución temporal de la tasa de transmisión por grupo poblacional</b>	<b>85</b>
<b>6.10 Determinantes de transmisión por grupo poblacional</b>	<b>85</b>
<b>6.11 Datos relativos a los hijos de las madres infectadas por VIH</b>	<b>85</b>
6.11.1 Peso al nacer	85
6.11.2 Longitud al nacer	86
6.11.3 Perímetro craneal al nacer	86
6.11.4 Relación entre las variables neonatales y el factor migratorio	86
<b>6.12 Muertes en hijos de madres infectadas con VIH en la cohorte NENEXP</b>	<b>87</b>
<b>6.13 Hijos infectados por transmisión vertical en la cohorte NENEXP</b>	<b>88</b>
<b>7. DISCUSIÓN</b>	<b>91</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b>	<b>103</b>
<b>9. REFERENCIAS</b>	<b>105</b>
<b>10. ANEXOS</b>	<b>135</b>
10.1 Anexo 1. Protocolo normalizado de trabajo para la cohorte NENEXP	116
10.2 Anexo 2. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	144

10.3 Anexo 3. Informes de aprobación del Comité de Ética	147
10.4 Anexo 4. Comunicaciones orales, pósters y artículos publicados	150
10.5 Anexo 5. Certificado de coordinación de la cohorte NENEXP	167
10.6 Anexo 6. Grupo de investigadores colaboradores de la cohorte NENEXP	168

## **ABREVIATURAS**

3TC- lamivudina

ABC- abacavir

ARV- antirretroviral

ATV- atazanavir

CD4- linfocitos CD4

CMV- citomegalovirus

CV- carga viral plasmática

d4T- estavudina

ddI- didanosina

DNA- ácido desoxirribonucleico

DRV- darunavir

EFV- efavirenz

EG- edad gestacional

EMA- European Medicines Agency

ENF- enfuvirtida

ETR- etravirina

FDA- US Food and Drug Administration

FPV- fosamprenavir

FTC- emtricitabina

HSH – hombres que tienen sexo con hombres

IDV- indinavir

IF- inhibidores de la fusión

IgG- inmunoglobulina G

IgM- inmunoglobulina M

IIInt- inhibidores de la integrasa

IP- inhibidores de la proteasa

IP/r- inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir

ITIAN- inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

ITINAN- inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

ITS- infecciones de transmisión sexual

IU- inhibidores de la unión al receptor CCR5

IVE- interrupción voluntaria del embarazo

LM- leche o lactancia materna

LPV- lopinavir

MVC- maraviroc

NFV- nelfinavir

NVP- nevirapina

PCR- técnica de reacción en cadena de la polimerasa

RAL- raltegravir

RNA- ácido ribonucleico

RPM- rotura prematura de membranas

RTV- ritonavir

SQV- saquinavir

SIDA- síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

SRI- síndrome de reconstitución inmune

TAR- tratamiento antirretroviral

TDF- tenofovir disoproxil fumarato

TV- transmisión vertical

UDVP- usuario de drogas por vía parenteral

VHB- virus de la hepatitis B

VHC- virus de la hepatitis C

VIH- virus de la inmunodeficiencia humana

WHO: Organización Mundial de la Salud

ZDV- zidovudina

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia, sobretodo a mi mujer Marta y a mis hijos Marc y Toni, ya que sin ellos no hubiese podido empezar, luchar y finalizar esta tesis.

Un recuerdo para mis padres, Antonio y María. Ellos, desde el cielo, seguro estarán muy felices de ver como definiendo mi tesis. También para mi hermana Gloria, mis cuñados y cuñadas, mi suegra Mercé y mis sobrinos, todos ellos sufridores de mis ausencias con motivo de la tesis.

A mis directores de Tesis, Claudia y Ton, ¿qué hubiese hecho sin ellos?, por la confianza que depositaron en mi para que demostrase lo mejor de mi en esta tesis.

A José Maria Arandes (mi primo y consejero siempre en temas de Medicina) y José María Barguñó, por los buenos consejos que me dieron para que eligiese Pediatría como especialidad para desarrollar mis conocimientos médicos.

A Mónica López-Lacort, tras compartir Skypes y videoconferencias, por ayudarme muchísimo a completar el análisis de todos los datos de la cohorte.

También a todos los investigadores colaboradores de la cohorte NENEXP, y a los miembros de CEEISCAT que he conocido durante estos años de trabajo Jordi, Joan, Núria, Jesús, y Dolors.

No puedo olvidarme de todos mis amigos del colegio, de la Facultad de Medicina, de Sant Salvador y de la residencia MIR en el Hospital Clínic y en Sant Joan de Déu. Ni tampoco, por supuesto, de los compañeros de Drassanes donde he encontrado un ambiente de trabajo para disfrutar cada día del año. Y una mención muy especial para Ana Sáez, a quién conocí en el año 1993 cuando empezaba mi residencia de Pediatría y que más de 20 años después me ha ayudado a acabar mi tesis.

## 1. RESUMEN

### **Introducción:**

La transmisión vertical (TV) es relevante en la epidemiología global de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y representa la principal vía de infección en la edad pediátrica. Los objetivos del estudio fueron determinar la tasa de TV del VIH y su tendencia epidemiológica entre la población autóctona e inmigrante en Catalunya entre 2000-2014.

### **Métodos:**

Estudio observacional prospectivo de parejas madre-hijo expuestas al VIH atendidas en 12 hospitales de Catalunya en el periodo 2000-2014. Se estimó la tasa de TV del VIH, aplicando un modelo bayesiano de regresión logística. Se utilizó el software estadístico R y WinBUGS.

### **Resultados:**

Se analizaron 909 gestantes, 1009 embarazos y 1032 niños; se dispuso de datos de origen materno en el 79,4% de las mujeres; el 32,7% eran inmigrantes y, de éstas, 53,4% provenían de África Subsahariana. La tasa de TV del VIH fue del 1,4% (14/1023; IC95% 0,8-2,3). El riesgo de TV del VIH fue 10 veces menor en mujeres con buen control virológico ( $p=0,01$ ), al que llegaron dos tercios de ellas. No hubo diferencias en la tasa de TV del VIH entre mujeres autóctonas e inmigrantes ( $p=0,6$ ). La proporción de mujeres inmigrantes fue significativamente mayor: en el período 2008-2014 ( $p<0,0001$ ); para el diagnóstico de infección VIH ( $p<0,0001$ ) y la administración de antirretrovirales ( $p=0,02$ ) durante el embarazo; y para la viremia indetectable próxima al parto ( $p<0,001$ ).

### **Conclusiones:**

Existe un aumento porcentual progresivo de gestantes inmigrantes con infección VIH en Catalunya. Aún siendo la mayoría de ellas diagnosticadas durante el embarazo, la tasa de TV del VIH no fue diferente a la hallada en las mujeres autóctonas.

### **Palabras clave:**

Epidemiología; Transmisión vertical; Virus de la Inmunodeficiencia Humana; Inmigración; Gestación; Salud Pública

## **ABSTRACT**

### **Introduction:**

Mother-to-child transmission (MTCT) is relevant in the global epidemiology of human-immunodeficiency virus (HIV) representing the main route of infection in children. The study objectives were to determine the rate of HIV-MTCT and its epidemiological trend between native and immigrant population in Catalonia in 2000-2014.

### **Methods:**

A prospective observational study of mother-child pairs exposed to HIV treated at 12 hospitals in Catalonia in 2000-2014. HIV-MTCT rate was estimated using a Bayesian logistic regression model. R and WinBUGS statistical software were used.

### **Results:**

909 pregnant women, 1,009 pregnancies and 1,032 children were analysed; maternal origin data was obtained in 79.4% of women, 32.7% were immigrants and 53.4% of these from sub-Saharan Africa. Overall HIV-MTCT rate was 1.4% (14/1023; IC95% 0.8-2.3). The risk of MTCT-HIV was 10-fold lower in women with good virological control ( $p=0.01$ ), which achieved two-thirds of them. The proportion of immigrants was significantly higher: in the period 2008-2014 ( $p< 0.0001$ ); for the HIV-diagnosis ( $p< 0.0001$ ) and antiretroviral administration ( $p = 0.02$ ) during pregnancy; and for undetectable viral load next to delivery ( $p <0.001$ ). There were no differences in the rate of MTCT-HIV among autochthonous and immigrant women ( $p = 0.6$ ).

### **Conclusions:**

There is a gradual increase in HIV pregnant immigrants in Catalonia. Even as most immigrant women were diagnosed during pregnancy, the rate of MTCT-HIV was not different from the autochthonous.

### **Keywords:**

Epidemiology; Vertical transmission; HIV; Immigration; Pregnancy; Public health

## 2. INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la posibilidad de transmisión del mismo durante el embarazo, parto o lactancia, cuando la madre se infecta o está infectada, otorgan a la transmisión vertical (TV) un papel relevante en la epidemiología del VIH. La transmisión vertical del VIH representa un problema de salud pública de primera magnitud en todo el mundo, aún sin resolver en los países de renta baja, representando la principal vía de infección en la edad pediátrica. Se estima que el 50% de los 36,7 millones [34 millones–39,8 millones) de personas infectadas en el mundo son mujeres jóvenes en edad fértil, la mayor parte de ellas del África Subsahariana, y que 1,8 (entre 1,5 y 2) millones son niños menores de 15 años <sup>(1)</sup>.

Las crecientes desigualdades económicas entre países han determinado nuevos flujos migratorios que se han incrementado en los últimos 20 años. España es un país receptor de esta población, que alcanzó el 9,6% de la población empadronada a finales del 2014, lo que representa una cifra absoluta de 4.447.852 personas. La infección por VIH en inmigrantes muestra características diferenciales a las de la población autóctona. La mayoría de los estudios realizados indican que con frecuencia el diagnóstico en el inmigrante se realiza tarde, cuando el estadio inmunológico es avanzado y el paciente presenta complicaciones infecciosas o tumorales definitorias de SIDA <sup>(2)</sup>. Desde el año 2010, los nuevos diagnósticos de infección por VIH en personas no autóctonas representan aproximadamente un tercio del total en el conjunto de las 17 Comunidades Autónomas del Estado español. Es destacable que más del 50% de los nuevos diagnósticos en mujeres y el 43,4% de las infecciones por vía sexual se producen en inmigrantes, principalmente de origen latinoamericano y subsahariano <sup>(3)</sup>.

En Catalunya, se ha observado un incremento mantenido en la proporción de nuevos diagnósticos de infección por VIH entre la población inmigrante, que representa el 41% del total de los casos notificados en 2014, en relación a sólo el 24,6% en 2001, siendo el 53% de ellas originarias de países de Latinoamérica y el Caribe. El número de nuevos casos de VIH entre los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) sigue aumentando, y es especialmente alto en el grupo de inmigrantes (3,7/100 personas al año) <sup>(4)</sup>.

Varios factores pueden condicionar la probabilidad de infección por VIH en la población inmigrante. La exigencia de buscar trabajo en el extranjero ejerce un efecto de selección preferente de población joven y sana, aunque éste es el sector poblacional que suele verse afectado por el VIH, tanto en la población autóctona como en la inmigrante. La probabilidad que una persona que llega a nuestro país pueda estar infectada por VIH depende de la prevalencia en su país de origen, dato que se debe tener muy en cuenta en

los inmigrantes procedentes de África Subsahariana que representaron el 18,8% del total de extranjeros en 2011<sup>(5)</sup>.

Además, la frecuencia de infecciones no diagnosticadas puede ser mayor en personas de países donde el acceso al Sistema de Salud, y por tanto al diagnóstico y tratamiento, es difícil. Un estudio realizado en una red de centros de diagnóstico del VIH halló que al menos un 25% de las infecciones detectadas en inmigrantes había ocurrido antes de su llegada, este dato era más significativo en la población subsahariana<sup>(6)</sup>. Otro estudio destaca la importancia de la alta prevalencia de la infección por VIH adquirida en países de África subsahariana en un grupo de riesgo específico (trabajadoras del sexo) y la necesidad para que se establezca un mayor seguimiento y monitorización en estas personas<sup>(7)</sup>. En Francia se ha conseguido reducir la demora en el diagnóstico de la infección por VIH en la población inmigrante procedente de África subsahariana, según revela un estudio realizado a partir de la cohorte SIRS<sup>(8)</sup>.

La tasa de TV del VIH varía en función del área geográfica analizada y de las medidas preventivas disponibles en cada medio, alcanzando en algunos lugares hasta el 40% cuando no se había adoptado ninguna medida para evitar la transmisión<sup>(9-12)</sup>.

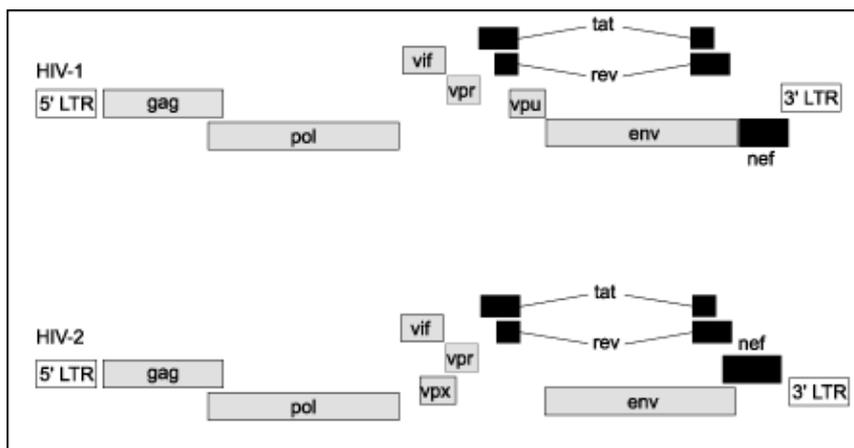
Actualmente, sigue siendo importante conocer las características epidemiológicas de las mujeres infectadas por el VIH en nuestro medio, y su implicación en la transmisión vertical. El aumento de la calidad y expectativa de vida alcanzada por la población VIH tras la introducción del tratamiento antirretroviral combinado (TAR) determinó que muchas de las mujeres infectadas tomaran la decisión de ser madres o no interrumpir una gestación iniciada<sup>(13)</sup>.

Las mujeres inmigrantes de nuestro medio han contribuido al aumento de las tasas de natalidad, y en el Registro de madres infectadas por el VIH y sus hijos (NENEXP), que se inicia en el 2000 e incorpora los centros asistenciales más importantes de Catalunya, éstas representan el 32,7% del total de mujeres incluidas. Los objetivos del presente estudio fueron estimar la tasa de TV de la infección VIH y su evolución temporal en la población autóctona e inmigrante en Catalunya durante el período 2000-2014, e identificar posibles determinantes de transmisión en estas poblaciones.

## 2.1. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

### 2.1.1 Virología del VIH

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un lentivirus que pertenece a la familia Retroviridae. Se han identificado dos tipos de VIH: VIH-1, el más común, que evoluciona hacia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y la muerte sin TAR, y el VIH-2, que afecta principalmente a los habitantes o visitantes de África Occidental y se transmite con menor eficacia (*figura 1*). El VIH es el agente causal de una enfermedad que culmina con una destrucción prácticamente completa de los linfocitos CD4 (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, sida).

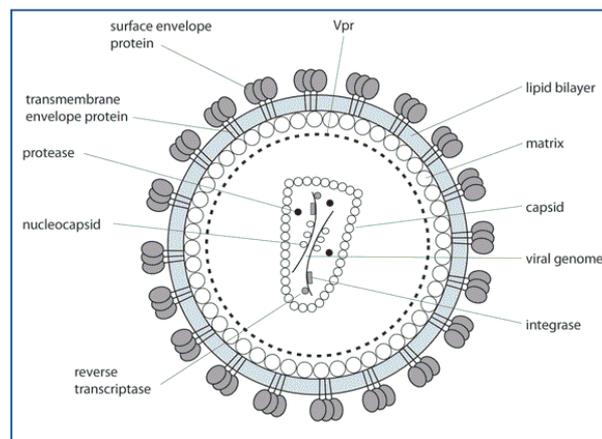


*Figura 1. Diferencias en la organización del genoma del VIH-1 y del VIH-2.*

A través del análisis filogenético, las cepas VIH-1 se pueden dividir en dos grandes grupos: El (Mayor) grupo M, a su vez dividido en 10 subtipos (A-J), y el grupo (Outlier) O. La importancia de tipificar al VIH-1 se encuentra en el desarrollo de las técnicas de detección de anticuerpos, en el diagnóstico de la infección en el recién nacido, y en la cuantificación de ARN viral en plasma para el seguimiento de los pacientes infectados. El VIH es un virus ARN de una sola cadena que incorpora su material genético en el ADN de la célula huésped, que son las que expresan el antígeno CD4 en su superficie, tales como células T “helper”, macrófagos, células del sistema nervioso central e incluso células de la placenta. Para que el ADN se sintetice a partir de un ARN, es necesario que el ARN se copie como ADN. El genoma viral se encuentra entonces en el formato correcto para ser insertado (integrado) en el ADN de la célula huésped. La transcriptasa inversa lleva a cabo las tres funciones enzimáticas requeridas para la producción de ADN a partir de ARN <sup>(14)</sup>:

- La transcripción inversa (producción de ADN a partir de una plantilla de ARN).
- La actividad ribonucleasa H (degradación de la hebra de ARN de un ARN:ADN híbrido).
- Actividad de la polimerasa de ADN, que es la síntesis de ADN bicatenario a partir de una plantilla de ADN.

El VIH produce 15 proteínas que se combinan para formar el virión infeccioso (**figura 2**), que tiene una forma esférica, y su tamaño es de aproximadamente 110nm de diámetro. Todas las partes del virión son hechas por el propio virus, excepto la bicapa lipídica, que se toma de la célula infectada.



**Figura 2. Estructura del virión VIH.**

Tres proteínas son responsables de la producción de todas las proteínas estructurales que constituyen el virión. Estos se transcriben como grandes proteínas, que se escinden después del montaje del virión y durante la maduración.

Gag se escinde por la proteasa viral para hacer la cápside (CA), la matriz (MA), la nucleocápside (NC) y p6. Pol también se corta por la proteasa viral para hacer la transcriptasa inversa (RT), proteasa (PR) y la integrasa (IN), todas ellas enzimas virales.

La glicoproteína de la envoltura viral se forma inicialmente como gp160. Ésta es cortada por las proteasas celulares para desarrollar la gp41 transmembrana y la gp120 de la superficie. Las proteínas de la envoltura están presentes como recortadores en la superficie del virión.

Los tejidos linfoides sirven como reservorio mayor para VIH. Las células foliculares dendríticas en el tejido linfoide, filtran y atrapan los virus libres y las células T CD4+ infectadas. La cantidad de virus en las células mononucleares de la sangre periférica es relativamente baja en este momento. La arquitectura del ganglio está distorsionada y el VIH es liberado periféricamente en la circulación sanguínea a medida que la enfermedad progresa.

Estudios virológicos en pacientes con infección VIH asintomática muestran altas tasas de replicación de VIH, y una destrucción de  $10^9$  células CD4 por día<sup>(15, 16)</sup>. La muerte celular y el reemplazo por otras células están equilibradas durante esta fase de enfermedad; así, se logra un relativo nivel constante (“steady state”) de recuentos celulares CD4 y carga viral, a pesar de un remarcablemente alto recambio (“turnover”) de VIH y CD4. Como ejemplo, los niveles de CV del ARN del HIV son generalmente estables en el tiempo con cambios que raramente exceden de 1 log<sup>(17)</sup>.

La vida media del virus VIH en suero es de aproximadamente 1,2 días, alrededor de 24 horas intracelularmente, y unas 6 horas como virus extracelular. Un 30% del total de los VIH existentes en el organismo se recambian diariamente. Además, 6-7% del total de las células CD4 se recambian cada día, con un recambio total de los CD4 del organismo cada 15 días<sup>(18)</sup>. La carga viral es el predictor más importante de progresión de la enfermedad en estadios tempranos de la infección por VIH, mientras que el recuento de CD4 es un importante pronosticador en estadios tardíos<sup>(19)</sup>.

El genoma del VIH es relativamente pequeño, y compuesto por genes que codifican proteínas de la estructura, reguladoras y accesorias. La partícula viral se une a las células susceptibles del huésped, entre ellas células T, monocitos, macrófagos, células dendríticas foliculares y células de la microglia.

Una unión de alta afinidad se genera entre la gp 120 de la superficie viral y el receptor CD4 de la célula huésped. Las membranas celulares se fusionan y el virus entra en la célula, quedando al descubierto su ARN. Después de la infección, la baja regulación de la expresión de CD4 en la superficie de células infectadas impide una superinfección, y a la vez permite una replicación eficaz del VIH disminuyendo la posibilidad de muerte celular o apoptosis temprana. Durante una etapa temprana, la transcriptasa inversa viral se activa junto con otros factores, y copias de ADN de doble cadena completas se forman a partir del ARN viral. Dicha copia de ADN se transporta al núcleo de la célula y se une al ADN de la célula huésped a través de la

integrasa viral generando los llamados provirus. El provirus puede permanecer latente durante un período de tiempo.

### **2.1.2 Patogenia del VIH**

Los factores del huésped que influyen en la duración del periodo de latencia son desconocidos. No obstante, se ha demostrado que los factores genéticos son importantes contribuyendo a la variación interindividual observada en respuesta a la infección por el VIH y también están vinculados a la resistencia a la infección por el virus entre los individuos expuestos, así como a la tasa de progresión de la enfermedad y la probabilidad de transmisión viral. De las variantes genéticas que han demostrado afectar a la historia natural de la infección por VIH, los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I presentan la asociación más fuerte y más consistente, lo que subraya un papel central de los linfocitos T CD8 en la resistencia al VIH. Las proteínas HLA juegan un papel importante en la inmunidad adaptativa mediada por los linfocitos T presentando epítopes inmunodominantes del VIH a los linfocitos T citotóxicos y a los linfocitos T CD4. Los datos genéticos y funcionales también indican una función para HLA en la inmunidad natural innata mediada por los linfocitos “killer” contra el VIH mediante la interacción con los receptores de tipo inmunoglobulina de células killer (KIR)<sup>(20)</sup>. También se ha demostrado que la respuesta tipo I interferón (IFN) del huésped representa la respuesta inmune innata fundamental frente a los virus y sirve para regular positivamente la expresión de los factores de restricción antivirales y aumentar las defensas inmunitarias adaptativas. Hay pruebas de la actividad IFN tipo I en la infección aguda y crónica por el VIH-1, y las células dendríticas plasmocitoides se han identificado como un factor importante para estas respuestas. El VIH muestra la capacidad para evadir el reconocimiento inmune innato y de ese modo evitar la inducción de IFN de tipo I con el fin de establecer con éxito la infección productiva. La importancia relativa de la evasión de la detección inmune innata y la evasión de la restricción de IFN-inducible en la historia natural de la infección VIH no se conoce, y los datos sugieren que las respuestas de IFN tipo I pueden jugar un papel tanto en el control del virus como en la inmunopatogénesis de la enfermedad progresiva<sup>(21)</sup>.

En las células activadas, la transcripción proviral genera ARN genómico para su incorporación en nuevos viriones y ARN mensajero que se traduce en proteínas estructurales y proteínas reguladoras y varios accesorios que facilitan la replicación viral, el montaje y su liberación.

Como ya se ha comentado, el sistema inmunológico de los adultos tiene varios componentes que son críticos para la infección por VIH, tales como células B y T, las células presentadoras de antígeno, los principales

antígenos de histocompatibilidad (HLA tipos I y II), las células “killer” naturales, las citoquinas y complemento.

En la gran mayoría de las personas infectadas por VIH la invasión interrumpe reacciones inmunes normales e induce una disfunción crónica progresiva, polimórfica que, en un momento dado, hace que el individuo sea susceptible a infecciones oportunistas, cánceres, trastornos neurológicos y muerte prematura.

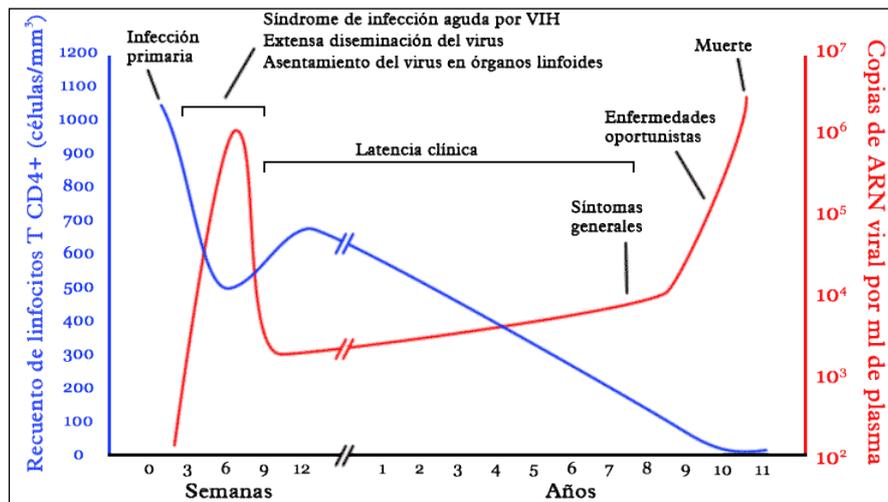
La infección inicial por VIH en adultos es seguida frecuentemente de 2 a 6 semanas más tarde por un síndrome viral agudo que se manifiesta con fiebre, faringitis, mialgia, adenopatías, exantema y tiene una duración de 7-14 días. Hay un descenso del número de linfocitos circulantes, que se recupera rápidamente. Sin embargo, las células T CD4 no recuperan totalmente los valores basales. Durante este período, la replicación viral y la diseminación de ganglios linfáticos ocurre rápidamente.

La carga viral circulante es alta en ausencia de una respuesta eficaz de anticuerpos. Típicamente, las IgM aparecen uno o dos meses después de la exposición al VIH, seguido de IgG (en concreto anti-gp 120/41) y el desarrollo de una respuesta anti-p24 que desaparece en las etapas más avanzadas de la infección. Poco después, se producen anticuerpos anti-gp120 y gp41, que persisten durante toda la vida. Como los títulos de anticuerpos anti-VIH aumentan, la CV circulante disminuye y los sujetos infectados inician una fase asintomática que dura habitualmente de 3 a 11 años. Durante dicha fase la replicación viral es muy intensa, así como la destrucción y la sustitución de las células T CD4. Antes de causar una disminución gradual de células T CD4, la infección por VIH provoca una disfunción de las células T CD4.

Sabemos ahora que existen pacientes infectados por el VIH catalogados como no progresores a largo plazo que permanecen asintomáticos durante un período prolongado de tiempo sin recibir TAR y con un recuento de células CD4 de alto<sup>(22, 23)</sup>. A pesar de la existencia de varios fenotipos asociados a la progresión lenta de la infección por VIH, es probable que prácticamente todas las personas con VIH experimenten progresión de la enfermedad si no se tratan. La variación en las características virales, las respuestas de defensa del huésped (probablemente explicado por la variación en la genética del huésped), y los factores ambientales pueden contribuir a la variación en el curso natural de la infección por el VIH.

### 2.1.3 Historia natural de la infección VIH

Las distintas fases en que se puede dividir la historia natural de la infección son: la **fase aguda**, que comprende desde el momento de la infección hasta que se produce la seroconversión; la **fase crónica** que puede ser más o menos sintomática, y una **fase final** cuando se establece el diagnóstico de SIDA (**figura 3**).



**Figura 3. Diagrama sobre la historia natural de la infección por VIH**

Una vez se produce la infección, el paciente puede presentar una primoinfección caracterizada por síntomas no específicos similares a la mononucleosis, que desencadena la producción de anticuerpos frente al VIH. La mayoría de los pacientes realizan la seroconversión entre 4-10 semanas después de la exposición, y el 95% seroconvierten antes de los seis meses<sup>(24)</sup>. Una pequeña proporción de seroconvertidores demuestran respuestas inmunes significativas, y control virológico temprano de la infección. En un análisis de 2176 pacientes con seroconversión VIH documentada, 145 pacientes (7%) controló espontáneamente la viremia<sup>(25)</sup>. Las mujeres, y aquellos sin síntomas durante la seroconversión, tuvieron más probabilidades de lograr niveles no detectables de ARN-VIH. Tal control virológico puede tener un profundo efecto en la historia natural de la infección por VIH. La infección aguda también puede ocasionar cuadros con afectación neurológica como meningitis o mielopatía, e incluso cursar con infecciones oportunistas debidas a un profundo deterioro inmunológico, como la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o la esofagitis candidiásica. Sin tratamiento el paciente inicia una fase de portador silente tiene una duración mediana entre 9 y 11 años. A medida que el sistema inmunológico se deteriora, el huésped es más susceptible a presentar infecciones

oportunistas, algunas neoplasias y demencia/encefalopatía, que son las complicaciones que clasifican finalmente al paciente como SIDA (**figura 3**).

La infección primaria sintomática, se ha asociado a los grupos con conductas de mayor riesgo para adquirir la infección. La presencia de síntomas y su persistencia prolongada (>14 días) se parece relacionarse con una más rápida progresión a SIDA<sup>(26, 27)</sup>. Siguiendo a la seroconversión de VIH, hay una marcada variabilidad en la progresión de la enfermedad, en ausencia de TAR<sup>(28, 29)</sup>. Así mismo la persistencia de viremia elevada (CV VIH) en plasma después de la infección primaria está asociada a un mayor riesgo de progresión a SIDA e inmunosupresión.

Después de transcurridos, como mediana, 6 meses desde la infección, la viremia plasmática alcanza su nivel constante (“steady state”) que es variable en cada paciente; las células citotóxicas T CD8 juegan un rol crítico en lograr ese equilibrio, y en prevenir la posterior deplección en el compartimiento celular de los linfocitos T CD4<sup>(30, 31)</sup>.

El período de infección aguda, precoz o temprana del VIH se extiende desde la seroconversión hasta los seis meses posteriores a la infección. Durante el período de infección asintomática, los pacientes generalmente no tienen hallazgos en el examen físico excepto la posibilidad de adenopatías. Los estudios de los ganglios linfáticos en este estadio revela altas concentraciones de VIH extracelular, en las células dendríticas dentro de los centros germinales y VIH predominantemente intracelular en las formas latentes<sup>(32)</sup>.

Desde el punto de vista clínico la mayoría de los nuevos casos de infección por el VIH en adultos se hallan en una fase crónica de la infección, siendo sintomáticos hasta un 30% de los pacientes, y una proporción elevada sigue diagnosticándose en fase avanzada de la enfermedad.

La clasificación de la infección por el VIH actual ofrece como principal novedad la inclusión de nuevos criterios diagnósticos. Es suficiente en aquellos pacientes mayores de 18 meses, cuyas madres no están infectadas, la demostración de la presencia de anticuerpos específicos frente al VIH en dos pruebas distintas (no es imprescindible la confirmación con western-blot o inmunofluorescencia), es común para adulto, adolescentes y niños, los criterios de sida-Estadio 3 se han simplificado y el recuento de linfocitos T CD4 es fundamental<sup>(33)</sup>.

**Estadios (figura 4):**

- **Estadio 0:** incluye a los pacientes entre el último control en el que era seronegativo, hasta la primera prueba que confirma la infección. Incluye a los pacientes con primoinfección o infección aguda, en los que las pruebas serológicas son indeterminadas y puede detectarse presencia de antígeno p24 o genoma del VIH.
- **Estadio 1 a 3:** vienen definidos por la situación inmunológica del paciente.
  - **Estadio 1:** recuento de linfocitos T CD4+  $\geq 500/\text{mm}^3$
  - **Estadio 2:** recuento de linfocitos T CD4+ entre 499 y  $200/\text{mm}^3$
  - **Estadio 3:** recuento de linfocitos T CD4+  $< 200/\text{mm}^3$

**TABLE. HIV infection stage\* based on age-specific CD4+ T-lymphocyte count or CD4+ T-lymphocyte percentage of total lymphocytes**

Stage	Age on date of CD4+ T-lymphocyte test					
	<1 yr		1-5 yrs		$\geq 6$ yrs	
	Cells/ $\mu\text{L}$	%	Cells/ $\mu\text{L}$	%	Cells/ $\mu\text{L}$	%
1	$\geq 1,500$	$\geq 34$	$\geq 1,000$	$\geq 30$	$\geq 500$	$\geq 26$
2	750-1,499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	$< 750$	$< 26$	$< 500$	$< 22$	$< 200$	$< 14$

\* The stage is based primarily on the CD4+ T-lymphocyte count; the CD4+ T-lymphocyte count takes precedence over the CD4+ T-lymphocyte percentage, and the percentage is considered only if the count is missing. There are three situations in which the stage is not based on this table: 1) if the criteria for stage 0 are met, the stage is 0 regardless of criteria for other stages (CD4 T-lymphocyte test results and opportunistic illness diagnoses); 2) if the criteria for stage 0 are not met and a stage-3-defining opportunistic illness has been diagnosed (Appendix), then the stage is 3 regardless of CD4+ T-lymphocyte test results; or 3) if the criteria for stage 0 are not met and information on the above criteria for other stages is missing, then the stage is classified as unknown.

**Figura 4. Clasificación de la infección por el VIH según los CDC 2014**

- La definición de **SIDA/Estadio 3** queda resumida en la siguiente **figura 5**<sup>(33)</sup>:

### Appendix: Stage-3-Defining Opportunistic Illnesses in HIV Infection

Bacterial infections, multiple or recurrent\*  
Candidiasis of bronchi, trachea, or lungs  
Candidiasis of esophagus  
Cervical cancer, invasive<sup>†</sup>  
Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary  
Cryptococcosis, extrapulmonary  
Cryptosporidiosis, chronic intestinal (>1 month's duration)  
Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes), onset at age >1 month  
Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)  
Encephalopathy attributed to HIV<sup>§</sup>  
Herpes simplex: chronic ulcers (>1 month's duration) or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis (onset at age >1 month)  
Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary  
Isosporiasis, chronic intestinal (>1 month's duration)  
Kaposi sarcoma  
Lymphoma, Burkitt (or equivalent term)  
Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)  
Lymphoma, primary, of brain  
*Mycobacterium avium* complex or *Mycobacterium kansasii*, disseminated or extrapulmonary  
*Mycobacterium tuberculosis* of any site, pulmonary<sup>†</sup>, disseminated, or extrapulmonary  
*Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary  
*Pneumocystis jirovecii* (previously known as "*Pneumocystis carinii*") pneumonia  
Pneumonia, recurrent<sup>†</sup>  
Progressive multifocal leukoencephalopathy  
*Salmonella* septicemia, recurrent  
Toxoplasmosis of brain, onset at age >1 month  
Wasting syndrome attributed to HIV<sup>§</sup>

\*Only among children aged <6 years.

<sup>†</sup>Only among adults, adolescents, and children aged ≥6 years.

<sup>§</sup>Suggested diagnostic criteria for these illnesses, which might be particularly important for HIV encephalopathy and HIV wasting syndrome, are described in the following references:

CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994;43(No. RR-12).

CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992;41(No. RR-17).

#### Figura 5. Condiciones diagnóstico Sida/enfermedades oportunistas asociadas a la infección VIH

La historia natural de la infección VIH, se ve modificada en aquellos pacientes que son diagnosticados precozmente, en la etapa en la que la infección es silente, o en la fase aguda de la misma, tras introducción del TAR y de las profilaxis primaria de las infecciones oportunistas, cuando éstas estén indicadas. Los fármacos antirretrovirales controlan la replicación del VIH, evitando o preservando el deterioro del sistema inmunológico, y con ello la progresión de la enfermedad. Actualmente algunas de las manifestaciones clínicas de los pacientes infectados no son tanto resultado del efecto del VIH, como de los fármacos utilizados o una combinación de ambas.

#### 2.1.4. La transmisión vertical del VIH

La TV o transmisión madre-hijo del VIH es la principal vía de infección en la edad pediátrica. Se puede producir durante la gestación, el parto y durante el período post-parto a través de la LM.

En los últimos 20 años se han producido importantes avances en relación al tratamiento de la infección por el VIH. Uno de los más importantes ha sido el éxito de la introducción del tratamiento ARV para prevenir la TV durante el embarazo, el parto y las primeras semanas de vida del recién nacido<sup>(34)</sup>. El ensayo clínico

PACTG 076 consiguió reducir un 67,5% el riesgo de TV del VIH con la administración de ZDV a la madre en el último trimestre de gestación y en el parto y la profilaxis en el recién nacido<sup>(10)</sup>. Estudios observacionales posteriores determinaron que la biterapia y la triple terapia TAR durante el embarazo eran más efectivas en la prevención de la transmisión vertical del VIH que la monoterapia con ZDV<sup>(11)</sup>. Actualmente en los países con recursos el TAR durante el embarazo, la elección adecuada de la vía de parto y la contraindicación de la LM han situado la tasa de TV del VIH por debajo del 1%<sup>(35)</sup>.

La infección del feto, recién nacido (RN) o lactante se produce a través del contacto con sangre infectada, secreciones vaginales o leche materna:

- **Infección prenatal.** La infección prenatal representa el 25-35% de las infecciones por transmisión vertical en poblaciones en las que la LM está contraindicada. La infección aguda durante la gestación, supone un riesgo elevado de infección prenatal, en especial si ésta se produce en las últimas semanas de la gestación. Aun cuando el VIH puede infectar al feto en cualquier momento de la gestación, el paso del mismo desde la circulación materna a la fetal es más probable en las últimas semanas de la gestación<sup>(36)</sup>. Cabe recordar que las circulaciones materna y fetal están separadas por una fina barrera de células de la placenta de origen fetal, para facilitar el oxígeno y el intercambio de nutrientes, que en situaciones de rotura o inflamación puede ser más permeable al paso del VIH. En Uganda, las mujeres infectadas por el VIH sin inflamación de la placenta o sin inmunosupresión tuvieron una tasa de transmisión de 11.3%, frente al 25.5% en las mujeres con inflamación y sin inmunosupresión (OR ajustada = 2,87; IC del 95%: 1,04 a 7,90), y el 37,0% en el mujeres inmunodeprimidas (OR = 3,07; IC del 95%: 1,42 a 6,67)<sup>(37)</sup>. Este estudio sugiere que el tratamiento de los procesos inflamatorios de la membrana placentaria, en las mujeres no inmunodeprimidas, podría prevenir el 34% de la TV del VIH en esta población.
- **Infección perinatal o periparto.** El riesgo de infección es más probable durante el parto, cuando el feto entra en contacto con la sangre y secreciones cervico-vaginales. De hecho entre el 65 y el 75% de los niños, hijos de madres infectadas que no son amamantados, se infectan durante el parto. La transmisión perinatal se produce tras entrar en contacto el VIH con las membranas mucosas de las vías oral y gastrointestinal del recién nacido, a través de microtransfusiones. Los RN prematuros tienen un riesgo particularmente elevado de infectarse durante el parto. Es importante preservar la piel y mucosa del feto, estando contraindicadas todas aquellas intervenciones que puedan alterarlas, y deben evitarse los partos traumáticos (vacuum, fórceps rotadores, toma de muestras fetales, colocación monitorización fetal, etc). Antes del parto, el feto está protegido de las secreciones cérvico-vaginales por el cuello

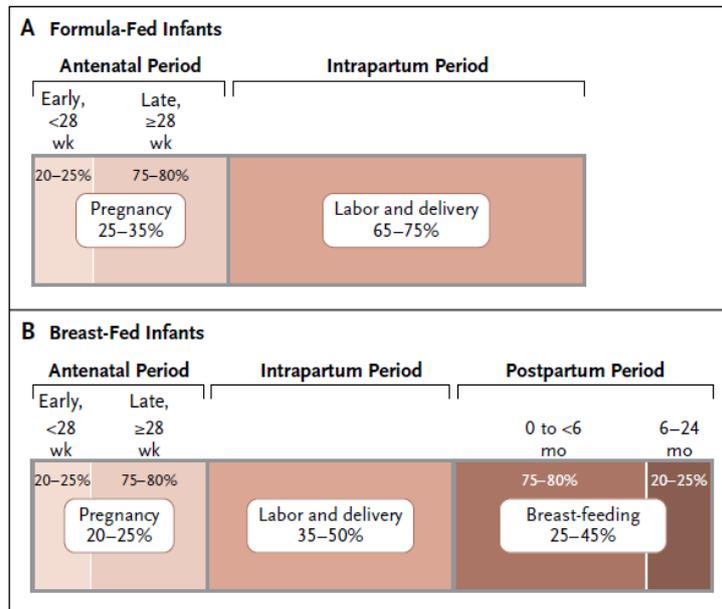
uterino y las membranas amnióticas. Estas membranas generalmente se rompen espontáneamente durante el parto facilitando que el VIH de las secreciones cérvico-vaginales pueda acceder a la mucosa fetal. Cuanto mayor sea el intervalo entre la rotura de membranas (RPM) y el parto, más tiempo el feto estará expuesto, y mayor es la probabilidad de TV. El riesgo de TV aumentaba en un 2% por cada hora que la bolsa permanece rota, en mujeres con menos de 24 horas de RPM. El riesgo de TV es mucho menor en aquellas gestantes que siguen TAR con buen control de CV del VIH y, aunque los datos reportados en la literatura son escasos, el riesgo de TV no parece asociado a la RPM en este contexto. La cesárea electiva (antes de la RPM) demostró ser una medida de protección para el feto al reducir el tiempo de exposición al VIH<sup>(38)</sup>.

- **Infección post-natal.** El VIH puede ser aislado de la LM, tanto de forma libre como integrado en las células de la misma. La LM aumenta el riesgo en un 16% en casos de infección establecida y en un 29% en casos de primoinfección<sup>(39)</sup>. Cuanto mayor es la duración de la LM, mayor es el riesgo acumulado de transmisión del VIH. Un estudio en Malawi determinó que el riesgo acumulativo de TV a través de LM fue de 3.5% a los 6 meses, 7% a los 12 meses y 10.3% a los 24 meses<sup>(40)</sup>. En aquellas regiones donde la LM constituye el único método seguro de alimentar al RN, entre un 10-20% de los niños expuestos al VIH, y no infectados previamente, se infectarán a través de la LM si ésta se prolonga dos años. El riesgo de transmisión postnatal del VIH después de las 6 semanas de vida se estima en alrededor de 1% por mes de LM<sup>(41)</sup>. Sin embargo, sólo el 4% de los lactantes que son amamantados de forma exclusiva, y no infectados previamente, estaban infectados a los 6 meses en ausencia de tratamiento ARV<sup>(42)</sup>. De este modo la transmisión del VIH a través de la LM se puede reducir si las madres amamantan exclusivamente a sus hijos, durante los primeros seis meses de vida. La alimentación mixta favorece las mastitis, y esta situación determina un aumento de transmisión del VIH a través de la leche materna. La LM garantiza además la salud del RN en aquellos lugares donde no se puede asegurar el acceso a agua potable y a leche en polvo maternizada, de hecho la probabilidad de morir a causa de infecciones diarreicas o respiratorias es 14 veces más elevada en los niños que no son amamantados exclusivamente durante los primeros seis meses<sup>(43)</sup>. Otros factores que afectan el riesgo de transmisión post-natal, son la carga viral (CV) plasmática materna, que determina la CV en leche materna y el cuidado de los senos (grietas de los pezones). El TAR mantenido durante todo el periodo de lactancia reduce el riesgo de infección del recién nacido-lactante y permite ofrecer los beneficios de la LM (efecto protector contra las enfermedades infecciosas y la desnutrición), con tasas de transmisión inferiores al 2%<sup>(44, 45)</sup>. De hecho

algunos trabajos determinan que una madre infectada por el VIH que recibe TAR tiene menor riesgo de transmisión si está amamantando a su hijo, que si lo hace con alimentación mixta<sup>(46)</sup>.

En los países desarrollados, en los que la LM está contraindicada en las mujeres infectadas por el VIH, las tasas de TV de la infección, en ausencia de medidas de prevención de la mama, se situaban entre 14-25%, mientras que las tasas de TV del VIH en las regiones en las que las mujeres infectadas amamantaban a sus hijos estas tasas variaban entre 25-40% (**Tabla 1 y Figura 6**).

<b>Tabla 1.</b> <b>Tasas de TV que ocurren antes del parto, durante el parto y después del parto, en poblaciones con LM y sin LM, en ausencia de otras intervenciones.</b>							
Momento		No LM		LM 6 meses		LM 18-24 meses	
		Proporción relativa (%)	Tasa absoluta (%)	Proporción relativa (%)	Tasa absoluta (%)	Proporción relativa (%)	Tasa absoluta (%)
Intrauterino		25-35	5-10	20-25	5-10	20-25	5-10
Intraparto		65-75	10-20	40-55	10-20	35-50	10-20
Postparto	primeros 2 meses			20-25	5-10	20-25	5-10
	después meses			5-10	1-5	20-25	5-10
Global			15-30		25-35		30-45



**Figura 6: Representación esquemática de la implicación en la tasa de transmisión vertical del VIH en madres no tratadas en función de la edad gestacional y tipo de lactancia (Tomado de Luzuriaga K y Mofenson LM 2015).**

Múltiples estudios observacionales y ensayos clínicos controlados, desde el inicio de la epidemia han permitido identificar los factores de riesgo relacionados con la transmisión vertical del VIH, permitiendo diseñar estrategias para evitarla. Los principales factores de riesgo para la TV del VIH son: la carga viral plasmática materna, los niveles de CD4 en la gestante bajos, la infección aguda por el VIH durante el embarazo, la corioamnionitis, la co-infección con otras ITS, los procedimientos invasivos durante el parto, la rotura de membranas prolongado, el parto vaginal, la edad materna avanzada, las primíparas con embarazo gemelar, y la prematuridad<sup>(38)</sup>. En la **Tabla 2**, se resumen algunos de estos factores, y en especial la implicación del tratamiento antirretroviral y el tipo de parto.

<b>Tabla 2.</b> <b>Factores de riesgo para la transmisión perinatal del VIH<sup>(38)</sup></b>			
	<b>Nº parejas madre-hijo</b>	<b>Tasa de TV (%)</b>	<b>OR ajustado (95% CI)</b>
<b>TAR</b>			
Antenatal + intraparto + neonatal	1424	6.6	0.31 (0.25-0.38)
sólo 1 o 2 períodos	845	15.3	0.70 (0.57-0.86)
nunca	5571	18.3	1.00
<b>Enfermedad materna avanzada</b>			
si	1038	20.6	1.71 (1.43-2.04)
no	6807	15.1	1.00
<b>Tipo de parto</b>			
Cesárea electiva	809	8.2	0.43 (0.33-0.61)
Otro tipo de parto	7031	16.7	1.00
<b>Cesárea electiva</b>			
versus cesárea no electiva	895	16.2	0.45 (0.33-0.61)
versus parto vaginal	4971	16.4	0.43 (0.33-0.56)
<b>Peso al nacer</b>			
<2.5 kg	1352	23.6	1.79 (1.74-2.07)
>2.5 kg	6488	14.2	1.00
<b>Tiempo de rotura de membranas</b>			
< 4 horas	281	14	1.00
> 4 horas	206	25	1.82 (1.25-2.64)†

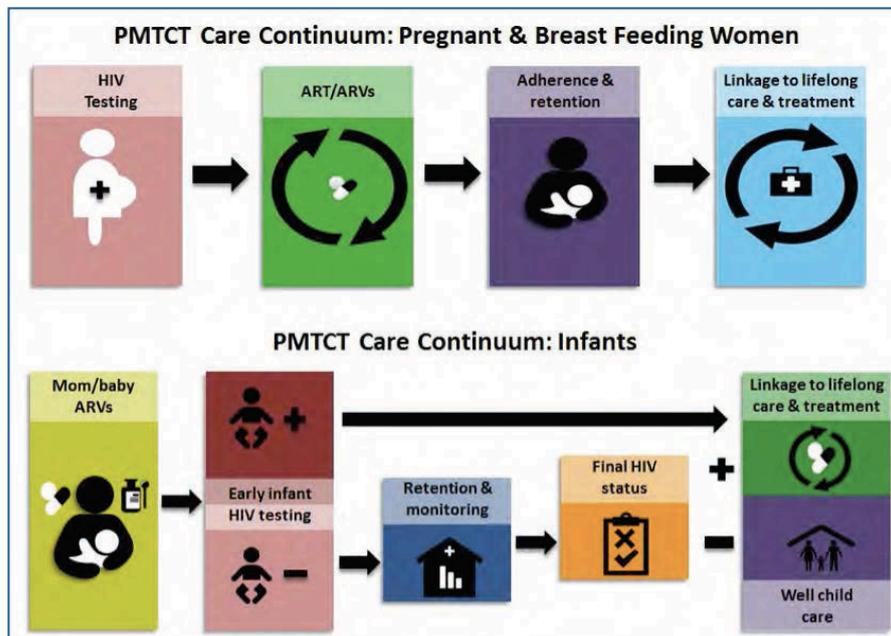
La CV plasmática constituye el factor de riesgo más importante en la transmisión vertical de la infección VIH, y es además un predictor independiente de la misma. De hecho las gestantes con CV más elevadas tienen asociado un mayor riesgo de transmisión, si bien en ausencia de tratamiento antirretroviral, se ha demostrado TV del VIH incluso en gestantes con CV no detectable. Las gestantes con infección aguda y aquellas con enfermedad avanzada, condiciones asociadas a CV más elevadas, tienen un mayor riesgo de infectar a su descendencia. Y aun cuando el canal cervico-vaginal y las glándulas mamarias, son compartimentos distintos al plasma, la presencia de virus en los mismos está relacionada con la CV en éste. El otro factor de riesgo independiente para la TV del VIH es el grado de inmunodepresión, las gestantes con menos de 200 linfocitos T CD4, tienen un mayor riesgo de transmisión. Cabe destacar que en las mujeres inmunodeprimidas no se ha mostrado correlación de la CV plasmática con la del compartimento cervico-

vaginal. Por el contrario el riesgo de transmisión del VIH es prácticamente nulo en madres que reciben TAR antes de la concepción, o durante la misma, y mantienen control completo de la replicación viral <sup>(47, 48)</sup>.

El tratamiento antirretroviral (TAR) constituye la medida más importante para la prevención de la transmisión del VIH. Recientemente ha quedado demostrado que la introducción precoz del mismo, independientemente de la situación clínica e inmunológica, reduce la progresión de la enfermedad, y el riesgo de transmisión de la misma <sup>(49, 50)</sup>. Las gestantes infectadas no son una excepción, y el TAR mantenido permite no sólo garantizar su salud y bienestar, sino prácticamente eliminar el riesgo de infectar a sus hijos. La mayoría de infecciones, más del 90% de los nuevos casos de infección VIH en menores de 13 años, se producen en países de recursos limitados, donde el acceso al TAR es más difícil y el seguimiento de los pacientes infectados complicado. Tras demostrarse que el tratamiento con fármacos antirretrovirales era una medida efectiva para reducir las tasas de TV, se realizaron varios ensayos clínicos en países con recursos limitados, donde la pauta estudiada en el PACTG 076 resultaba excesivamente compleja, aunque demostraba una reducción del riesgo de TV del VIH. Durante la última década, los programas de prevención de la TV del VIH (PMTCT) han evolucionado rápidamente y se resumen en la **Tabla 3** los más importantes. No obstante, sólo la implementación de la opción B+ del programa de la OMS para la prevención de la TV del VIH, en las regiones con mayor prevalencia de infección VIH, ha permitido reducir de forma importante el número de nuevas infecciones en niños en las mismas.

<b>Tabla 3.</b>		
<b>Resumen de los estudios de combinación de TAR para prevenir la TV del VIH (WHO 2006)</b>		
<b>Nombre</b>	<b>Régimen</b>	<b>Eficacia (%)</b>
<b>Regímenes sólo con ZDV</b>		
076 ACTG ( <a href="#">Connor et al. 1994</a> )	ZDV desde 14-34 semanas + ZDV ev IP + ZDV oral (recién nacido) durante 6 semanas (LA)	68%
Thai short ( <a href="#">Shaffer et al. 1999</a> )	ZDV desde las 36 semanas hasta el parto (LA)	50% a 6 m
short Abidjan ( <a href="#">Wiktor et al. 1999</a> ) ( <a href="#">Leroy et al. 2002</a> )	ZDV desde las 36 semanas hasta parto (LM)	35% a 6 m 26% a 24 m
Côte d'Ivoire y Burkina Faso ( <a href="#">Dabis et al. 1999</a> ) ( <a href="#">Leroy et al. 2002</a> )	ZDV desde 32-38 semanas hasta 7 días después del parto (LM)	37% a 3 m
PHPT-1, Tailandia ( <a href="#">Lallemant et al. 2000</a> )	ZDV desde 28 a 35 semanas + 3 días versus 6 semanas en RN (LA)	69% en la TV intrauterino
<b>Regímenes sólo con NVP</b>		
Nevirapina (HIVNET 012) ( <a href="#">Guay et al. 1999</a> )	Dosis única NVP intraparto + Dosis única a RN dentro de primeras 72 horas post-parto versus ZDV intraparto + 7 días de ZDV al RN (LM)	47% a 3 m
<b>Regímenes cortos combinados</b>		
SAINT, Sudáfrica ( <a href="#">Moodley et al. 2003</a> )	IP+PP (madre) + NVP versus IP + PP (madre) + ZDV/3TC al RN durante 7 días (LM o LA)	No diferencias
Estudio Petra, Uganda, Sudáfrica y Tanzania ( <a href="#">Petra study team 2002</a> )	ZDV+3TC 36 semanas antes/intra y post-parto* versus intra y post-parto# versus placebo (LM o LA)	63%*, 42%# a 6 sem. 34%*, 18%# a 18 m

El éxito de los programas ha contribuido notablemente a obtener mejores resultados tanto para la madre como para el niño. En muchos sentidos, lo que comenzó como una acción aislada sobre la madre y su RN con pruebas de VIH, asesoramiento y suministro de medicamentos profilácticos, se ha convertido en un proceso continuo a largo plazo (**Figura 8**).



**Figura 8. Proceso continuo de cuidado para la prevención de la TV del VIH**

En junio de 2013 se conocieron los excelentes resultados de un estudio realizado en Malawi en el que todas las gestantes infectadas por VIH eran tratadas, independientemente de sus linfocitos T CD4, y ese TAR se mantenía de por vida de forma ininterrumpida<sup>(51)</sup>. Inmediatamente, la OMS publicó las directrices consolidadas del empleo de medicamentos ARV para tratar y prevenir la infección por el VIH<sup>(52)</sup>. Las recomendaciones respaldan el inicio del TAR en todas las mujeres embarazadas infectadas por VIH, incluyendo también aquellas que están amamantando a sus hijos. El TAR se recomienda de por vida independientemente del recuento de células CD4 (Opción B +), tanto por razones programáticas como operativas. Los países también pueden optar por dejar de administrar TAR una vez el riesgo de TV ha pasado (es decir, al final de la LM o después del parto sin LM), a menos que la mujer sea elegible para recibir TAR toda la vida en base a criterios de CD4 (Opción B) (**figura 9**). El programa B+ ha sido implementado por la mayoría de países de África Sub-Sahariana.

Opción del programa nacional de PTMI	Embarazadas y mujeres lactantes con VIH		Lactantes expuestos al VIH	
	Independientemente del estado clínico de la OMS y del número de células CD4		Lactancia materna	Lactancia artificial
TAR de por vida para todas las embarazadas y mujeres lactantes («opción B+»)	Iniciar el TAR y mantenerlo después del parto y de la finalización de la lactancia materna		6 semanas de profilaxis para el lactante con NVP una vez al día	4–6 semanas de profilaxis para el lactante con NVP una vez al día (o AZT dos veces al día)
TAR de por vida solo para las embarazadas y mujeres lactantes candidatas al tratamiento («opción B»)	Candidatas al tratamiento <sup>a</sup>	No candidatas al tratamiento <sup>a</sup>		
	Iniciar el TAR y mantenerlo después del parto y de la finalización de la lactancia materna <sup>b</sup>	Iniciar el TAR y detenerlo después del parto y de la finalización de la lactancia materna <sup>b,c</sup>		

<sup>a</sup> Número de células CD4  $\leq$  500/mm<sup>3</sup> o enfermedad en estado clínico 3 o 4 al iniciar el TAR, o de conformidad con las directrices nacionales.

<sup>b</sup> Las pacientes que presenten criterios clínicos o de laboratorio que indiquen fracaso terapéutico durante el embarazo o la lactancia materna deben ser evaluadas para instaurar un tratamiento de segunda línea.

<sup>c</sup> En caso de lactancia materna, detener el TAR una semana después de su finalización. En caso de lactancia artificial, detener el TAR después del parto.

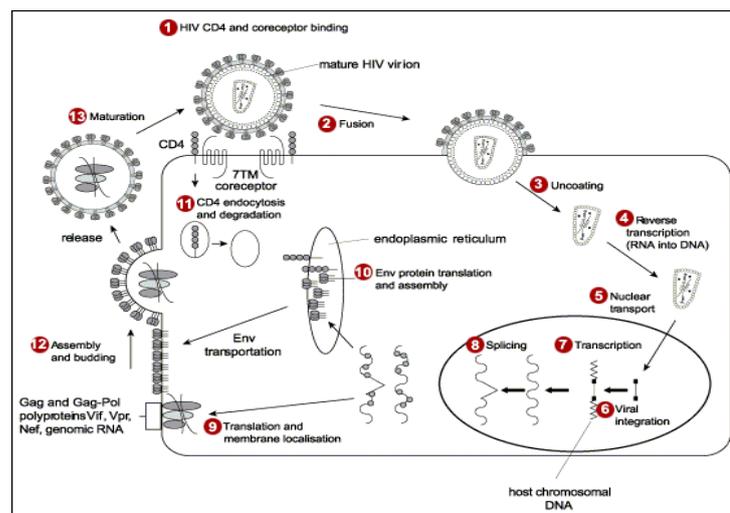
**Figura 9.**

**Recomendaciones para prevenir la TV de madre a hijo (WHO 2013)**

Las actuales recomendaciones en el control de la mujer embarazada con infección VIH y sus recién nacidos se basan en cuatro objetivos:

- 1) **Identificación universal de todas las gestantes infectadas por el VIH.** Evitar que la gestante llegue al parto sin conocer su condición de infectada por el VIH. En primer lugar será imprescindible el cribado sistemático de la infección VIH en todas las mujeres embarazadas, idealmente en el primer trimestre o en su defecto en su primer control. El cribado de la infección se repetirá en el último trimestre, en áreas de elevada prevalencia de infección o cuando se desconozcan los antecedentes de la pareja, con el fin de detectar las seroconversiones ocurridas durante la gestación. Se recomienda, así mismo realizar en aquellas embarazadas con clínica de infección aguda o cuya pareja este infectada por el VIH y no reciba TAR, una determinación de carga viral. En el supuesto que la mujer llegue al parto sin saber su estado en relación al VIH es necesaria la realización de un test rápido urgente para poder realizar intervenciones preventivas, como puede ser la cesárea electiva, que puede disminuir la TV en un 50%.
- 2) **Indicación de tratamiento antirretroviral en todas las gestantes con infección VIH,** independientemente de su situación clínica, inmunológica o carga viral. Todas las guías y recomendaciones en relación a la profilaxis de la transmisión vertical del VIH, establecen el inicio de TAR tanto para mejorar la salud individual de la madre como para minimizar el riesgo de TV<sup>(53-55)</sup>. Aquellas gestantes previamente identificadas y que ya están recibiendo TAR mantendrán el mismo, sin

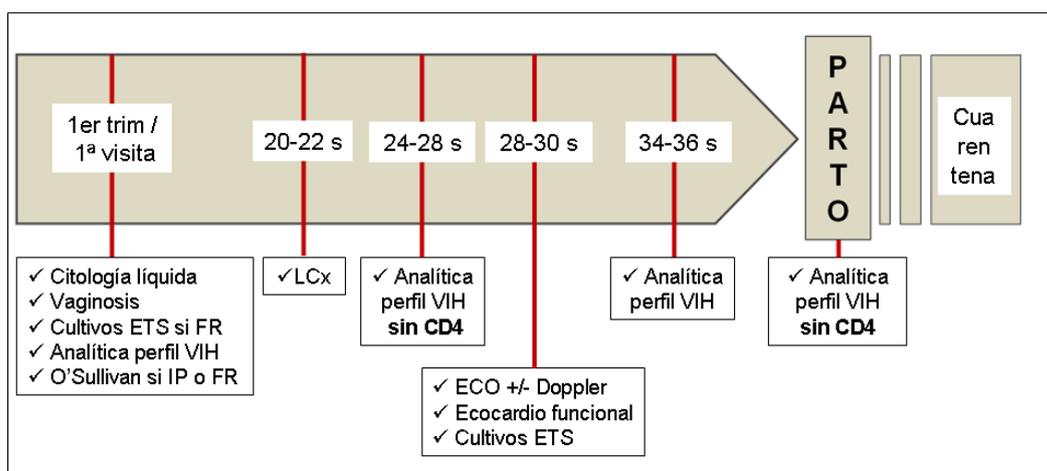
interrumpirlo, siempre y cuando sea efectivo para controlar la replicación viral. El TAR se define como la combinación de al menos 3 fármacos ARV de al menos 2 familias distintas y su objetivo durante la gestación es prevenir la TV y preservar la salud de la madre y del hijo. Para conseguir estos objetivos se precisa controlar completamente la replicación del VIH manteniendo una carga viral plasmática indetectable durante el embarazo. Se ha demostrado que el TAR es la medida más eficaz para prevenir la infección del feto y del recién nacido. Los beneficios del TAR superan los potenciales riesgos sobre la gestante, el feto y el neonato. En la **Figura 10** se resume el ciclo vital del VIH y los puntos del mismo donde son susceptibles de actuar los fármacos antirretrovirales. El tipo de tratamiento y el momento de inicio pueden variar según las características de la paciente. En gestantes diagnosticadas en el primer trimestre, sin criterios de TAR por su enfermedad se iniciará el tratamiento a partir de la semana 8 de gestación, idealmente después del primer trimestre (semana 12-14), por el contrario si la gestante cumple criterios de TAR independientemente del embarazo se iniciará el mismo de forma inmediata. Se recomienda por su mayor toxicidad evitar el uso de la combinación ddI+d4t, nevirapina si los linfocitos T CD4 son  $>250/mm^3$ , y efavirenz en las primeras 8 semanas de gestación. Deben considerarse las variaciones farmacocinéticas que se producen durante el embarazo, especialmente de los inhibidores de proteasa (IP). En gestantes con diagnóstico tardío y niveles elevados de carga viral, puede valorarse el uso de Raltegravir dentro de la pauta de TAR dado su buen paso transplacentario y el rápido descenso de la carga viral que produce.



**Figura 10. Ciclo de replicación del VIH y puntos de acción del TAR**

Los fármacos antirretrovirales, a pesar de ser altamente eficaces, no están exentos de producir toxicidad y efectos secundarios. Se ha asociado al uso de éstos fármacos: mielopatía, miopatía, neuropatía periférica, trastornos metabólicos, efectos sobre el sistema reproductivo e inmunológico, efectos mutagénicos y carcinogénicos. La toxicidad asociada al TAR es susceptible de afectar a la gestante (anemia, diabetes gestacional, alteración metabolismo de los lípidos, afectación hepática), al embarazo (riesgo de pre-eclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, parto prematuro) y al feto (toxicidad mitocondrial, neoplasias, muerte fetal intrauterino), si bien a pesar de este riesgo la relación riesgo-beneficio no establece duda alguna en su indicación<sup>(56-59)</sup>.

3) **Control y seguimiento de las gestantes infectadas y de sus recién nacidos.** Las gestantes infectadas por el VIH deberán ser atendidas durante el embarazo, parto y posparto por un equipo multidisciplinar: especialista en medicina materno-fetal, infectólogo o especialista en medicina interna, pediatra, además de profesionales de Atención Primaria, psicólogos, psiquiatras y trabajadores sociales entre otros. Es importante que todas las gestantes infectadas sean cribadas frente a otras infecciones de transmisión sexual y tuberculosis, así como conocer su situación inmunológica con el fin de determinar la necesidad o no de iniciar profilaxis de las infecciones oportunistas, completar el calendario vacunal según respuesta frente a neumococo, VHA y VHB, e inmunizadas frente gripe y tos ferina. Durante la gestación se introducirán los controles clínicos, analíticos y ecográficos, que aseguren el bienestar fetal. En la **Figura 11**, se resume una propuesta de los controles a realizar durante la gestación.



**Figura 11: Esquema de controles a realizar en gestantes infectadas por el VIH**

Así mismo se suplementará con ácido fólico 5mg (Acfol®) a todas las mujeres en tratamiento ARV y según los parámetros analíticos.

Durante el seguimiento del embarazo se establecerá la vía de parto más adecuada en cada caso, de forma que se garantice el mínimo riesgo de transmisión vertical del VIH y la mínima morbilidad materna y fetal. La decisión debe implicar a la madre y al equipo médico, teniendo en cuenta la carga viral a las 34-36 semanas, la eficacia de la cesárea electiva en la prevención de la TV, el uso de la terapia combinada durante el embarazo y los deseos de la paciente. Se tendrán en cuenta las condiciones cervicales y la integridad de las membranas amnióticas. Se considerará la opción al parto vaginal si se cumplen TODOS los siguientes criterios:

- Tratamiento antirretroviral combinado (triple terapia) durante la gestación
- Viremia indetectable (entre las 34-36 semanas).
- Buen control gestacional y correcto cumplimiento terapéutico.
- Edad gestacional  $\geq$  34 semanas. En partos 34-36s asegurar tener resultado de CV indetectable del 3er trimestre.

El control post-parto incluirá:

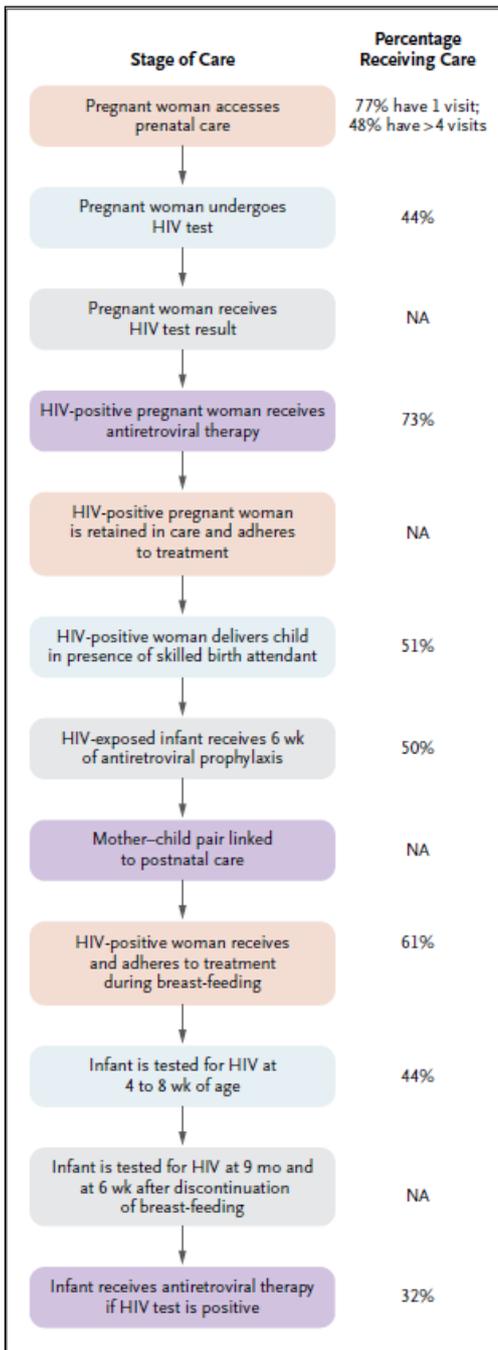
- Realizar control analítico: hemograma, bioquímica con perfil hepático.
- Determinar la CV plasmática materna si no se ha realizado al ingreso. No es necesaria la determinación de linfocitos T CD4.
- Mantener la misma pauta de TAR hasta valoración por el infectólogo de referencia. Debe insistirse en la importancia del cumplimiento ya que la adherencia al tratamiento puede disminuir en el posparto. A menudo se modifican o simplifican pautas y sólo en casos seleccionados, tras valoración con su infectólogo, se suspende el TAR.

4) **Control del neonato.** Se realizará un control de la CV del VIH en las primeras horas de vida si la madre tenía una CV detectable, y posteriormente a las 2-3 semanas, 1-2 meses y a los 4-6 meses. Todos los RN recibirán en las primeras 12 horas, y siempre antes de las 72 horas, profilaxis que mantendrán hasta las 4-6 semanas de vida. La profilaxis se realizará con ZDV cuando el riesgo de transmisión sea bajo o la EG del neonato  $<$ 36 semanas, y con ZDV+lamivudina junto a nevirapina, en aquellos casos en el que las gestantes no recibieron TAR durante la gestación, o a pesar de ello no consiguieron un control completo

de la replicación viral y la edad gestacional es  $\geq$  a 36 semanas. Todos los RN serán alimentados con leche adaptada, excepto en aquellos lugares donde la lactancia artificial no sea segura.

La identificación de las gestantes infectadas antes o durante el embarazo e inclusive en el momento del parto, asegura la identificación del recién nacido y ello la posibilidad de un diagnóstico y tratamiento precoces. La introducción del TAR antes de las 12 semanas de vida, aumenta la supervivencia, evita la progresión de la enfermedad y el deterioro del sistema inmunológico de los neonatos infectados<sup>(60)</sup>. Trabajos recientes determinan una reducción del tamaño de los reservorios del VIH en niños tratados durante los primeros días/ primeras 12 semanas de vida<sup>(61-63)</sup>.

Si bien las medidas para evitar nuevos casos de infección VIH por TV están bien establecidas, y han demostrado ser altamente eficaces, siguen naciendo niños infectados. La revisión sistemática determina cuales son los puntos de mejora, e intervención con el fin de conseguir en un futuro la eliminación de la infección VIH por TV. En la **Figura 12**, tomada de Luzuriaga K y Mofenson LM 2016, se resume la situación actual y los principales escollos para conseguir erradicar la infección VIH.



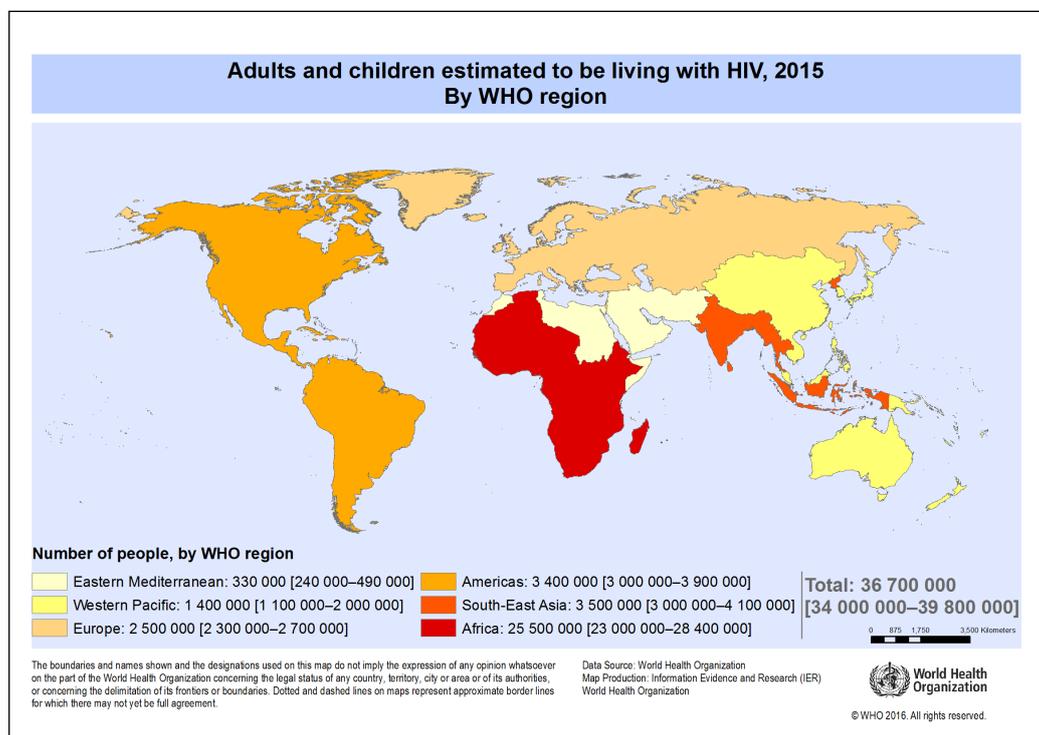
**Figura 12: Resumen según información de OMS, de 22 países con elevada prevalencia de infección VIH. Tomado de Luzuriaga K and Mofenson LM, NEJM 2016**

## 2.2 Epidemiología de la infección por VIH

### 2.2.1 Situación epidemiológica de la infección por el VIH en el mundo

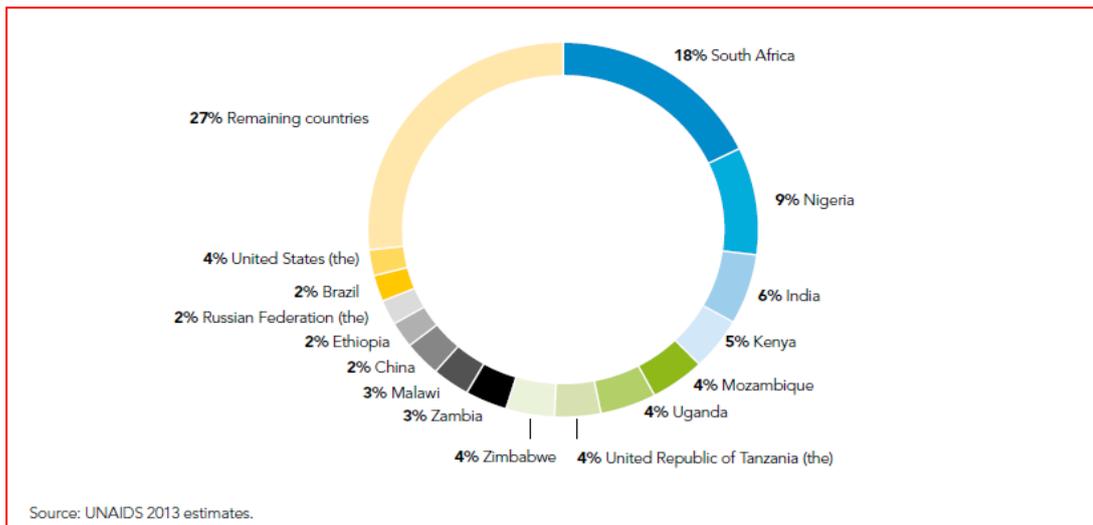
Desde el inicio de la epidemia, casi 78 millones de personas han sido infectadas con el virus del VIH y cerca de 39 millones de personas han fallecido como consecuencia de la infección por el VIH. A nivel mundial, 36,7 millones [34-39,8 millones] de personas vivían con el VIH a finales de 2015. Se estima que el 0,8% de los adultos de 15-49 años en todo el mundo viven con el VIH, a pesar de que la carga de la epidemia sigue

variando considerablemente de un país a otro y por regiones. África subsahariana sigue siendo más afectada, con casi 1 de cada 20 adultos que viven con el VIH y representan casi el 70% de las personas que viven con el VIH en todo el mundo<sup>(64)</sup> (**Figura 13**). En el 2015, se produjeron 2,1 millones de nuevas infecciones, 1,9 millones en adultos.



**Figura 13. Estimación de la prevalencia de personas infectadas en VIH en todo el mundo**

Por otro lado, el número de personas con nuevas infecciones por el VIH continúa disminuyendo en la mayor parte del mundo. Se registraron 2,1 millones de nuevas infecciones por VIH en 2015, lo que supone un descenso del 38% respecto al 2001. De los 82 países de los que se dispone de datos de calidad para determinar tendencias, las nuevas infecciones por VIH han disminuido más del 75% en 10 países y más del 50% en otros 27 países, aunque no han disminuido en el resto (**Figura 14**)<sup>(65)</sup>. Uno de los factores más importantes que explica que las nuevas infecciones por VIH se mantengan estables, es que en muchos países, incluso en aquellos donde la prevalencia de infección es más elevada, cerca de la mitad de las personas infectadas desconocen su estado.



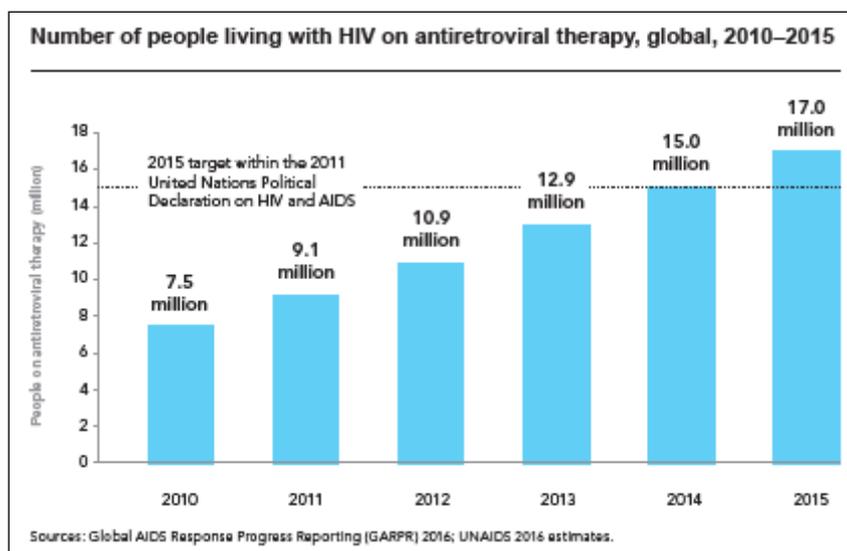
**Figura 14. Proporción de nuevas infecciones por VIH por país en 2013**

Se estima que el 48,5% de las personas infectadas por el VIH en el mundo son mujeres jóvenes en edad fértil, la mayor parte de ellas (80%) viven en el África Subsahariana, y que unos 1,8 millones son niños menores de 15 años<sup>(66)</sup>. El principal factor que contribuye a mantener la epidemia del VIH en África es la transmisión heterosexual y la mayor vulnerabilidad y riesgo para la infección de mujeres jóvenes y adolescentes. Para las parejas serodiscordantes (es decir, parejas en las que uno de los miembros está infectado por el VIH y el otro no lo es), el riesgo de transmisión del VIH es mayor durante el embarazo y el período previo al embarazo<sup>(67-69)</sup>. Las tasas de embarazo entre las parejas serodiscordantes para el VIH son similares a la población general<sup>(70, 71)</sup>, por lo que una estrategia precoz para evitar la transmisión del VIH en las mujeres es involucrar a la pareja masculina en la discusión acerca de sus deseos de fecundidad para que pueda seguir las recomendaciones acerca de los métodos de concepción más seguros o anticonceptivos más eficaces<sup>(72)</sup>. Las intervenciones de concepción más seguras para entornos de bajos recursos incluyen la utilización del TAR por la pareja infectada, la profilaxis pre-exposición para la pareja no infectada y el sexo sin condón limitado a períodos de fertilidad máxima<sup>(73, 74)</sup>.

La mitad de las nuevas infecciones por el VIH en África Subsahariana se estima que ocurre en las relaciones heterosexuales estables, por lo que las parejas serodiscordantes para el VIH son un objetivo prioritario para las intervenciones de prevención<sup>(75, 76)</sup>.

Un marcador de probabilidad de embarazo que abarca los factores demográficos, clínicos y de comportamiento básicos en parejas serodiscordantes para el VIH se ha desarrollado como herramienta para hacer partícipes a ambos miembros de la pareja en las discusiones de asesoramiento acerca de las intenciones de fertilidad<sup>(77)</sup>.

El acceso al TAR ha ido mejorando en los últimos años, cerca de la mitad del total de personas que viven con el VIH, está recibiendo tratamiento (**Figura 15**), a pesar de ello no todos los países alcanzan estos números tal y como se refleja en la **Figura 16**. La cobertura de las gestantes infectadas es muy baja en algunos de los países de Asia y Pacífico, y África (norte, oeste y este). Los niños, no obstante siguen siendo la población más vulnerable, pues según las indicaciones de la OMS todos deberían recibir TAR, y sólo el 31% está recibiendo<sup>(78)</sup>.



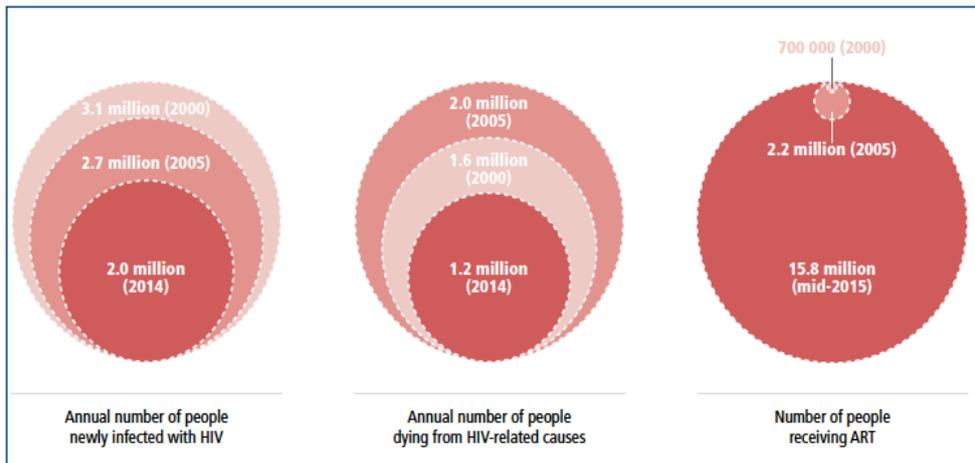
**Figura 15.**

<b>Regional antiretroviral therapy in 2015</b>			
	Percentage of adults (aged 15+) living with HIV accessing antiretroviral therapy	Percentage of children (aged 0–14) living with HIV accessing antiretroviral therapy	Percentage of pregnant women accessing antiretroviral medicines to prevent mother-to-child transmission of HIV
Eastern and southern Africa	53% [50–57%]	63% [56–71%]	90% [82–95%]
Latin America and the Caribbean	55% [47–64%]	64% [54–76%]	88% [77–95%]
Western and central Africa	29% [24–35%]	20% [16–25%]	48% [40–58%]
Asia and the Pacific	41% [35–47%]	41% [30–37%]	39% [34–44%]
Eastern Europe and central Asia	21% [19–22%]	...*	...*
Middle East and North Africa	16% [12–24%]	20% [16–25%]	12% [9–18%]
Western and central Europe and North America	58% [56–68%]	>95% [92–95%]	92% [87–95%]
GLOBAL	46% [43–50%]	49% [42–55%]	77% [63–86%]
* Estimates were unavailable at the time of publication.			

**Figuras 15 y 16. Evolución de la cobertura de ARV y detalle de la misma según población y región**

En resumen se puede concluir que el número de adultos y niños recién infectados por VIH en el mundo se redujo en 35% en 2000 hasta 2014. El número de personas que mueren por causas relacionadas con el VIH disminuyeron en un 24% del 2000 a 2014 y en más del 40% desde 2004. En relación al tratamiento para la infección del VIH casi 16 millones de personas habían sido tratadas a mediados de 2015, más de 11 millones de ellos en África. El Objetivo 6 de Desarrollo del Milenio para reducir la propagación del VIH en 2015 fue logrado y la respuesta al VIH ha contribuido a reducir significativamente la mortalidad infantil (Objetivo de Desarrollo del Milenio 4) y la mortalidad materna (Objetivo de Desarrollo del Milenio 5). La respuesta global

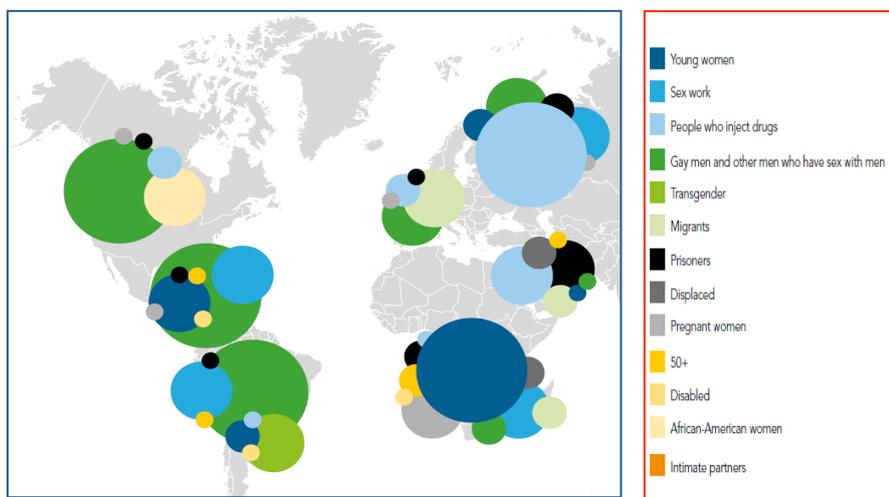
al VIH representa una de las grandes hazañas de salud pública de los últimos tiempos. Es el resultado de un enorme compromiso y solidaridad, asociaciones sólidas, y una financiación generosa (**Figura 17**).



**Figura 17. Progreso en la respuesta global a la infección por VIH 2000-2015 (WHO 2015)**

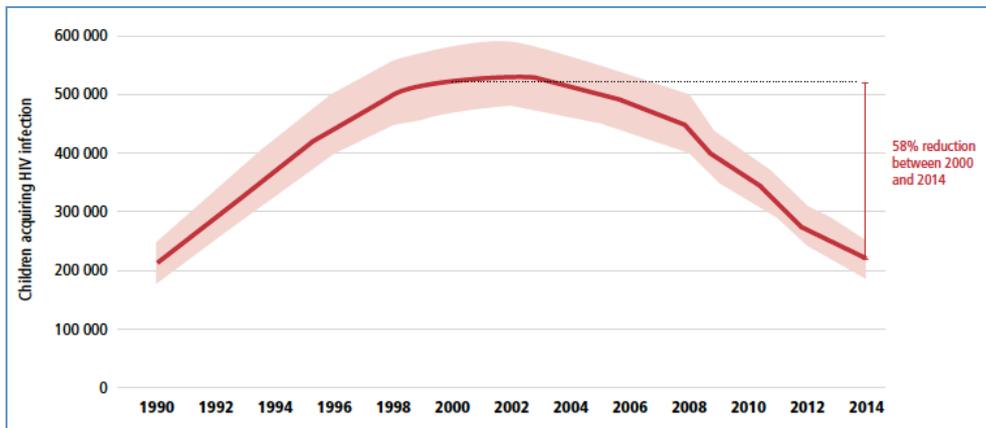
**2.2.2. Situación epidemiológica de la transmisión vertical del VIH en el mundo**

La transmisión del VIH durante el embarazo, el parto o a través de la leche materna, otorgan a la TV o madre-hijo un papel fundamental en la epidemiología del VIH-SIDA. La TV del VIH representa un problema de salud pública en todo el mundo por la gran incidencia de la infección VIH en mujeres en edad fértil, problema aún sin resolver en los países de renta baja (**Figura 18**).



**Figura 18. Incidencia de la infección VIH en los diferentes grupos poblacionales de riesgo (UNAIDS. GAP Report; 2013)**

No obstante, el progreso en la prevención de nuevas infecciones por VIH en niños ha sido espectacular. En 2015, 150.000 niños fueron infectados por el VIH, lo que representa un 71% menos que en 2000 (**Figura 19**).



**Figura 19. Estimación del número anual global de niños <15 años recién infectados por VIH en el período 1990-2014.**

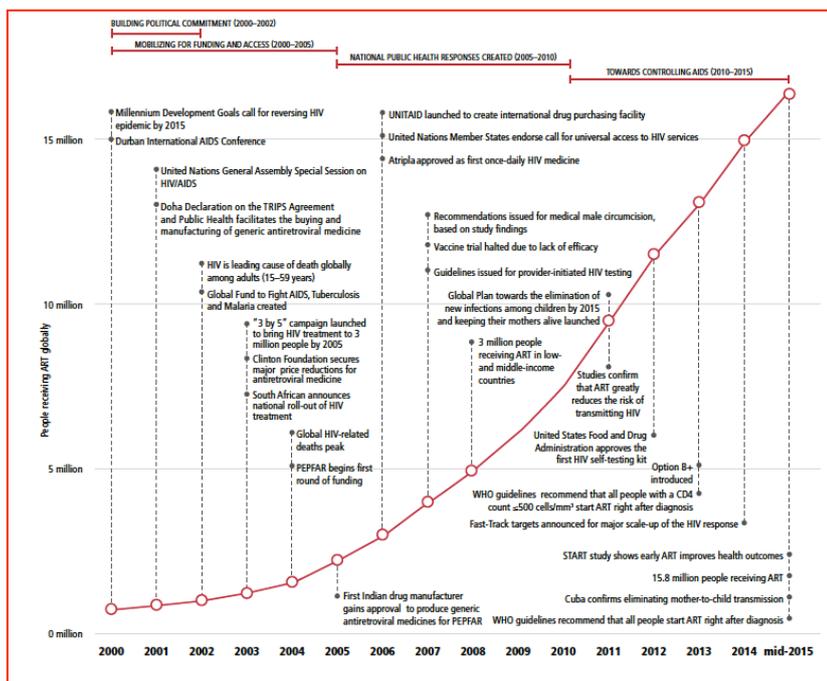
El acceso a ARV de las mujeres embarazadas infectadas por el VIH ha evitado más de 900.000 nuevas infecciones en niños desde el año 2009<sup>(65)</sup>. Por segundo año consecutivo, el total de nuevas infecciones por el VIH en niños menores de 15 años disminuyó por debajo de 200.000, siendo 150.000 en el 2015<sup>(66)</sup>.

A pesar de los importantes avances en relación a la prevención de la TV, persisten dificultades que determinan que estemos aún lejos de controlar la epidemia. La identificación de todas las gestantes infectadas y el acceso al TAR son claves. Para ello es necesario disponer de centros donde se garantice la atención y adecuado seguimiento a las mujeres infectadas, facilitarles el acceso a técnicas de planificación familiar, y asegurar el control de los recién nacidos expuestos, para garantizar su diagnóstico y tratamiento precoces. La posibilidad de alimentarlos con LM en los países de recursos limitados ha mejorado su supervivencia y, a pesar de que ello supone un mayor riesgo de infección, la infección tiene en ellos un curso menos agresivo en relación a los niños infectados perinatalmente<sup>(79)</sup>.

En Julio de 2015, Cuba cumplía por vez primera en la historia las condiciones que determinan que un país está libre de infección VIH por transmisión vertical. Estas condiciones son, menos de 50 casos de RN expuestos al VIH por 100.000 nacimientos (RN vivos), una tasa de transmisión vertical <5% en poblaciones con LM y <2% en aquellas en las que la LM está contraindicada, más del 95% de las gestantes infectadas identificadas y en TAR<sup>(80)</sup>.

En países de un contexto epidemiológico similar al de España se ha observado un descenso significativo de la tasa de TV del VIH en los últimos años, como la descrita en Reino Unido, donde se ha pasado del 2,1% en el período 2000-2001 al 0,46% en los años 2010-2011, una tendencia claramente significativa ( $p=0.01$ )<sup>(81)</sup>. En este estudio se analizaron los factores fundamentales para disminuir el riesgo de TV y se determinó que el inicio precoz del TAR en las gestantes para conseguir una carga viral indetectable al final de la gestación, fue el principal factor que justificaba esta tendencia.

La tasa de TV del VIH en países con recursos bajos o medios se ha reducido en más de la mitad desde 2000 - de alrededor de 37% a 15% en 2014. Algunos países de África se están acercando a las mismas tasas de TV alcanzadas en países ricos, mientras otros están todavía aún lejos de alcanzar este objetivo. Además, el progreso se puede lograr mediante la simplificación y ampliando el uso de medicamentos ARV para la prevención de la TV y protegiendo la propia salud de la embarazada (opción B + de las mujeres: proporcionar ART por vida a todas las mujeres embarazadas y lactantes que viven con VIH independientemente del recuento de CD4 o la categoría clínica de la OMS)<sup>(55)</sup>. En la **Figura 20** podemos observar la línea de tiempo con los momentos clave en el desarrollo de estrategias para el TAR y el incremento exponencial del número de personas recibiendo TAR en la actualidad.



**Figura 20. Línea de tiempo que relaciona sucesos clave en el desarrollo de la estrategia TAR y el incremento del número de personas que reciben TAR en el período 2000-2015**

### **2.2.3. Situación epidemiológica de la infección por VIH en España**

La epidemia de infección por VIH en España ha sido una de las más importantes de la Unión Europea, siendo el país que declaró la mayor tasa de SIDA en el año 1994 (19 casos por 100.000 habitantes). La infección por VIH se había extendido rápidamente durante los años 80 y primera mitad de los 90 entre los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) debido a importantes fallos en la prevención de la transmisión por vía parenteral y a la lentitud en la implantación de los programas de reducción de daños específicos para el colectivo<sup>(82)</sup>. En los últimos 15 años, no obstante, el mecanismo de transmisión más frecuente es por vía sexual, fundamentalmente entre HSH<sup>(3)</sup>. La mortalidad por VIH/SIDA en España ha disminuido – y lo sigue haciendo – de forma muy marcada desde el año 1997 debido al impacto poblacional del TAR<sup>(83, 84)</sup>. Como consecuencia, el número total de personas que viven con VIH/SIDA y que pueden transmitir la infección ha aumentado considerablemente, por lo que es necesario más que nunca mejorar el diagnóstico temprano y reforzar los mecanismos de prevención de la transmisión de la infección.

La caracterización de la epidemia de infección por VIH en España es posible gracias a diferentes fuentes de información en el marco de la vigilancia epidemiológica realizada por las CCAA en colaboración con el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III. Además, existen datos procedentes de grupos de trabajo establecidos que se citarán en este documento. La información de referencia proviene del Sistema de Información sobre nuevos diagnósticos de VIH (SINIVIH) y del Registro de casos de SIDA, ambos con implantación estatal. Los últimos datos disponibles a 30 de Junio del 2015 recogen la información de los nuevos diagnósticos de infección por VIH notificados en todas las CCAA, si bien la implantación ha sido progresiva; Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, Extremadura, La Rioja, Navarra, el País Vasco y la ciudad autónoma de Ceuta desde el año 2003; Galicia desde el año 2004; Madrid desde el 2007; Aragón, Castilla La Mancha y la ciudad autónoma de Melilla desde el 2008; Cantabria, Castilla León y Murcia desde el año 2009, la Comunidad Valenciana desde 2012 y Andalucía desde el 2013. La cobertura del SINIVIH ha ido aumentando a lo largo de los años desde un 34,5% en 2003 hasta un 100% en 2013<sup>(3)</sup>. Además de las fuentes directas, desde el Área de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA y comportamientos de riesgo se realizan modelizaciones utilizando diferentes paquetes de simulación en colaboración con el ECDC, EuroCoord (Red de Excelencia de VIH Europea) y ONUSIDA que permiten obtener estimaciones del número de personas infectadas, así como de la prevalencia de infección oculta.

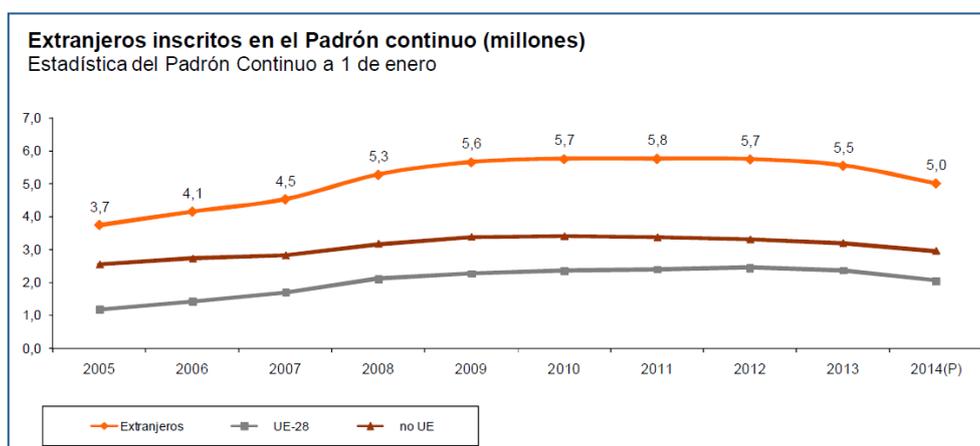
En España, se notificaron 3.366 nuevos diagnósticos de infección por VIH en el 2014, lo que supone una tasa de 9,34 por 100.000 habitantes y año, y la prevalencia de infección diagnosticada y de infección oculta que

se sitúan en el 0,4% y 0,1% de la población general, respectivamente<sup>(3)</sup>. El 85% eran hombres y la mediana de edad fue de 35 años. El 54% de los nuevos diagnósticos se produjo en HSH, el 26% en hombres y mujeres heterosexuales y el 3,4% en UDVP. El 32,5% de los nuevos diagnósticos se realizó en personas originarias de otros países. Entre las mujeres, la transmisión heterosexual supuso la gran mayoría de nuevas infecciones, con un 80,3% de los nuevos diagnósticos. El 46,6% global de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío, con cifras de linfocitos CD4 ya en rango de inmunosupresión.

Revisando las tendencias en el período 2008-2014 se aprecia una disminución en la incidencia de nuevos diagnósticos de VIH según el mecanismo de transmisión: en UDVP la tendencia es descendente; en heterosexuales los casos descienden levemente en mujeres y se mantienen estables en hombres, y en HSH la tendencia es ascendente. Como resultado de estas tendencias contrapuestas, las tasas globales permanecen bastante estables<sup>(3)</sup>.

### 2.3. Cambios demográficos secundarios a la inmigración en España

Las crecientes desigualdades económicas entre países han determinado nuevos flujos migratorios que se han incrementado de manera muy notable en los últimos 20 años. La localización geográfica y el atractivo económico de Catalunya a principios del siglo XXI convirtieron nuestro país en un destino transitorio o definitivo de inmigrantes, representando el 10,7% de la población empadronada a principios del 2014, lo que representa una cifra absoluta de 5.000.258 personas (**Figuras 21 y 22**)<sup>(85)</sup>.

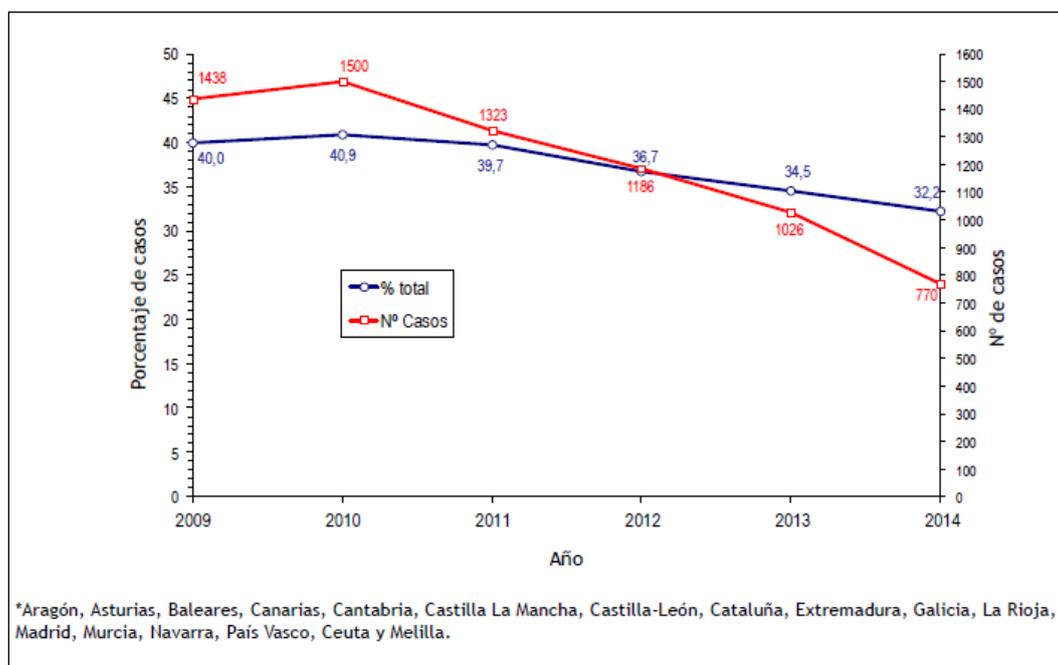


**Figura 21**

<b>Extranjeros inscritos por grupos de países</b>				
Datos provisionales. Avance de la Estadística del Padrón Continuo a 1 de enero de 2014				
	A 1 de enero de 2014 (Datos provisionales)		A 1 de enero de 2013 (Datos definitivos)	
	Número de personas	% respecto al total de España	Número de personas	% respecto al total de España
<b>TOTAL</b>	<b>5.000.258</b>	<b>100,0</b>	<b>5.546.238</b>	<b>100,0</b>
UE-28	2.047.532	41,0	2.360.978	42,7
Resto de Europa	240.192	4,8	247.150	4,4
África	1.071.908	21,4	1.103.534	19,9
América del Norte	55.855	1,1	57.720	1,0
América Central y Caribe	210.684	4,2	223.926	4,0
América del Sur	990.409	19,8	1.171.137	21,1
Asia	380.398	7,6	378.537	6,8
Resto	3.280	0,1	3.256	0,1

**Figura 21 y 22. Extranjeros inscritos en el Padrón continuo (cifra en millones de personas) en el período 2005-2014. Procedencia de extranjeros inscritos.**

No obstante tal y como puede observarse en la **Figura 23**, tanto el número absoluto como el porcentaje de personas procedentes de fuera de España de los nuevos diagnósticos de infección por VIH ha ido descendiendo a lo largo del tiempo; desde un 40% en 2009 a un 32% en 2014). Esta disminución se asocia con una descenso en el número total de inmigrantes en España desde el año 2010 según los datos del padrón continuo gestionados por el INE<sup>(85)</sup>, y se ha relacionado con la pérdida de puestos de trabajo consecuencia de la grave crisis económica que está sufriendo el país.



**Figura 23: Número y porcentaje de nuevos diagnósticos de VIH en personas de otros países de origen. Datos de 15 CCAA, Ceuta y Melilla, 2009-2014. Datos no corregidos por retraso en la notificación.**

#### **2.4. Influencia del factor migratorio en la incidencia de nuevas infecciones por VIH en otros países del mundo.**

La inmigración puede aumentar el riesgo de la infección por el VIH por la falta o mala estructuración del entorno familiar y social de las personas inmigrantes. El desarraigo, la estigmatización del extranjero, la falta de familia próxima, el duelo migratorio, la precariedad laboral, y en ocasiones las dificultades lingüísticas y legales, contribuyen a aumentar la vulnerabilidad a la infección por el VIH. Además, en muchos países, los inmigrantes no tienen la misma facilidad de acceso a los servicios de Salud que los residentes autóctonos. Estos grupos poblacionales son, con frecuencia, olvidados. Sin embargo, no podemos olvidar que el derecho a la Salud, independientemente del estado legal de las personas, es universalmente reconocido. A nivel internacional, las principales regulaciones concernientes a la inmigración y el derecho a la Salud son:

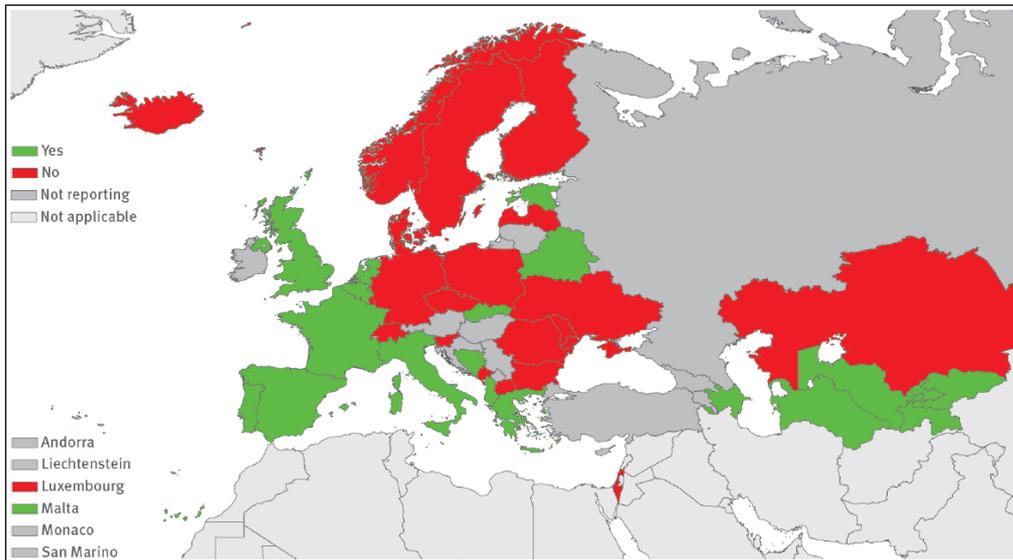
- ✓ La Constitución de la Organización Mundial de la Salud (1946).
- ✓ La Declaración Universal de los Derechos Humanos (1948).
- ✓ El Acuerdo Internacional sobre la Protección de los Derechos de los Trabajadores Emigrantes y Miembros de sus Familias (1990).
- ✓ Las Declaraciones 97 y 143 de la Organización Mundial del Trabajo (OMT).
- ✓ La Declaración de los Derechos de los Individuos No-nacionales del País en el que viven (1985).
- ✓ La Convención del Status de Refugiados (1951).
- ✓ Los Principios Reguladores de los Desplazados (1998).

En Europa, entre 2001 y 2004 se declararon 2.580 infecciones por TV con una prevalencia de infección por VIH entre las mujeres embarazadas entre 0 y 119,4 por 10.000 en función del país<sup>(12)</sup>, y el 35% de las nuevas infecciones por VIH registradas en 2010 ocurrieron en inmigrantes procedentes de países de África Subsahariana<sup>(65)</sup>. Estas personas podrían haber adquirido la infección en su país de origen o durante el viaje al país de residencia. Acoso sexual, abusos y raptos son experiencias que han reportado con frecuencia las mujeres inmigrantes, como destaca la alta prevalencia de la infección por VIH adquirida en países de África subsahariana en un grupo de riesgo específico (trabajadoras del sexo) y la necesidad para que se establezca un mayor seguimiento y monitorización en estas personas<sup>(7)</sup>. En Francia se ha conseguido reducir la demora en el diagnóstico de la infección por VIH en la población inmigrante procedente de África subsahariana, según revela un estudio realizado a partir de la cohorte SIRS<sup>(8)</sup>.

Sin embargo, esta tendencia en la prevalencia en países europeos contrasta con las publicadas en algunas subregiones del África Subsahariana donde la TV se mantiene escasamente invariable en los últimos años y donde el registro de nuevos diagnósticos en niños representa más del 90% del total de los nuevos casos de infección por VIH en 2013<sup>(65)</sup>.

La prevención de la TV es un punto crucial para la prevención primaria, tratamiento, cuidados y soporte de madres, niños y familias afectadas por el VIH. Asegurar la disponibilidad de tratamiento ARV a las gestantes y sus recién nacidos, asistencia al parto, consejos sobre lactancia y seguimiento de los cuidados en el período neonatal son los componentes clave en todo programa de prevención de TV de VIH, principalmente en África Subsahariana, pero también en nuestro entorno en relación a la población inmigrante y autóctona. En muchos países de África se iniciaron programas de prevención de la TV de VIH con pruebas rápidas para el diagnóstico de la infección VIH a partir de las 36 semanas de gestación y pautando la administración de una dosis de nevirapina en el momento del parto a la madre y al recién nacido<sup>(86)</sup>. A pesar de su simplicidad, la cobertura de esta medida no ha logrado en muchos casos superar el 30% de la población candidata a recibirla por la existencia de numerosas barreras para la prevención que se resumen en una baja atención prenatal, y un escaso acceso al cribado para VIH y al tratamiento ARV<sup>(87)</sup>. No obstante, en algunos países como Costa de Marfil, la aplicación de un programa de prevención de la TV del VIH ha tenido un efecto también en los cuidados prenatales y del parto consiguiendo mejorar la calidad asistencial<sup>(88)</sup>.

En Febrero del 2004 representantes de gobiernos de Europa y Asia Central se reunieron en Dublín en una conferencia que tenía por título 'Breaking the Barriers—Partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia'. El resultado de esta reunión fue la "Declaración de Dublín" que comprometía a los países asistentes a un paquete de 33 acciones, la última de las cuáles solicitaba a la Unión Europea y otros países a monitorizar el progreso en la implementación de la declaración<sup>(89)</sup>. El resultado de la monitorización en 2012 demostraba que, a pesar de estos compromisos, en Europa y Asia Central la disponibilidad de TAR para población inmigrante ilegal no sigue un mismo patrón en todos los países, siendo inaccesible el tratamiento en muchos países de Europa Occidental (**Figura 24**).



**Figura 24. Seguimiento de la implementación de la Declaración de Dublín para la lucha contra el VIH/SIDA en Europa y Asia: progreso en 2012, ECDC 2013.**

## 2.5 Influencia del factor migratorio en la incidencia de nuevas infecciones por VIH en España

La caracterización de la epidemia de la infección por el VIH en inmigrantes en España y su evolución temporal tiene dos limitaciones importantes: la inexistencia de una fuente de información de base poblacional sobre infección por VIH de ámbito nacional, y la ausencia de una variable adecuada que identifique a los inmigrantes y que se haya usado desde el principio de la epidemia.

La infección por VIH en inmigrantes tiene características propias. Aparte de los aspectos éticos y legales relacionados con la asistencia médica, la procedencia de un país pobre determina un riesgo elevado para ciertas enfermedades infecciosas características o más prevalentes en el país de origen. Las personas procedentes de África Subsahariana tienen además riesgo de presentar enfermedades tropicales que no son habituales en nuestro país. Por este motivo, es necesaria una revisión de los problemas médicos más frecuentes y graves en inmigrantes con SIDA. La mayoría de los estudios realizados indican que con frecuencia el diagnóstico de la infección VIH en inmigrantes se realiza tarde, cuando el estadio inmunológico es avanzado y el paciente presenta complicaciones infecciosas o tumorales propias del SIDA<sup>(90, 91)</sup>.

En relación al VIH propiamente, múltiples estudios han puesto de manifiesto la variabilidad clonal de la infección por VIH entre inmigrantes diagnosticados en España<sup>(92, 93)</sup>. En un estudio de prevalencia de infección VIH realizado en población inmigrante en Sevilla, se observó que el 29% de los pacientes estaban infectados por subtipos no-B y procedían en su mayoría de África Subsahariana. Estos pacientes tenían virus

que con gran frecuencia mostraban mutaciones menores de resistencia a IP (M36I, L63P y K20R) y a ITIANs<sup>(92)</sup>. En Madrid se han encontrado múltiples eventos de transmisión de diferentes líneas y subtipos que dan lugar a nuevas formas recombinantes<sup>(93)</sup>. La prevalencia de subtipos VIH no-B entre los nuevos diagnósticos pasó del 9% en el año 2000 al 32% en el 2007, la mayoría de ellos con cepas recombinantes<sup>(94)</sup>.

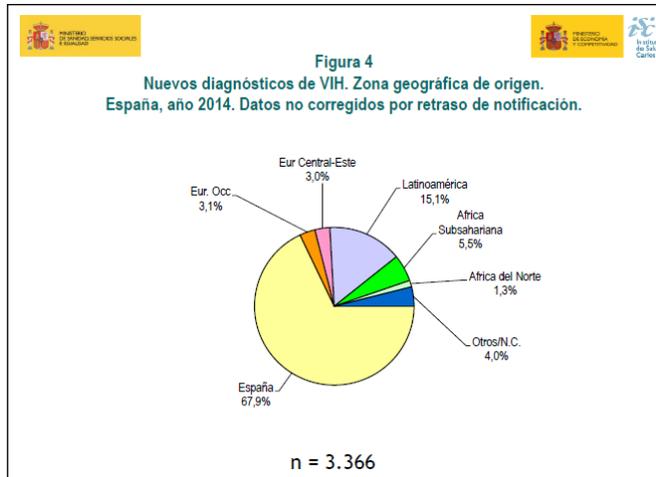
Asociado al aumento de subtipos VIH no-B, la resistencia transmitida a fármacos ARV supone una preocupación creciente dado que aumenta entre inmigrantes sub-saharianos hasta un 13% en el período 2007-2010<sup>(95)</sup>. Esto implica la necesidad de aumentar la vigilancia de los patrones de resistencia, en especial a ITINANs.

Las infecciones oportunistas en inmigrantes con infección VIH son, dependiendo de la gravedad del trastorno inmunológico, similares a las que ocurren en personas autóctonas. Candidiasis orofaríngea y esofágica, neumonía bacteriana, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosis cerebral, criptococosis diseminada, cryptosporidiasis e infecciones por otros coccidios, e infecciones por CMV son tan frecuentes en inmigrantes como en población autóctona.

A nivel global, la tuberculosis es la principal causa de muertes en personas con infección VIH, y el VIH determina una elevada mortalidad en personas con tuberculosis. Ecuador, Bolivia, Perú, Marruecos, India y Pakistán, todos ellos con elevadas tasas de incidencia de tuberculosis, son emisores de emigrantes que llegan a nuestro país<sup>(96)</sup>. La detección precoz de tuberculosis en inmigrantes con infección VIH debe considerarse una prioridad<sup>(97)</sup>. Las personas con infección VIH desarrollan formas más graves de tuberculosis, a menudo con diseminación hematogena, extra-pulmonares o meníngeas<sup>(98)</sup>. En la actualidad se considera que el tratamiento de las personas con infección VIH y tuberculosis es uno de los problemas más complejos que enfrentan los médicos responsables de la atención a estos pacientes<sup>(99)</sup>. La administración de tratamiento ARV iniciada en las dos primeras semanas del diagnóstico e inicio del tratamiento de la tuberculosis aumenta la supervivencia en personas infectadas por VIH con niveles muy bajos de CD4<sup>(100)</sup>.

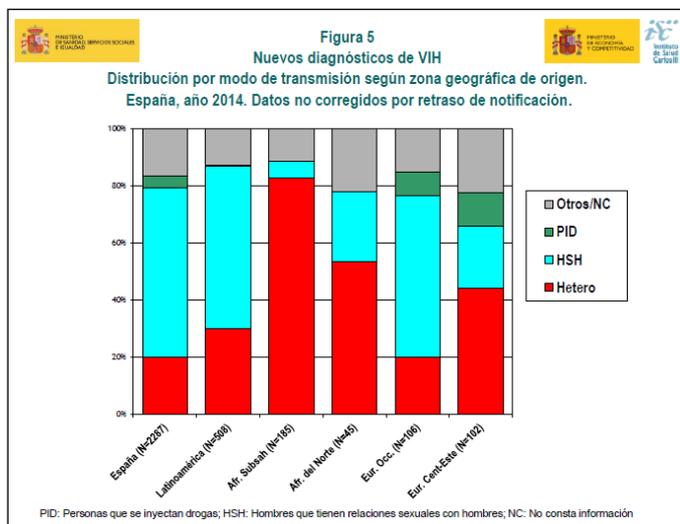
Un estudio evaluó el impacto de la inmigración sobre la co-infección TB-VIH en España en un estudio de cohortes prospectivo de pacientes con VIH, demostrando que la proporción de inmigrantes en la co-infección TB-VIH alcanzó casi el 50% de los nuevos casos en 2006. En el 34,4% de los pacientes, la TB y la infección por VIH fueron diagnosticados en el mismo año; y el diagnóstico simultáneo fue más frecuente en inmigrantes (83,3% vs. 16,7%,  $P < 0.001$ ). Los inmigrantes demostraron tener un impacto importante en la incidencia de la TB en pacientes con VIH, lo que frenaba la disminución de tendencia en España<sup>(101)</sup>.

En el conjunto de comunidades autónomas que aportaron información se observó que el 32,1% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en el 2014 se realizó en personas originarias de otros países y cabe destacar que en el caso de las mujeres más del 50% de los nuevos diagnósticos eran inmigrantes<sup>(3)</sup> (**Figura 25**).



**Figura 25. Nuevos diagnósticos de VIH según zona de origen, España 2014**

En relación a la transmisión heterosexual, en global el 26,0 % eran inmigrantes, principalmente procedentes de África Subsahariana y de América Latina (**Figura 26**)<sup>(3)</sup>. En el subgrupo de población procedente de África subsahariana, el 82,7 % de las infecciones fueron por transmisión heterosexual, frente al 19,9 % que representa este mecanismo en españolas<sup>(3)</sup>.



**Figura 26. Nuevos diagnósticos de infección por VIH en relación al mecanismo de transmisión y el origen de la persona infectada, España 2014**

En Catalunya, es destacable la tendencia mantenida en el incremento de la proporción de nuevos diagnósticos de infección por VIH entre la población inmigrante, que representa actualmente el 41,0 % del total de los casos notificados en 2013, en relación a los notificados en 2001, sólo el 24,6 % del total <sup>(4)</sup>.

Asimismo, en la cohorte nacional multicéntrica de niños (<18 años) infectados por VIH (CoRISPe) iniciada en mayo del 2008, con la participación de 75 hospitales de España, se han incluido a más de 1200 niños diagnosticados de infección por VIH, el 96% de los cuales se infectaron por TV<sup>(102)</sup>. Según los datos facilitados por esta cohorte el 76,6% de los pacientes registrados son autóctonos y el resto de origen extranjero, con predominio de los procedentes de África sub-Sahariana (13,6%) y América Central y del Sur (5,7%)<sup>(102)</sup>.

En Catalunya, la prevalencia de infección por el VIH en mujeres gestantes disminuyó desde el 3,2 por 1.000 en 1994 a 1,7 por 1.000 en 2009 (p<0.01), pero esta tendencia fue inversa en gestantes inmigrantes, en quienes se incrementó la prevalencia del 2,2 al 3 por 1.000 en el período 2002-2009 (p<0.01). Entre mujeres originarias de África Subsahariana la prevalencia fue del 6,9 por 1.000 en el 2004 y del 5,4 por 1.000 en el 2009<sup>(103)</sup>.

Los nuevos casos de infección VIH por transmisión madre-hijo nacidos en España han ido descendiendo a lo largo de los últimos años, así en el año 2013 representaron el 0,3% (10/3278) y en el año 2014 el 0,06% (2/3366) del total de nuevos diagnósticos, siendo importante destacar que el 50% (5/10) de los casos en 2013 fueron niños cuyas madres eran originarias de África Subsahariana o de África del Norte<sup>(3, 104)</sup> **(Figura 27)**.

Tabla 7: Distribución de nuevos diagnósticos de VIH por categoría de transmisión y zona geográfica de origen. Datos de 17 CCAA, Ceuta y Melilla. Año 2013.

Categoría de transmisión	Zona geográfica de origen														Total	
	España		Europa Occidental		Europa del Este		Latinoamérica		África Subsahariana		África del Norte		Otros/N.C			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
HSH	1203	71,7	89	5,3	18	1,1	327	19,5	2	0,1	5	0,3	34	2,0	1678	100
UDI	112	77,2	5	3,4	16	11,0	2	1,4	0	0,0	2	1,4	8	5,5	145	100
Madre-hijo	5	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	30,0	2	20,0	0	0,0	10	100
Hetero.	528	56,6	18	1,9	37	4,0	148	15,9	159	17,0	24	2,6	19	2,0	933	100
Otros	7	70,0	0	0,0	1	10,0	1	10,0	1	10,0	0	0,0	0	0,0	11	100
Descon /N.C.	358	71,5	19	3,8	18	3,6	48	9,6	17	3,4	7	1,4	34	6,8	501	100
<b>Total</b>	<b>2214</b>	<b>67,5</b>	<b>131</b>	<b>4,0</b>	<b>90</b>	<b>2,7</b>	<b>526</b>	<b>16,0</b>	<b>182</b>	<b>5,6</b>	<b>40</b>	<b>1,2</b>	<b>95</b>	<b>2,9</b>	<b>3278</b>	<b>100</b>

HSH=Hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres; UDI=Usuarios de drogas inyectadas; Hetero.=Relaciones heterosexuales de riesgo; Otros=Otras exposiciones de riesgo; Descon/N.C.=Exposiciones de riesgo no conocidas o no consta

**Figura 27. Distribución de nuevos diagnósticos de VIH por categoría de transmisión y zona geográfica de origen, España 2013**

### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

#### **Hipótesis:**

El número y porcentaje de madres inmigrantes infectadas por el VIH ha aumentado en el período 2000-2014 en Catalunya respecto al total de gestantes. La población inmigrante podría asociar factores de riesgo que condicionen un aumento de probabilidad de la transmisión vertical de la infección por VIH. El conocimiento detallado de dichos factores de riesgo debería permitir el diseño de estrategias de prevención más eficaces y, secundariamente, una reducción de la tasa de transmisión vertical del VIH en nuestro país.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 Objetivos principales:**

- Determinar la tasa de transmisión vertical de la infección VIH y su tendencia epidemiológica entre la población autóctona e inmigrante de Catalunya en el período 2000-2014,
- Identificar los principales factores de riesgo para la transmisión vertical del VIH en la población inmigrante y autóctona en Catalunya.

#### **4.2 Objetivos secundarios:**

- Identificar otros factores de riesgo para la transmisión vertical del VIH en Catalunya asociados de forma exclusiva a las gestantes inmigrantes en el periodo 2000-2014,
- Describir el perfil socio-demográfico de las gestantes de origen inmigrante infectadas por el VIH en Catalunya en el período 2000-2014.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1 Diseño del estudio**

Estudio de cohortes prospectivo. Cohorte NENEXP.

### **5.2 Población y ámbito del estudio**

Cohorte dinámica y prospectiva de parejas madre-hijo atendida en 12 hospitales de Catalunya desde Enero del 2000 a Diciembre de 2014. Esta cohorte se inicia en el año 2000 y ha contado con el soporte de FIPSE en sucesivas Becas de Investigación: FIPSE 3081/99, FIPSE 36352/02 y 36535/05, aportando conocimiento sobre la evolución de la TV del VIH en Catalunya.

El ámbito geográfico de estudio lo constituye la Comunidad Autónoma de Catalunya. Los hospitales participantes en el proyecto son: Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat), Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona), Hospital Universitari Vall d'Hebrón (Barcelona), Hospital del Mar (Barcelona), Hospital de Mataró (Mataró), Hospital de Granollers (Granollers), Hospital Arnau de Vilanova (Lleida), Hospital Parc Taulí (Sabadell), Hospital Joan XXIII (Tarragona), Hospital Sant Joan (Reus), Hospital Josep Trueta (Girona) y Hospital Sant Joan de Déu de Manresa.

En su conjunto las unidades obstétricas y pediátricas de dichos hospitales atienden a la mayor parte de las gestantes con infección por VIH y sus hijos, cubriendo también la mayor parte del territorio de Catalunya. Actualmente, la Cohorte NENEXP sigue reclutando parejas madre-hijo y está abierta a la incorporación de nuevos Centros e Investigadores.

#### **5.2.1 Criterios de inclusión:**

- Parejas madre-hijo cuyas madres hayan sido diagnosticadas de infección por VIH (antes, durante el parto o máximo en las 72 horas posteriores al parto), y
- Cuyos hijos han sido seguidos en los 12 hospitales de Catalunya participantes en la cohorte.

### **5.3 Período del estudio**

El periodo del estudio abarca a todos los niños nacidos desde el 1 de Enero de 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2014.

#### 5.4 Base de datos

La recogida de datos se realiza a partir de una base de datos consensuada por los distintos Investigadores del estudio. Los datos se recogen prospectivamente del 2000 al 2010 en el Centre d'Estudis Epidemiològics sobre las ITS i Sida de Catalunya (CEEISCAT) en una base de datos mediante un aplicativo *online* desarrollado a tal efecto en fases anteriores del proyecto. Dicha herramienta incorpora filtros que reducen de manera significativa las posibilidades de error.

A partir del 1 de Enero de 2010 se crea una base de datos en formato Access® para el registro de los casos de la cohorte de madres/hijos NENEXP. Se fusionan los datos previos registrados en el CEEISCAT con los recogidos en la base de datos Access® desde Enero de 2010. Se crea un protocolo normalizado de trabajo (PNT; ver **Anexo 1**) para la base de datos de forma que el registro y posterior análisis de los datos sigan una pauta estandarizada y rigurosa en su aplicación.

#### 5.5 Definiciones

Desde el año 2000 las definiciones de infección por TV por el VIH se han ido modificando y el estudio de la cohorte NENEXP se ha ido adaptando a estas modificaciones de acuerdo con las guías de cada momento (GeSIDA 2003, GeSIDA 2007). Actualmente, se utilizan las siguientes definiciones de infección por TV por VIH, de acuerdo con las Recomendaciones Americanas y Españolas<sup>(53)</sup>:

Definición de infección por VIH por TV en el niño:

- Detección de RNA y/o DNA viral en las primeras 48 horas de vida (no utilizar sangre de cordón por posible falso positivo). Dado que la sensibilidad de las pruebas virológicas aumentan sobre todo a partir del mes de vida, éstas deben repetirse entre los 15-21 días de vida (opcional si bajo riesgo de TV de VIH), a las 4 ó 6 semanas de vida (2 semanas después de suspender la profilaxis) y  $\geq 4$  meses, teniendo esta determinación especial interés en el caso de niños que hubieran recibido terapia combinada.
- Se considera que existe infección en un niño  $< 18$  meses si presenta al menos 2 PCR de RNA y/o DNA de VIH positivas en determinaciones de sangre diferentes.
- A partir de los 18 meses de vida se considera infectado aquel niño con determinación positiva para anticuerpos frente al VIH (test ELISA de cribado, confirmación posterior por Western-Blot).

**Definición de exclusión de la infección VIH por TV, en ausencia de signos clínicos e inmunológicos compatibles con infección VIH y en el lactante que no recibe lactancia materna:**

- Se descarta la infección en el <18 meses, si tiene al menos dos PCR de RNA y/o DNA de VIH negativas en determinaciones de sangre diferentes, obtenidas por encima de las 6-8 semanas de vida ya sin tratamiento antirretroviral (especialmente, en aquellos niños que reciben terapia combinada) y siendo alguna de estas obtenida  $\geq 4$  meses, o
- Seronegativización de los anticuerpos frente al VIH, que ocurre habitualmente a partir de los 12-18 meses.

## **5.6 Variables**

**Datos de las madres:** los resultados se calculan sobre el número total de madres de la cohorte.

**Datos invariables de la madre:**

- Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA): fecha exacta del nacimiento de la madre, imprescindible para el registro del hijo/a en la base de datos de NENEXP;
- Fecha de diagnóstico de la infección por VIH (DD/MM/AAAA): fecha exacta del diagnóstico de infección VIH en la madre, tal como consta en la historia clínica de la gestante, si se desconoce se deja el espacio en blanco;
- Etnia: variable numérica cualitativa;
- País de nacimiento: variable numérica cualitativa;
- Vía de adquisición de la infección VIH en la madre: define el mecanismo más probable de adquisición de la infección por el VIH en la madre, es una variable numérica cualitativa;
- Estadiaje clínico de la madre en relación a la infección por el VIH: define el estadio más grave alcanzado por la madre en relación a la infección por el VIH siguiendo los criterios establecidos por el Center for Disease Control and Prevention (CDC) en 1993. A partir de 2008 se recogen las modificaciones de estos criterios clínicos realizadas por el CDC. Es una variable cualitativa numérica **(figura 28)**.

**Categoría A Infección aguda asintomática o linfadenopatía persistente generalizada (LPG):** Se aplica a la infección primaria y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente (LGP).

**Categoría B Infección sintomática no A no C:** Se aplica a los pacientes que presentan o han presentado síntomas o enfermedades relacionadas con la infección por el VIH (no pertenecientes a la categoría C) o cuyo manejo o tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por VIH.

**Categoría C Procesos incluidos en la definición de caso de SIDA de los CDC:** Se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones ya incluidas en la definición de SIDA cuando el paciente tiene una infección por el VIH bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas. Son procesos oportunistas, infecciosos o neoplásicos, cuya presencia define SIDA en el paciente VIH positivo.

**Figura 28. Categorías clínicas de la infección VIH en el adulto**

- Estadiaje inmunológico de la madre en relación a la infección por el VIH: define el estadio más grave alcanzado por la madre en relación a la infección por el VIH siguiendo los criterios establecidos por el Center for Disease Control and Prevention (CDC) en 1993 (**figura 29**). Es una variable cualitativa numérica.

Categorías clínicas para la codificación del VIH en mayores de 13 años			
Categorías inmunológicas	Categorías clínicas		
	A Infección aguda asintomática o LPG	B Infección sintomática no A no C	C Procesos incluidos en la definición de SIDA
1	A1	B1	C1
2	A2	B2	C2
3	A3	B3	C3

*Categoría 1.* Linfocitos CD4 mayor o igual a 500/mm<sup>3</sup> en número absoluto o bien CD4 mayor o igual al 29%.  
*Categoría 2.* Linfocitos CD4 entre 200 y 499/mm<sup>3</sup> o bien entre 14-28%.  
*Categoría 3.* Linfocitos CD4 menor de 200/mm<sup>3</sup> o bien CD4 menor del 14%.

**Figura 29. Tabla de categorías clínicas e inmunológicas de la infección del VIH en el adulto**

- Co-infección por VHB: define la existencia de co-infección materna del VIH con el virus de la hepatitis B cuando la determinación analítica es positiva para HBsAg. Es una variable dicotómica (sí/no).
- Co-infección por VHC: define la existencia de co-infección materna con el virus de la hepatitis C cuando la determinación analítica es positiva para anticuerpos IgG específicos para el VHC. Es una variable dicotómica (sí/no).
- clasificación de SIDA: variable dicotómica que determina si la madre cumple criterios de definición de SIDA según la clasificación del CDC.

**Datos de gestación:** los resultados se calculan sobre el número total de gestaciones de la cohorte.

- gestación múltiple, variable dicotómica (sí/no),
- fecha de la última regla (DD/MM/AAAA): define el primer día de la última menstruación de la madre, previa a la gestación actual;
- valor y fecha de la carga viral más próxima al parto: determina el valor de la carga viral del VIH (en copias VIH-RNA /mL de plasma), variable numérica continua. Para la carga viral indetectable se especifica el valor de “-1” en todos los casos porque el rango de corte para definir la presencia del virus VIH se ha ido modificando con el tiempo en función de la precisión del aparataje de biología molecular del que dispusieran los distintos Centros, con cifras que varían de 400 copias/mL en el año 2000 a límites de 20 copias/mL en la mayoría de centros en la actualidad;
- valor y fecha de los linfocitos CD4 (número de células /mm<sup>3</sup> en sangre) de la madre en la fecha más próxima al parto, es una variable numérica continua.
- hábitos tóxicos maternos durante la gestación: variable cualitativa dicotómica (sí/no) en relación al uso de tóxicos durante la gestación, que pudieran influir en el desarrollo del feto o causar patología neonatal.
- tratamiento antirretroviral (TAR) en relación al momento de su administración a la madre: antes de la gestación, antes y durante la gestación, sólo durante la gestación o sin administración durante la gestación.
- administración de TAR: variable dicotómica (sí/no) que determina si la madre ha recibido tratamiento ARV;

- tipos de ARV administrados durante la gestación con fecha de inicio y final para cada uno de ellos: a cada uno de los antirretrovirales administrados se les etiqueta con el código “ARV” y un número para cada uno de ellos, cuya primera cifra define el grupo al que pertenece cada fármaco.

**Datos del parto:**

- fecha del parto (DD/MM/AAAA),
- tipo de parto (vaginal, cesárea en curso de parto o cesárea electiva), variable cualitativa; se define como cesárea electiva aquella que ocurre de forma programada y, en cualquier caso, antes del inicio del trabajo de parto y de la rotura de bolsa amniótica;
- edad gestacional, en semanas completas, variable cuantitativa,
- administración de zidovudina (ZDV) endovenosa a la madre en el parto, variable dicotómica (sí/no)
- administración de nevirapina (NVP) u otros ARV a la madre durante el parto, variable dicotómica (sí/no); si se administran, texto libre para especificar cuáles,
- estado vital del recién nacido.

**Datos de los niños:** los resultados se calculan sobre el número total de niños de la cohorte.

**Datos invariables del niño:**

- código identificativo del niño,
- sexo, variable dicotómica (hombre/mujer)
- peso al nacer, variable cuantitativa, en gramos,
- longitud al nacer, variable cuantitativa, en centímetros,
- perímetro craneal al nacer, variable cuantitativa, en centímetros,
- infección por VIH según las definiciones previamente establecidas:
  - Infectado por VIH

- No Infectado por VIH
- Indeterminado respecto a la infección VIH: pacientes que no cumplen los criterios para las definiciones previas, ya sea por edad o porqué se ha perdido el seguimiento;
- serorreversión (variable dicotómica) y fecha de la misma;
- co-infecciones del niño por VHC/VHB, de acuerdo a las Recomendaciones Nacionales para el diagnóstico y seguimiento de los niños expuestos perinatalmente a ambos virus;

#### **Datos de seguimiento del niño:**

- código identificativo del niño,
- número de visita, variable cualitativa numérica,
- fecha de la visita (DD/MM/AAAA);
- estado vital,
- estado seguimiento, variable dicotómica;
- causa de no seguimiento, variable cualitativa (dado de alta, perdido, traslado a otro Centro, migración y otros);
- otros comentarios, variable cualitativa (texto libre).

#### **5.7 Recogida de los datos**

Se fusionan los datos previos al 2010 registrados en el CEEISCAT con los nuevos recogidos prospectivamente en la base de datos Access<sup>®</sup> desde Enero de 2010.

Los datos son introducidos en la base de datos en formato Access<sup>®</sup>, mediante el aplicativo *online* desarrollado a tal efecto en fases iniciales del proyecto, por un solo becario contratado y bajo la supervisión del administrador de datos del estudio. Además, dicha herramienta *online* incorpora filtros que reducen de manera significativa las posibilidades de error (opciones de respuesta cerrada, alarmas ante fechas o datos numéricos fuera de rango, etc.).

## 5.8 Consideraciones éticas

Todos los centros participantes han obtenido las autorizaciones de los Comités Éticos respectivos para la recogida de información de las historias y bases de datos. Se adjunta la hoja de información a la madre y el consentimiento informado para su participación en el estudio (**Anexo 2**), el documento de autorización del Comité de Investigación Clínica del Proyecto de Investigación del Hospital Vall d'Hebron: "Estudio Clínico-epidemiológico de las parejas madre-hijo expuestas al VIH y/o a los fármacos antirretrovirales" (**Anexo 3**), del centro de trabajo del Investigador Principal del estudio y también el informe favorable de la Comisión de Investigación del mismo Centro (**Anexo 3**).

La información recogida cumple las normas de confidencialidad y protección de datos establecidas por la ley. La información recogida tiene como única finalidad la de obtener información en relación a la investigación propuesta en el estudio. Los datos obtenidos no permiten en ningún caso la identificación personal de las parejas madre-hijo incluidos en el estudio.

## 5.9 Estadística

Se describieron las variables maternas, de gestación, del parto y las características neonatales mediante frecuencias, proporciones, medias, desviaciones típicas y cuartiles dependiendo del tipo de variable, se exploró la asociación entre país de origen materno y variables cualitativas con el test chi-cuadrado (o exacto de Fisher), y con las cuantitativas utilizando el test t de Student.

Se estimó la tasa de TV del VIH (número de hijos infectados/número total de hijos excluyendo a los indeterminados) con un intervalo de confianza del 95%, y para su análisis se implementó un modelo bayesiano de regresión logística que contempló la CV, la ZDV intraparto y el país de origen materno. Para evitar la pérdida de datos desconocidos de las variables de ajuste, éstos se generaron en el mismo modelo mediante la técnica de imputación múltiple. Se implementó una regresión logística para imputar la CV en función de si había recibido TAR y el tipo de profilaxis, y para generar los datos ausentes del país de origen materno en función del año de nacimiento. La variable que recoge la ZDV intraparto se imputó considerando la distribución que siguen los datos completos de ésta.

El análisis se desarrolló con los softwares estadísticos R y WinBUGS 1.4.3 package (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK).



## 6. RESULTADOS

### 6.1 Análisis descriptivo de la población en estudio *(figura 30)*

Durante el periodo de estudio se incluyeron se incluyeron 938 madres con infección VIH y 1071 embarazos, se excluyeron 64 parejas madre-hijo por no cumplir completamente los criterios de inclusión establecidos para este estudio (Figura 1). No obstante para el análisis **final fueron consideradas 909 madres, 1009 embarazos y 1032 niños**. De los 1032 expuestos al VIH niños, 14 (1,4%; IC95% 0,8-2,3%) resultaron infectados, mientras este pudo descartarse en 1009 (97,8 %) y no pudo establecerse su situación final frente a la misma en 9 de los niños, pues fallecieron antes de los 4 meses (0,9 %) niños (indeterminados).

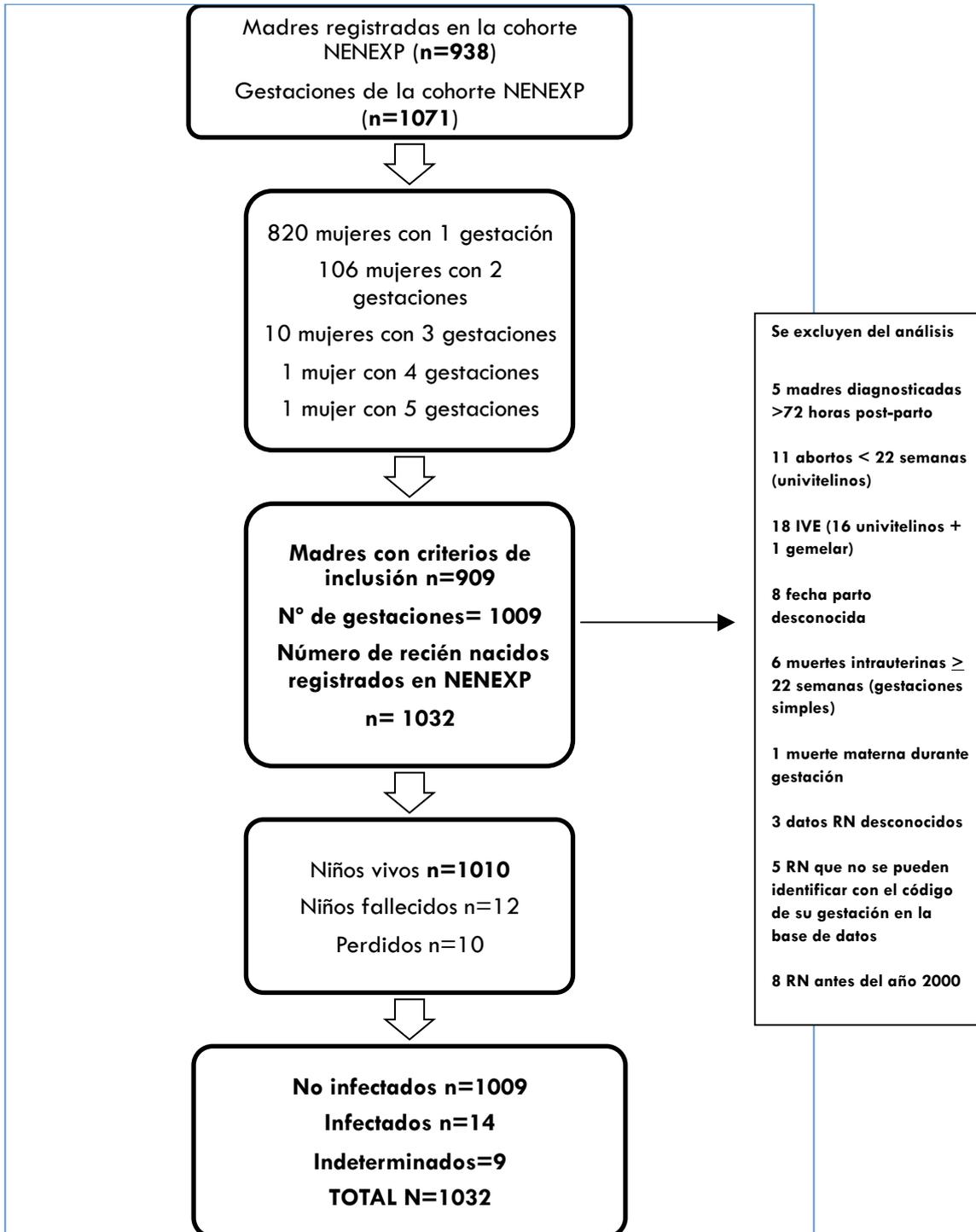


Figura 30. Diagrama de flujo del estudio de la cohorte NENEXP

## 6.2 Características socio-demográficas

Se dispuso de datos de país de origen materno en el 79,4% de las mujeres (**tabla 4**); 32,7% fueron inmigrantes y, de éstas, la mayoría procedían de África Subsahariana (53,0 %).

<b>Tabla 4.</b>	
<b>Distribución de las madres según su país de origen</b>	
<b><i>País de origen</i></b>	<b><i>Frecuencia (%)</i></b>
<b>Autóctonas</b>	486/722 (67,3)
<b>África Subsahariana</b>	
Nigeria	38/722 (5,3)
Guinea Ecuatorial	20/722 (2,8)
Gambia	16/722 (2,2)
Senegal	13/722 (1,8)
Camerún	10/722 (1,4)
Costa de Marfil	6/722 (0,8)
Guinea-Conakry	6/722 (0,8)
Ghana	5/722 (0,7)
Mali	5/722 (0,7)
Otros (Guinea-Bissau, Congo, Benín, Mozambique)	6/722 (0,8)
<b>América Latina</b>	
Ecuador	21/722 (2,9)
Bolivia	10/722 (1,4)
Brasil	9/722 (1,2)
Colombia	6/722 (0,8)
Uruguay	5/722 (0,7)
Otros (Argentina, Perú, Venezuela, Honduras, Méjico, Chile, Paraguay)	14/722 (1,9)
<b>Europa Occidental (Francia, Alemania, Portugal)</b>	7/722 (1,0)
<b>Caribe</b>	
República Dominicana	8/722 (1,1%)
Cuba	2/722 (0,3)
Haití	1/722 (0,1)
<b>Europa del Este</b>	
Rusia	6/722 (0,8)
Rumania	4/722 (0,5)
Ucrania	3/722 (0,4)
Otros (Lituania, Polonia, Kazajstán)	4/722 (0,5)
<b>Norte de África (Marruecos)</b>	10/722 (1,4)
<b>India</b>	1/722 (0,1)

Entre los países de África Subsahariana que aportan más casos a la cohorte NENEXP hallamos: Camerún 10/722 (1,4%), Costa de Marfil 6/722 (0,8%), Gambia 16/722 (2,2%), Ghana 5/722 (0,7%), Guinea-Conakry 6/722 (0,8%), Guinea Ecuatorial 20/722 (2,8%), Mali 5/722 (0,7%), Nigeria 38/722 (5,3%) y Senegal 13/722 (1,8%). La inmensa mayoría de ellos de la región Oeste de África.

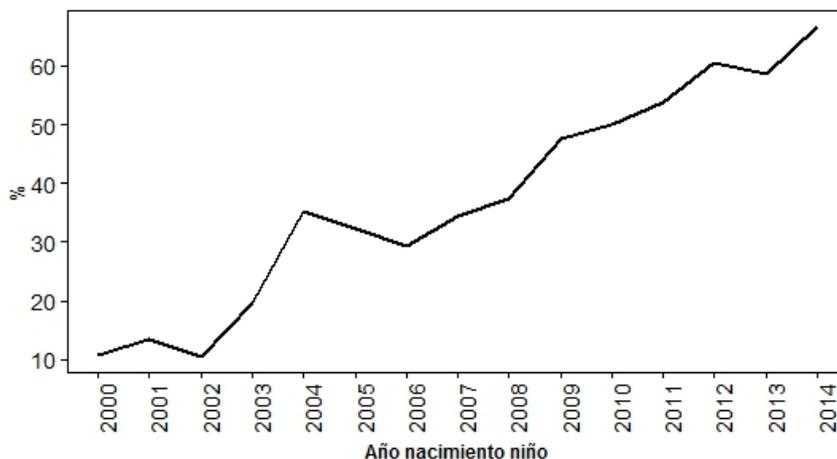
Entre los países de América Latina que aportan más casos a la cohorte NENEXP hallamos: Bolivia 10/722 (1,4%), Brasil 9/722 (1,2%), Colombia 6/722 (0,8%), Ecuador 21/722 (2,9%), y Uruguay 5/722 (0,7%).

Del Caribe, destacan el grupo de mujeres de República Dominicana 8/722 (1,1%).

En Europa Occidental, aparte de España con 486/722 (67,3%) mujeres, el resto de países no llegan al 1% del total de casos. De Europa del Este, destacan Rusia 6/722 (0,8%), Rumania 4/722 (0,5%) y Ucrania 3/722 (0,4%). Finalmente del Norte de África, Marruecos aporta al total de madres 10/722 (1,4%).

Las gestantes procedentes de África son el grupo mayoritario de las gestantes no autóctonas (n=98) y representan un 13,6% de las mujeres de la cohorte con registro de origen geográfico.

El porcentaje de niños que son hijos de madres inmigrantes se incrementa gradualmente desde el inicio de la cohorte, de forma significativa ( $p < 0,0001$ ) (**figura 31**), también por períodos de tiempo (2000-2007 versus 2008-2014) ( $p < 0,0001$ ) (**tabla 5**).

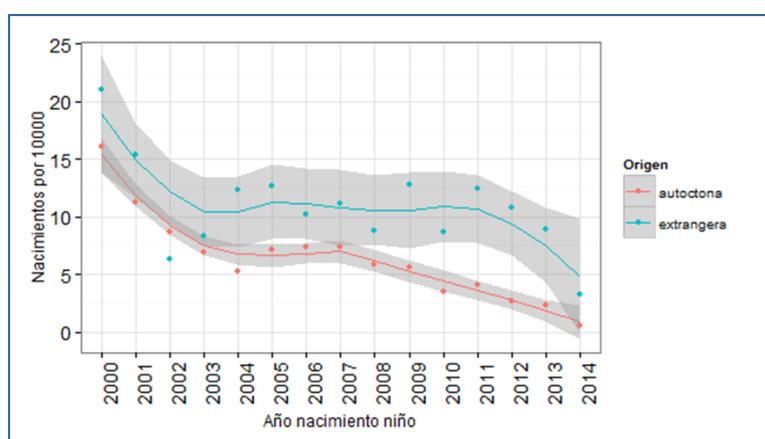


**Figura 31. Porcentaje de hijos nacidos de madres inmigrantes de la cohorte NENEXP**

<b>Tabla 5. Estudio comparativo de porcentaje de madres según origen, por períodos de tiempo (2000-2007 versus 2008-2014). Origen</b>			
Período	Autóctona (%)	Inmigrante (%)	total (%)
2000-2007	404 (73,9)	119 (45,2)	523 (64,6)
2008-2014	143 (26,1)	144 (54,8)	287 (35,4)
Total	547 (67,5)	263 (32,5)	819 (100,0)

En el análisis entre la proporción de gestantes autóctonas y de África Subsahariana en relación a los años de la cohorte, se observa una tendencia significativa ( $p < 0,0001$ ) al aumento del porcentaje de mujeres africanas a lo largo de los años de la cohorte en relación a las mujeres autóctonas. Calculamos el coeficiente de correlación de Pearson entre el año de nacimiento del niño y el origen de la madre y obtenemos una **correlación claramente significativa de  $r = 0,98$  (IC95% 0,94-0,99) ( $p < 0,0001$ )**.

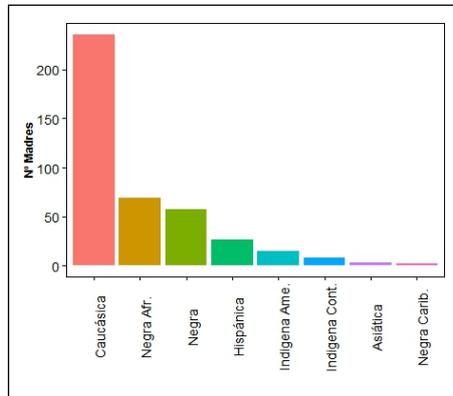
No obstante, a pesar de evidenciarse una tendencia claramente significativa, investigamos si esa tendencia en nuestra cohorte puede estar sesgada por un incremento de la incidencia de partos de madres inmigrantes. Para determinar la incidencia de madres autóctonas *versus* inmigrantes por año calculamos las medidas relativas y dividimos por los nacimientos según el IDESCAT en función del origen materno generando una serie temporal. Comprobamos que la tendencia en la disminución de la incidencia global de partos de madres autóctonas es superior a la de madres inmigrantes. Por tanto, la mayor proporción de partos en mujeres inmigrantes infectadas por VIH puede estar condicionada por un incremento también en la incidencia global de partos de mujeres inmigrantes en Catalunya (**figura 32**).



**Figura 32. Tendencia global en la incidencia de partos según origen materno en Catalunya (2000-2014).**

### Etnia materna

En relación a la etnia materna sólo podemos realizar un análisis descriptivo (n=396) porque dicha información se ha podido registrar sólo en el 43,6% (396/909) de las madres (**figura 33**). El mayor porcentaje de madres son de etnia caucásica (56,6%), seguidas por las de raza negra que suman 30,8% entre las procedentes de África y de otras áreas geográficas.



**Figura 33. Frecuencias de la etnia materna**

### 6.3 Características epidemiológicas (tabla 6)

<b>Tabla 6. Análisis descriptivo de variables maternas en general y por país de origen materno</b>				
<b>Características maternas</b>	<b>Número total de madres N=909</b>	<b>Autóctonas (N=486)</b>	<b>Inmigrantes (N=236)</b>	<b>valor de p</b>
<b>Edad al diagnóstico (años)</b>	N=752	N=422	N=214	
media +- ds	25,11 +- 6,23	24,63 +- 6,8	26,37 +- 4,69	<b>0,0002</b>
<b>Edad en el parto</b>	N=913 (1009)	N= 513 (1009)	N=248 (1009)	
media +- ds	31,35 +- 5.64	32,23 +-5,77	29,87 +-5,14	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Vía de infección*</b>	N=727	N=411	N=177	
Sexual	535 (73,6%)	266 (64,7%)	170(96%)	<b>&lt;0,0001</b>
UDVP	192 (26,4%)	145 (35,3%)	7(4%)	
<b>Co-infección VHC</b>	N=717	N=380	N=189	<b>&lt;0,0001</b>
	259 (36,1%)	187(49,2%)	18 (9,5 %)	
<b>Co-infección VHB</b>	N=700	N=363	N=194	0,5058
	57 (8,1%)	28 (7,7%)	12 (6,6%)	
<b>SIDA</b>	N=582	N=307	N=167	0,8055
	99 (17,0%)	56 (18,2%)	32(19,2%)	
<b>Diagnóstico de infección VIH en relación a la gestación</b>	N=809	N=444	N=225	<b>&lt;0,0001</b>
Antes	622 (76,9%)	381 (85,8%)	130 (57,8%)	
Durante/Intraparto	187 (23,1%)	63 (14,2%)	95 (42,2%)	

\* sólo se utilizan datos para comparar madres infectadas por vía sexual con madres infectadas por UDVP

### Edad en el primer parto (figura 34 y tabla 6)

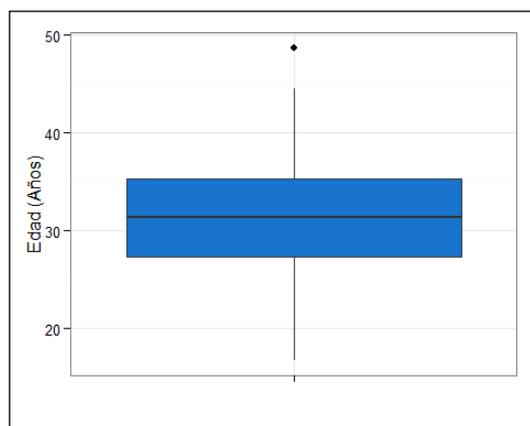


Figura 34. Gráfico de distribución de la edad materna en el primer parto

### Vía de infección para VIH

La **vía de infección por VIH** entre las gestantes fue predominantemente sexual (68,9%) con un incremento significativo a lo largo de los años ( $p < 0,0001$ ) (figura 35). La transmisión vertical representó sólo el 2,6% (20/776) del total.

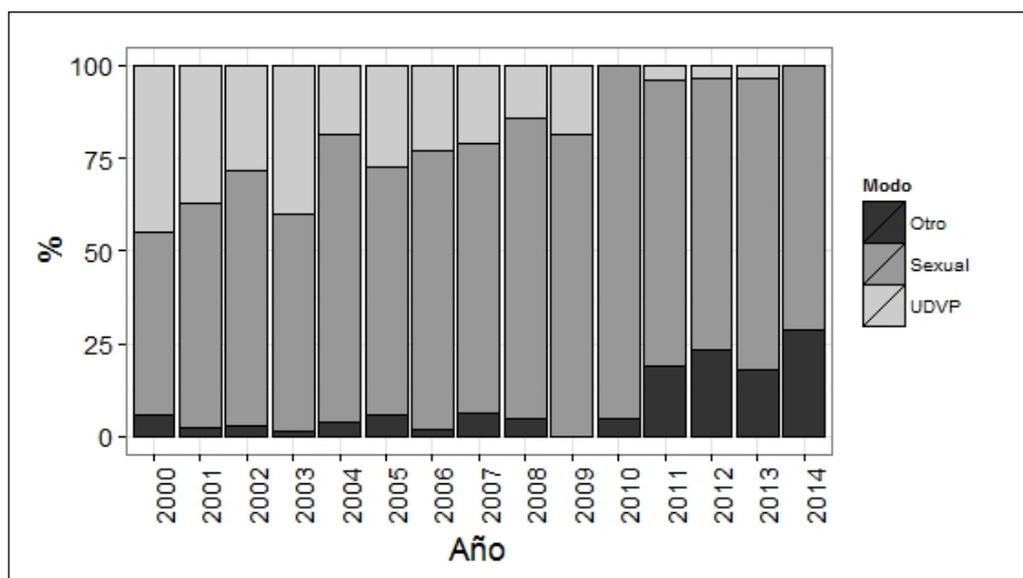
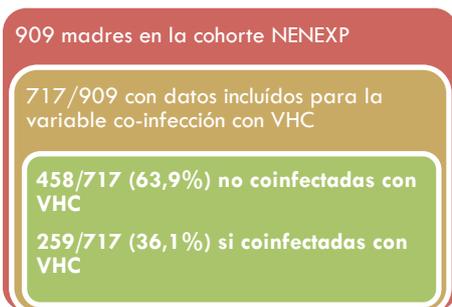


Figura 35. Vía de adquisición materna del VIH a lo largo de los años de la cohorte

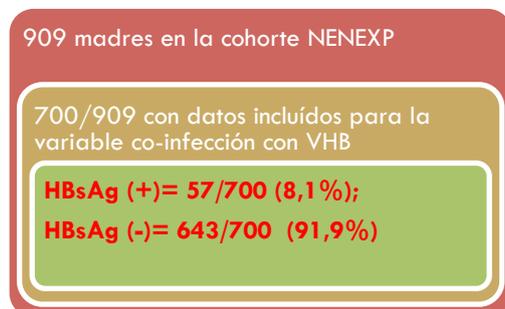
### Co-infección con VHC (tabla 6)

El 36,1% (259/717) de las mujeres estaban **coinfectedas por el VHC** y se demuestra asociación significativa de esta variable con el origen autóctono de las mujeres, con una  $p < 0,0001$ . La probabilidad de hallar una mujer inmigrante coinfectada por el VHC es 89% menor en relación a una mujer autóctona. Como la vía de transmisión UDVP puede representar un factor de confusión para estudiar la asociación de la co-infección del VHC con el origen materno, se analiza esta relación sólo en las mujeres infectadas por VIH por vía sexual, y el resultado demuestra que la infección por VHC sigue asociándose a las madres autóctonas, con una  $p < 0,0001$ , siendo la probabilidad que una mujer inmigrante esté coinfectada por VHC un 73% menor que para una mujer autóctona.



### Co-infección con VHB

Un 8,1% (57/700) de las mujeres estaban coinfectadas con VHB, y no se evidenciaron diferencias entre mujeres autóctonas e inmigrantes (**tabla 6**;  $p = 0,50$ ).

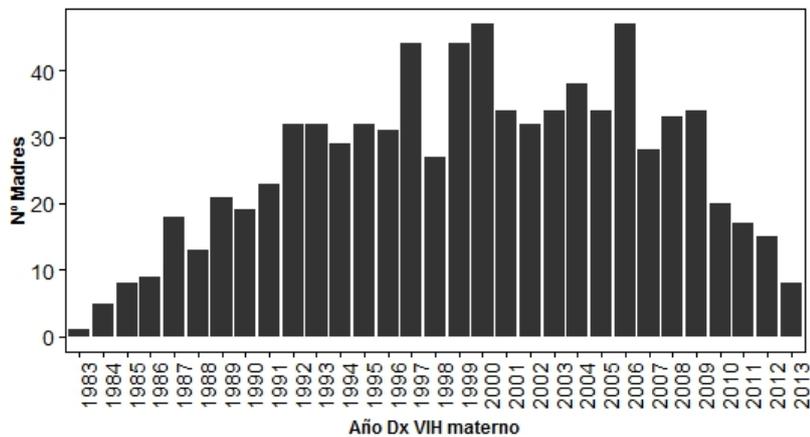


### Momento del diagnóstico de la infección por VIH

Del total de madres (n=909), disponemos de datos de fecha de diagnóstico de la infección por VIH en el 89% de ellas (809/909).

En relación al **momento del diagnóstico de la infección VIH** en las gestantes, 76,9% fueron diagnosticadas de infección VIH antes de la primera gestación (**tabla 6**), 21,6% durante la primera gestación y 1,5% durante el parto.

Se puede observar en la **figura 36** un incremento progresivo del número absoluto de casos de mujeres con infección por VIH diagnosticadas en la década de los años 1990-1999, y a partir del año 2000 esta tendencia va disminuyendo progresivamente hasta valores en el año 2013, con cifras similares a las del período 1983-1986.



**Figura 36. Diagnósticos anuales de infección VIH de las mujeres incluidas en la cohorte NENEXP.**

#### 6.4 Características clínicas, inmunológicas y virológicas (tabla 7).

<b>Tabla 7.</b>				
<b>Análisis descriptivo de variables gestacionales en general y por país de origen materno.</b>				
Características gestación	N=1009	Autóctonas (N=547)	Inmigrantes (N=263)	valor de p
<b>Edad gestacional al nacimiento</b>	N=976	N=536	N=250	
media +- DS	37,36+-2,2	37,25+-2,13	37,63+-2,2	<b>0,0209</b>
<b>Prematuridad</b>	N=976	N=536	N=250	<b>0,0177</b>
	201 (20,6%)	123 (22,9%)	39(15,6%)	
<b>Tóxicos maternos</b>	N=1003	N=546	N=260	<b>&lt;0,0001</b>
	174 (17,3%)	133 (24,4%)	10 (3,8%)	
<b>Estadios inmunológicos (según recuento de linfocitos CD4 próximo al parto)</b>	N=555	N=299	N=153	0,83
Estadio 1	351 (63,2%)	187 (62,5%)	93 (60,8%)	
Estadio 2	169 (30,5%)	92 (30,8%)	51 (33,3%)	
Estadio 3	35 (6,3%)	20 (6,7%)	9 (5,9%)	
<b>CV VIH próxima al parto</b>	N=723	N=398	N=198	<b>0,0004</b>
Detectable	264 (36,5%)	168 (42,2%)	54 (27,3%)	
<b>TAR</b>	N=1009	N=547	N=263	<b>0,02</b>
Sí	777 (77,0%)	377 (68,9%)	202 (76,8%)	
<b>Tipo TAR</b>		N=416	N=224	0,45
TAR combinado (con IP y/o ITINAN)	633 (81,5%)	346 (83,2%)	181 (80,8%)	
Otras combinaciones (Monoterapia/ Biterapia)	144 (18,5%)	70 (16,8%)	43 (19,2%)	

#### Tóxicos maternos (tabla 7)

Un 17,1 % de las mujeres de la cohorte fueron consumidoras de drogas durante el embarazo en el período 2000-2014. El 50,0 % del total de las mujeres UDVP (n=192) se concentran en el período 2000-2003, y el resto a partir de 2004. En el período 2000-2005 el porcentaje anual de madres consumidoras de tóxicos osciló entre el 17,7% y el 27,0%, a diferencia del período posterior cuando las gestantes consumidoras no sobrepasaron el 15% del total de mujeres infectadas por el VIH.

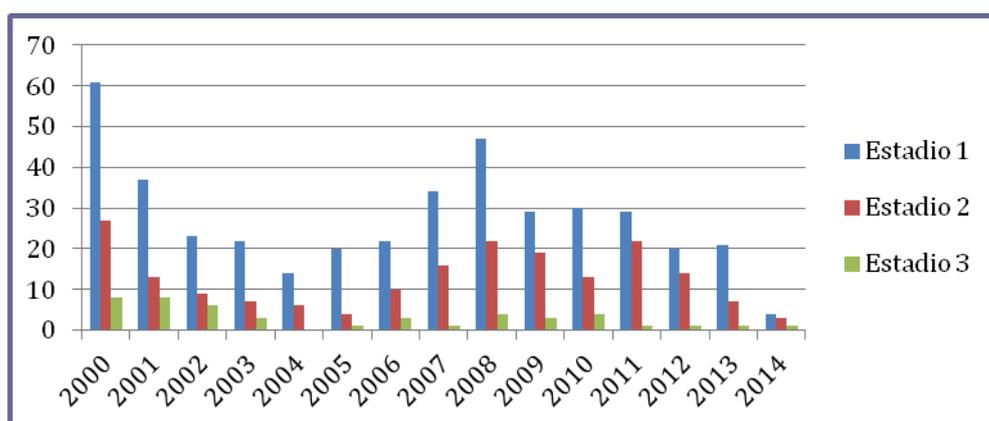
La probabilidad de que una mujer sea consumidora de tóxicos en el período 2008-2014 es un 52% inferior a la del período inicial 2000-2007 (OR=0,48; IC95% 0,33-0,70).

En un análisis del consumo de tóxicos según el mecanismo de transmisión materno de la infección VIH se constata que existen diferencias significativas, asociándose el antecedente de toxicomanía a la transmisión del VIH por vía UDVP o UDVP + heterosexual, con una p<0,001. Otros datos relevantes son que las mujeres

toxicómanas que probablemente adquieren la infección VIH por vía sexual son sólo el 7,9% de ellas y que ninguna mujer infectada por transmisión vertical es toxicómana a la vez.

En relación a la **situación inmunológica durante el embarazo**, dispusimos de datos del 55,0% (555/1009) de casos, la mayoría de las madres (63,2%) se hallaban en una estadio 1 inmunológico ( $\geq 500$  linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> o  $\geq 26\%$  de linfocitos CD4) en la determinación más próxima al parto. Sólo 35 mujeres (6,3%) presentaban cifras compatibles con inmunodepresión grave ( $< 200$ /mm<sup>3</sup> o  $< 15\%$  de linfocitos CD4) durante el embarazo.

A lo largo de los años de la cohorte se mantiene la distribución de porcentajes de los diferentes estadios inmunológicos, sin diferencias significativas (**figura 37**).



**Figura 37. Distribución de los estadios inmunológicos de las madres durante el embarazo a lo largo de los años 2000-2014 en la cohorte NENEXP.**

### Carga viral del VIH

Sobre el total de embarazos, disponemos de datos relativos a la CV próxima al parto en 723/1009 (71,7%). Dos tercios de mujeres (63,5%) se hallaban con CV indetectable, pero un 36,5% de ellas llegaron al final del embarazo con replicación activa del VIH. Existen diferencias significativas entre períodos de tiempo de la cohorte, y así el riesgo de tener una CV detectable es significativamente mayor en el primer período de la cohorte 2000-2007 que en el segundo 2008-2014 ( $p < 0,0001$ ).

Analizando la CV de VIH en función de la vía de infección materna, se observa que las madres infectadas por vía UDVP tienen un riesgo mayor de tener una CV detectable próxima al parto respecto a las mujeres infectadas por vía sexual ( $p = 0,002$ ). Asimismo, se observa que las madres coinfectadas con VHC tienen un

riesgo significativamente mayor de tener una CV detectable próxima al parto en relación a las mujeres no coinfectadas con el VHC ( $p < 0,0001$ ).

Finalmente, en relación al riesgo de TV del VIH, se observa que **las madres con CV detectable tienen un riesgo 10 veces mayor de transmitir la infección por VIH a sus hijos que si la CV es indetectable (OR 10,5; IC95% 1,3-484,9;  $p = 0,01$ ).**

#### **Cobertura de tratamiento ARV durante la gestación (tabla 7)**

Se disponen de datos relativos a la cobertura de ARV durante la gestación de todas las gestantes. Globalmente, en el 77,0% (777/1009) de los embarazos, las madres recibieron algún tipo de profilaxis ARV, y un 23,0% (232/1009) no recibieron ningún ARV. Las que recibieron ARV, siguieron en su mayoría una pauta de tratamiento combinado (TAR) basada en inhibidores de la proteasa IP (42,7%; 332/777), un 28,6% (222/777) recibieron TAR combinado basado en ITINAN y el resto otras combinaciones. El 18,5% (144/777) de las gestantes recibieron monoterapia o biterapia con ITIAN.

Analizamos si alguno de los regímenes de TAR se asociaba de forma significativa a la prematuridad. Se compararon para ello las proporciones de partos prematuros entre aquellas mujeres que habían recibido TAR con IP y aquellas con ITINAN, sin observarse asociación ( $p = 0,65$ ).

Se analizó también si existía relación entre el haber recibido TAR y CV indetectable, y se demostró que las mujeres que habían recibido en algún momento de la gestación tratamiento combinado tenían menor riesgo de tener una CV detectable próxima al parto ( $p < 0,0001$ ). Se estudió además, si existía una asociación directamente proporcional entre una cobertura de tratamiento ARV correcta y el menor riesgo de tener una CV detectable en el parto. Se asumió como cobertura ARV correcta un mínimo de 6 semanas de tratamiento con TAR antes del parto. Se demostró que las madres que tenían cobertura ARV correcta tenían menor riesgo de presentar una CV detectable cerca del parto, que aquellas con menos de 6 semanas de tratamiento ( $p < 0,0001$ ).

Finalmente, analizamos la cobertura con TAR para determinar si era un factor fundamental para evitar la TV del VIH. Se observó que **las madres que habían recibido TAR tenían un riesgo 93% menor de transmitir la infección por VIH a sus hijos que aquellas que no lo habían recibido TAR (OR 0,07 (IC95% 0,007- 0,32)), y dicha asociación era significativa con una  $p < 0,0001$ .**

### Categoría SIDA

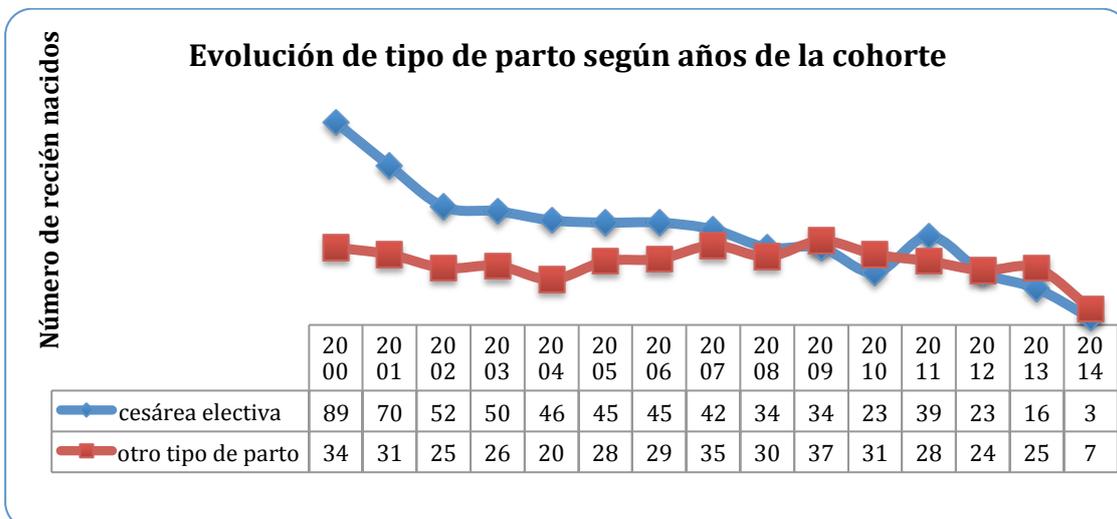
Del total de 909 madres de la cohorte, sólo en un 64,0% (582/909) disponíamos de la información en relación al estadio clínico, y/o que nos permitiera determinar si cumplía los criterios de SIDA. Entre aquellas de las que se disponía de este dato un 17,0% (99/582) cumplían criterios clínicos o inmunológicos de SIDA.



### 6.5 Características obstétricas

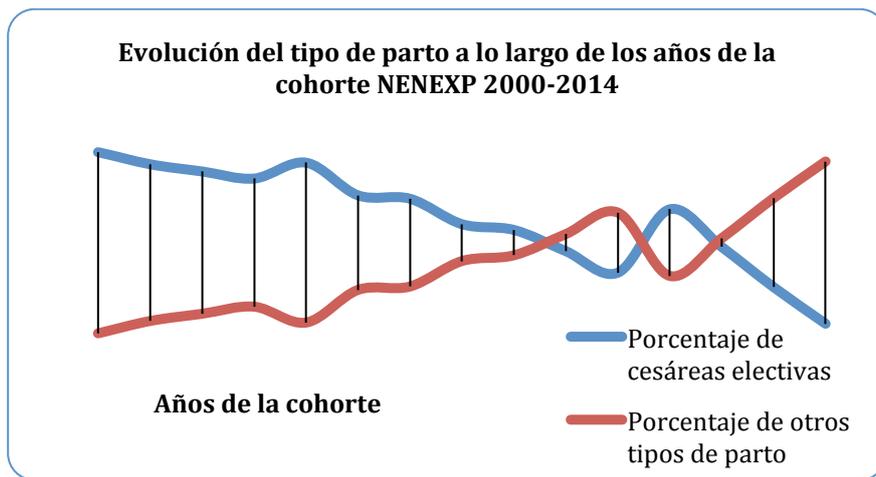
#### Tipo de parto

Se dispone de un total de 999/1009 (99,0%) registros en relación a la variable tipo de parto en el período 2000-2014, siendo la mayoría de ellos por **cesárea electiva 59,9% (598/999)**. Si bien el número parejas madre-hijo ha disminuido en los últimos años (*figura 38*), se asiste a un incremento progresivo de los partos vaginales (*figura 39*). Por períodos de tiempo, existe una reducción significativa de los partos por cesárea electiva en relación a otro tipo de parto en los años 2008-2014 (48,7%) respecto al período 2000-2007 (65,8%) ( $p < 0,0001$ ) (*tabla 8*).



**Figura 38. Distribución del número de recién nacidos en función del tipo de parto a lo largo de los años de la cohorte**

<b>Tabla 8. Análisis comparativo del tipo de parto entre los períodos 2000-2007 y 2008-2014</b>			
<b>Características en relación al parto</b>	<b>Datos conocidos/totales (%)</b>	<b>Porcentajes</b>	<b>valor de p</b>
<b>Períodos de tiempo y tipo de parto</b>	999/1009 (99,0)		
<b>2000-2007</b>	652/999 (65,3)		
<b>Cesárea electiva</b>		429/652 (65,8)	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>Otro tipo de parto</b>		223/652 (34,2)	
<b>2008-2014</b>	347/999 (34,7)		
<b>Cesárea electiva</b>		169/347 (48,7)	
<b>Otro tipo de parto</b>		178/347 (51,3)	



**Figura 39. Distribución del porcentaje de los tipos de parto a lo largo de los años de la cohorte**

Se obtienen 718 observaciones para analizar la asociación entre CV del VIH y el parto vaginal. Se demostraron asociaciones significativas entre estas variables; así, la probabilidad de que el parto sea vaginal es mayor cuando la CV próxima al parto es indetectable ( $p=0,002$ ) (**tabla 9**), siguiendo las recomendaciones actuales.

<b>Tabla 9. Tabla de contingencia entre la CV del VIH más próxima al parto y el tipo de parto (CH de VIH)</b>			
<b>Parto</b>	<b>Indetectable (%)</b>	<b>Detectable (%)</b>	<b>total (%)</b>
Otro tipo de parto	334 (73,4)	219 (83,3)	553 (77,0)
Vaginal	121 (26,6)	44 (16,7)	165 (23)
<b>Total</b>	<b>455 (63,4)</b>	<b>263 (36,6)</b>	<b>718 (100,0)</b>

### Parto vaginal y TV del VIH

Se obtienen 1012 observaciones para analizar la asociación entre el parto vaginal y la TV del VIH. No se demostró una asociación significativa entre estas variables ( $p=0,58$ ) (**tabla 10**).

**Tabla 10. Tabla de contingencia entre la TV del VIH y el tipo de parto (TV de VIH)**

Parto	NO (%)	SI (%)	total (%)
Otro tipo de parto	774 (77,6)	10 (71,4)	784 (77,5)
Vaginal	224 (22,4)	4 (28,6)	228 (22,5)
<b>Total</b>	<b>998 (98,6)</b>	<b>14 (1,4)</b>	<b>1012 (100,00)</b>

### ZDV intraparto

Se registran 907/1009 (89,9%) datos conocidos relativos a la profilaxis intraparto con ZDV endovenosa. Se distribuyen en 833/907 (91,8%) gestaciones que sí reciben profilaxis intraparto y 74/907 (8,2%) que no la reciben.

Se demostró una asociación significativa entre la administración de ZDV en el momento del parto y el riesgo de TV del VIH, y así la probabilidad de TV del VIH cuando se administra ZDV intraparto es significativamente menor en el análisis bivariable ( $OR=0,19$ ;  $IC95\% 0,06-0,64$ ;  $p=0,002$ ) (**tabla 11**).

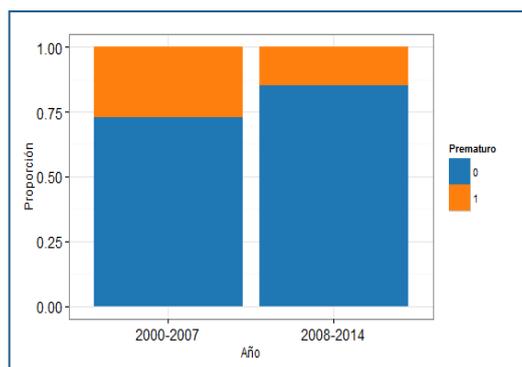
**Tabla 11. Tabla de contingencia entre la TV del VIH y la administración de ZDV en el parto (TV de VIH)**

ZDV	NO (%)	SI (%)	total (%)
NO	70 (7,8)	4 (30,8)	74 (8,2)
SI	824 (92,2)	9 (69,2)	833 (91,8)
<b>Total</b>	<b>894 (98,6)</b>	<b>13 (1,4)</b>	<b>907 (100,0)</b>

### Prematuridad

Se dispuso del 96,8% (999/1032) de los datos para calcular la edad gestacional. La mediana de la edad gestacional fue de 38 semanas, con un rango intercuartil de 37 a 39 semanas. Un 78,3% de los recién nacidos fueron a término, un 19,8% prematuros moderados y sólo un 1,9% prematuros extremos.

Se observó un descenso significativo del porcentaje de recién nacidos prematuros en el período 2008-2014 respecto al primer período de la cohorte 2000-2007 ( $p=0,002$ ) (**figura 40**).



**Figura 40. Diferencias en la incidencia de partos prematuros en los períodos 2000-2007 y 2008-2014 en la cohorte NENEXP (0=a término; 1= prematuro).**

### 6.6 Tasa de transmisión vertical de VIH

Se determinó la tasa de TV del VIH que fue del 1,4% (IC95% 0,8-2,3%) durante el período de estudio 2000-2014 para la cohorte NENEXP.

También se analizaron los factores de riesgo para la TV del VIH siguiendo un modelo multivariante bayesiano de regresión logística. En nuestra serie una **CV detectable próxima al parto y la falta de administración de ZDV intra-parto** fueron los factores de riesgo asociados a la TV del VIH (**tabla 12**).

No se evidenciaron diferencias de TV del VIH en función del origen materno.

<b>Tabla 12. Modelo multivariante bayesiano de regresión logística para la tasa de TV del VIH</b>		
<b>Modelo bayesiano de regresión logística</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95% *</b>
Intercepto	0,008	(0-0,034)
<b>CV VIH próxima al parto</b>		
Indetectable	1	
Detectable	115,7	(3,9-516,6)
<b>ZDV intraparto</b>		
No	1	
Sí	0,3	(0,06-0,76)
<b>Origen materno</b>		
Autóctonas	1	
Inmigrantes	0,9	(0,16-2,52)

\*IC 95%: Intervalo de credibilidad del 95%.

## 6.7 Análisis comparativo de las madres infectadas por el VIH según su origen

### 6.7.1 Diagnóstico de la infección por VIH en relación a la gestación (tabla 13)

Se dispuso de 669 registros para el análisis del momento del diagnóstico de la infección VIH materna en relación a su origen. Se demostró que las mujeres inmigrantes tienen una probabilidad significativamente mayor de ser diagnosticadas durante el embarazo o en el parto que las mujeres autóctonas ( $p < 0,0001$ ).

<b>Tabla 13. Estudio comparativo del momento del diagnóstico de infección VIH en relación a la gestación y el origen materno</b>			
Características maternas	Autóctonas (N=444)	Inmigrantes (N=225)	valor de p
<b>Diagnóstico de infección VIH en relación a la gestación</b>			
Antes	381 (85,8%)	130 (57,8%)	<b>&lt;0,0001</b>
Durante/Intraparto	63 (14,2%)	95 (42,2%)	

### 6.7.2 Características socio-demográficas

#### 6.7.2.1 Tóxicos maternos (tabla 14)

Para el análisis del consumo de tóxicos durante el embarazo y el origen materno dispusimos de 806 registros. En nuestra cohorte las madres inmigrantes tenían una probabilidad significativamente menor de consumir tóxicos durante el embarazo que las autóctonas ( $p < 0,0001$ ).

<b>Tabla 14. Análisis del consumo de tóxicos en relación al origen materno</b>			
Características gestación	Autóctonas (N=547)	Inmigrantes (N=263)	valor de p
<b>Tóxicos maternos</b>	N=546	N=260	<b>&lt;0,0001</b>
	133 (24,4%)	10 (3,8%)	

### 6.7.3 Características epidemiológicas

#### 6.7.3.1 Vía de infección del VIH (tabla 15)

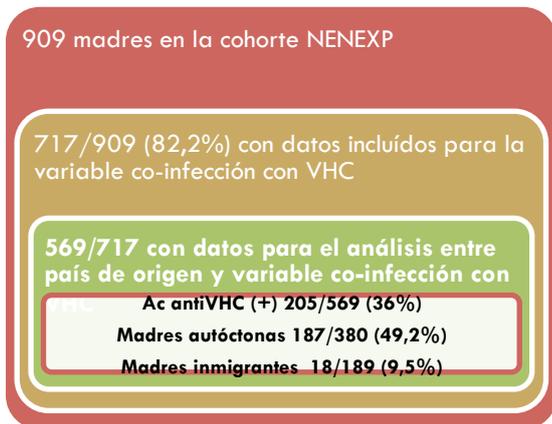
Se dispuso de 588 registros para el análisis de la vía de transmisión del VIH y el origen materno. Las madres inmigrantes tienen una probabilidad significativamente menor de adquirir la infección del VIH por vía parenteral (UDVP) que las mujeres autóctonas ( $p < 0,000$ ).

**Tabla 15. Análisis de la vía de infección materna en relación al origen materno**

Características maternas	Autóctonas (N=486)	Inmigrantes (N=236)	valor de p
Vía de infección	N=411	N=177	
Sexual	266 (64,7%)	170(96%)	<b>&lt;0,0001</b>
Parenteral (UDVP)	145 (35,3%)	7(4%)	

#### 6.7.3.2 Co-infección con VHC (tabla 16)

Se dispuso de 569 registros para el análisis de la co-infección con VHC y el origen materno. Se demostró que las mujeres inmigrantes tienen una probabilidad significativamente menor de estar coinfectadas con VHC que las mujeres autóctonas ( $p < 0,0001$ ).



<b>Tabla 16. Análisis de la co-infección por VHC en relación al origen materno</b>			
Características maternas	Autóctonas (N=486)	Inmigrantes (N=236)	valor de p
Co-infección VHC	N=380	N=189	N=189
	187(49,2%)	18 (9,5 %)	18 (9,5 %)

### 6.7.3.3 Co-infección con VHB (tabla 17)

Se dispuso de 557 registros para el análisis de la co-infección con VHB y el origen materno. No encontramos diferencias entre las mujeres inmigrantes y las autóctonas en relación a la co-infección con VHB ( $p=0,50$ ). Tampoco se comprobó ninguna diferencia entre el grupo de mujeres procedentes de África Subsahariana y el resto de mujeres de la cohorte.



<b>Tabla 17. Análisis de la co-infección por VHB en relación al origen materno</b>			
Características maternas	Autóctonas (N=486)	Inmigrantes (N=236)	valor de p
Co-infección VHB	N=363	N=194	0,5058
	28 (7,7%)	12 (6,6%)	

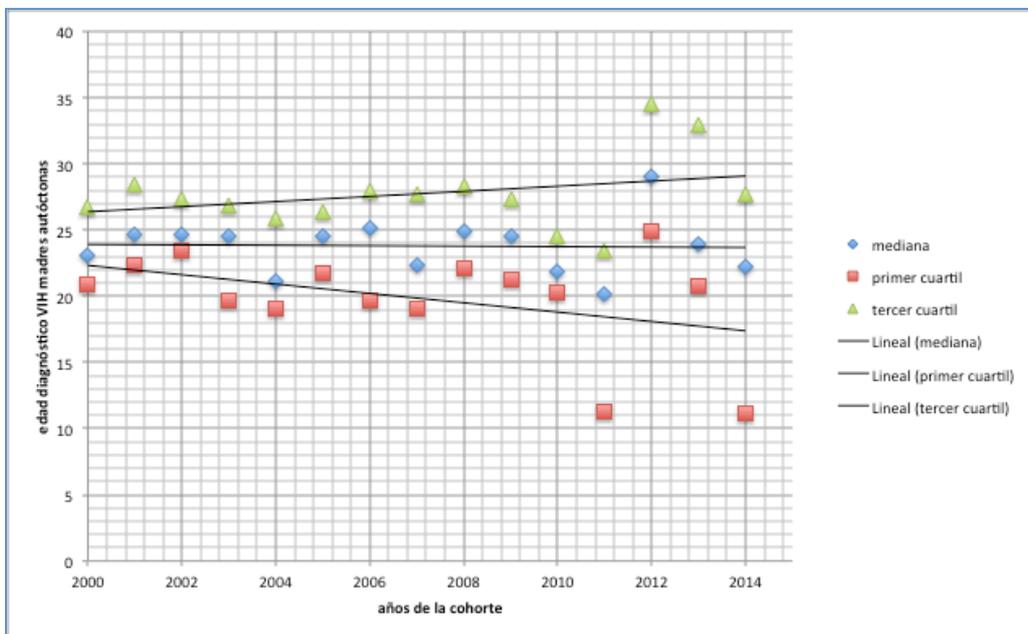
### 6.7.3.4 Edad de la madre en el momento del diagnóstico de la infección VIH (tabla 18)

Se dispuso de 636 datos sobre la edad materna en el momento del diagnóstico de infección por VIH. La edad mediana fue de 24,6 años para las madres autóctonas y de 26,4 años para las inmigrantes, siendo la diferencia de edad entre ambos grupos estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). En las **Figuras 41 y 42**, se

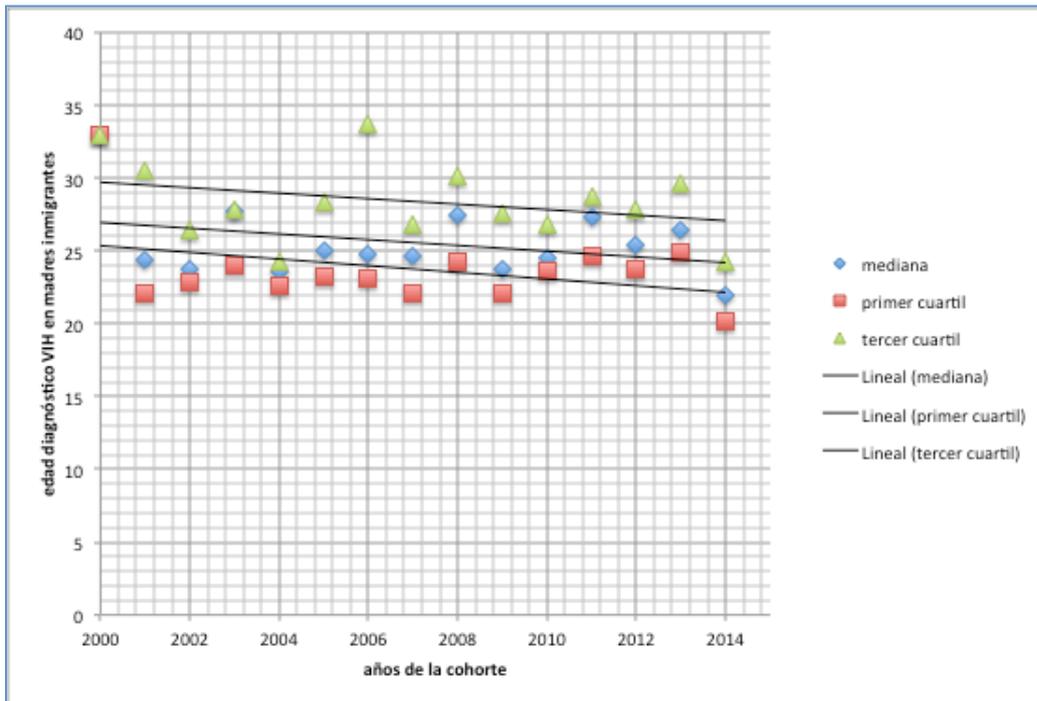
observa que a medida que avanzan los años (desde el año 2000 al 2014), el rango intercuartil de la edad al diagnóstico en las mujeres autóctonas se va ampliando manteniéndose la mediana igual, a diferencia de lo que ocurre en las mujeres inmigrantes, en las que la edad mediana disminuye a lo largo de los años manteniéndose el rango intercuartil estable alrededor de la mediana.

**Tabla 18. Análisis de la edad de la madre en el momento del diagnóstico de la infección por VIH en relación al origen materno**

Características maternas	Autóctonas (N=486)	Inmigrantes (N=236)	valor de p
Edad al diagnóstico (años)	N=422	N=214	
media +- ds	24,63 +- 6,8	26,37 +- 4,69	<b>0,0002</b>



**Figura 41. Tendencia de la mediana y el rango intercuartil de la edad materna en el momento del diagnóstico de la infección por VIH de las mujeres autóctonas**



**Figura 42. Tendencia de la mediana y el rango intercuartil de la edad materna en el momento del diagnóstico de la infección por VIH de las mujeres inmigrantes**

### 6.7.3.5 Edad de la madre en el momento del parto (tabla 19)

Se dispuso de 761 registros sobre la edad materna en el momento del parto. La edad mediana en el momento del parto era de 32,2 años para las autóctonas y de 29,9 años para las inmigrantes, La edad en el momento del parto fue significativamente menor en las mujeres inmigrantes que en las autóctonas, con un valor de  $p < 0,0001$ .

<b>Tabla 19. Análisis de la edad de la madre en el momento del parto en relación al origen materno</b>				
Características maternas	Número total de madres N=909	Autóctonas (N=486)	Inmigrantes (N=236)	valor de p
<b>Edad en el parto</b>	N=913 (1009)	N= 513 (1009)	N=248 (1009)	
media +- ds	31,35 +- 5.64	32,23 +-5,77	29,87 +-5,14	<b>&lt;0,0001</b>

## 6.7.4 Características clínicas, inmunológicas y virológicas

### 6.7.4.1 Estadio SIDA (tabla 20)

Se dispuso de 474 registros para el análisis del estadio clínico SIDA y el origen materno, no hallándose diferencias entre las mujeres inmigrantes y las autóctonas en relación a esta variable ( $p=0,80$ ).

582/909 (64%) con datos incluidos para la variable categoría de SIDA

474/582 con datos conocidos de categoría SIDA en relación a origen materno

**88/474 (18,6%) SIDA:**

56/307 (18,2%) en autóctonas

32/167 (19,2%) en inmigrantes

**386/474 (81,4%) no SIDA**

Características maternas	Autóctonas (N=486)	Inmigrantes (N=236)	valor de p
<b>SIDA</b>	N=307	N=167	0,8055
	56 (18,2%)	32(19,2%)	

### 6.7.4.2 Estadio inmunológico (tabla 21)

Se dispuso de 452 registros para el análisis del estadio inmunológico más próximo al parto y el origen materno, no encontrándose tampoco diferencias entre las mujeres inmigrantes y las autóctonas ( $p=0,83$ ).

Características gestación	Autóctonas (N=547)	Inmigrantes (N=263)	valor de p
<b>Estadios inmunológicos (según recuento de linfocitos CD4 próximo al parto)</b>	N=299	N=153	0,83
Estadio 1	187 (62,5%)	93 (60,8%)	
Estadio 2	92 (30,8%)	51 (33,3%)	
Estadio 3	20 (6,7%)	9 (5,9%)	

#### 6.7.4.3 CV próxima al parto (tabla 22)

Se dispuso de 596 registros para el análisis de la CV de VIH próxima al parto y el origen materno. Las mujeres inmigrantes tienen una probabilidad significativamente mayor de llegar al parto con una CV indetectable que las mujeres autóctonas ( $p < 0,001$ ).

<b>Tabla 22. Análisis de la CV del VIH próxima al parto en relación al origen materno</b>			
<b>Características gestación</b>	<b>Autóctonas (N=547)</b>	<b>Inmigrantes (N=263)</b>	<b>valor de p</b>
<b>CV VIH próxima al parto</b>	N=398	N=198	<b>&lt;0,001</b>
Detectable	168 (42,2%)	54 (27,3%)	

#### 6.7.4.4 TAR durante el embarazo (tabla 23)

Se dispuso de 810 registros para el análisis de la cobertura de TAR durante el embarazo y el origen materno. Las mujeres inmigrantes tienen una probabilidad significativamente mayor de estar expuestas a TAR durante el embarazo que las mujeres autóctonas ( $p=0,003$ ).

Además cuando nos preguntamos si las mujeres inmigrantes tenían mayor probabilidad de recibir TAR de forma correcta ( $\geq 6$  semanas) que las mujeres autóctonas, se demostró que así era y esta relación era significativa con un valor de  $p=0,02$ . Sin embargo, no hubieron diferencias entre el tipo de TAR administrado para las mujeres en función de su origen ( $p=0,17$ ).

<b>Tabla 23. Análisis de la administración de TAR durante el embarazo en relación al origen materno</b>			
<b>Características gestación</b>	<b>Autóctonas (N=547)</b>	<b>Inmigrantes (N=263)</b>	<b>valor de p</b>
<b>TAR</b>	N=547	N=263	<b>0,003</b>
Sí	377 (68,9%)	202 (76,8%)	

#### 6.7.4.5 Prematuridad (tabla 24)

Se dispuso de 786 registros para el análisis de la prematuridad y el origen materno. Las madres inmigrantes tienen una probabilidad significativamente menor de tener un parto prematuro que las autóctonas ( $p=0,02$ ).

<b>Tabla 24. Análisis de la prematuridad en relación al origen materno</b>			
<b>Características gestación</b>	<b>Autóctonas (N=547)</b>	<b>Inmigrantes (N=263)</b>	<b>valor de p</b>
<b>Prematuridad</b>	N=536	N=250	<b>0,02</b>
	123 (22,9%)	39(15,6%)	

## 6.7.5 Características obstétricas

### 6.7.5.1 Tipo de parto (tabla 25)

Se dispuso de 805 registros para el análisis del tipo de parto y el origen materno. No encontramos diferencias, las madres inmigrantes no presentaban mayor riesgo de dar a luz por cesárea electiva que las mujeres autóctonas ( $p= 0,20$ ).

<b>Tabla 25. Análisis del tipo de parto en relación al origen materno</b>			
<b>Características gestación</b>	<b>Autóctonas (N=547)</b>	<b>Inmigrantes (N=263)</b>	<b>valor de p</b>
<b>Cesárea electiva</b>	N=544	N=261	<b>0,20</b>
	334 (61,4%)	148 (56,7%)	

### 6.7.5.2 Profilaxis perinatal. Administración de ZDV intraparto (tabla 26)

Se dispuso de 724 registros para el análisis de la administración de ZDV intraparto y el origen materno. No encontramos diferencias, ( $p= 0,18$ ).

<b>Tabla 26. Análisis de la administración de ZDV en el momento del parto en relación al origen materno</b>			
<b>Características gestación</b>	<b>Autóctonas (N=547)</b>	<b>Inmigrantes (N=263)</b>	<b>valor de p</b>
<b>ZDV intraparto</b>	N=489	N=235	<b>0,18</b>
	455 (93,0%)	212 (90,2%)	

### 6.8 Tasa de transmisión por grupo poblacional (tabla 27)

Se dispuso de 81,5% (822/1009) de los registros para el análisis de la tasa de TV de VIH en función del origen materno. No encontramos diferencias en la tasa de transmisión vertical del VIH entre el grupo de las madres inmigrantes y las autóctonas ( $p=0,5$ ).

<b>Tabla 27. Análisis de la tasa de TV del VIH en relación al origen materno</b>				
Tasa de TV VIH	Total (N=1009)	Autóctonas (N=547)	Inmigrantes (N=263)	valor de p
Si	N=822	N=557	N=261	0,5
	13 (1,6%)	10 (1,8%)	3 (1,1%)	

### 6.9 Evolución temporal de la tasa de transmisión por grupo poblacional

Se comparó la tasa de TV del VIH entre períodos 2000-2007 y 2008-2014 sin observarse diferencias significativas (OR= 0,74; IC95% 0,17-2,60;  $p=0,8$ ), que tampoco se hallaron cuando se considero el origen materno.

### 6.10 Determinantes de transmisión por grupo poblacional

No se pudieron determinar marcadores de riesgo para la TV del VIH en función del origen materno porque el número de hijos infectados ( $n=14$  en total y  $n=13$  cuando se disponía del dato de origen materno) fue insuficiente para poder realizar un análisis estadístico.

### 6.11 Datos relativos a los hijos de las madres infectadas por VIH

#### 6.11.1 Peso al nacer

El peso mediano de los recién nacidos fue de 2.790 gr. [RIC 2.378-3.120 gr.] y el peso medio de 2.667 gr., con un rango de 580-4.410 gr. (DS 702 gr).

Investigamos la relación del peso al nacer con la CV de VIH de la madre más próxima al parto.

Se demostró que el peso al nacer de los niños no estuvo relacionado con la CV de la madre ( $p=0,97$ ).

### 6.11.2 Longitud al nacer

Los recién nacidos expuestos al VIH tuvieron longitud mediana de 48 cm. [RIC 46-49 cm.] y una longitud media de 47,1 cm con un rango de 31-56 cm(DS 2,9 cm.).

### 6.11.3 Perímetro craneal al nacer (PC)

En relación al perímetro craneal, la mediana de PC fue de 33,5 cm. [RIC 32,0-34,4 cm.] y el PC medio de 33,1 cm (DS 2,4 cm).

### 6.11.4 Relación entre las variables neonatales y el factor migratorio

#### *Peso al nacimiento*

Se calculó el peso al nacer de los hijos de mujeres autóctonas y se comparó con los pesos de los hijos de mujeres inmigrantes. Se demostró una diferencia significativa para la variable peso al nacimiento teniendo los hijos de madres inmigrantes mayor peso al nacer (mediana 2910gr; RIC 2580-3225gr) que los hijos de madres autóctonas (mediana 2750gr; RIC 2300-3060gr) (**p = 0,0001**).

#### *Longitud al nacimiento*

Se calculó la longitud al nacer de los hijos de mujeres autóctonas (mediana 47 cm; RIC 46-49 cm) y se comparó con las longitudes de los hijos de mujeres inmigrantes (mediana 48 cm; RIC 47-49 cm), demostrándose diferencias significativas (**p = 0,001**) teniendo los hijos de madres inmigrantes mayor longitud que los hijos de madres autóctonas.

#### *Perímetro craneal al nacimiento*

Se calculó el perímetro craneal al nacer de los hijos de mujeres autóctonas (mediana 33 cm; RIC 32-34 cm) y se comparó con los perímetros craneales de los hijos de mujeres inmigrantes (mediana 34 cm; RIC 33-35 cm), demostrándose diferencias significativas (**p = 0,0004**) teniendo los hijos de madres inmigrantes un mayor PC que los hijos de madres autóctonas.

6.12 Muertes en hijos de madres infectadas con VIH en la cohorte NENEXP (tabla 28)

<b>Tabla 28. Listado de fallecimientos en hijos de madres infectadas por VIH en la cohorte NENEXP</b>		
<b>Diagnóstico</b>	<b>Edad (días)</b>	<b>Estatus en relación a la infección VIH</b>
Enfermedad Neumocócica Invasiva	130	NEGATIVO
Shock séptico	4	INDETERMINADO
Enterocolitis necrotizante y shock séptico	43	INDETERMINADO
Politraumatismo	112	INDETERMINADO
Arteria umbilical única, muerte neonatal	0	INDETERMINADO
Muerte fetal intra-parto	0	INDETERMINADO
Muerte fetal intra-parto	0	INDETERMINADO
Cardiopatía congénita y fallo respiratorio	152	NEGATIVO
Sepsis por Streptococo agalactiae	15	INDETERMINADO
Sepsis por Candida albicans	15	INDETERMINADO
Hernia diafragmática e hipoplasia pulmonar grave	21	INDETERMINADO
Muerte súbita por causa desconocida	162	NEGATIVO

### 6.13 Niños infectados por transmisión vertical en la cohorte NENEXP en el período 2000-2014

- Según características maternas (*tabla 29*)

**Tabla 29. Listado de niños infectados por TV del VIH según características maternas**

Fecha parto	Fecha Diagnóstico materno VIH	Etnia	Origen materno	Tóxicos maternos	SIDA	Co-infección VHC	Co-infección VHB	Vía de adquisición VIH en la madre
25/1/02	10/1/02	Caucásica	Autóctona	No	Sí	No	Desconocido	Sexual
5/6/00	15/7/90	NA	Autóctona	No	No	Sí	No	UDVP
9/6/04	1/1/92	NA	Autóctona	Sí	Sí	Sí	No	UDVP
29/12/05	15/9/04	Caucásica	Autóctona	Sí	No	Sí	No	Sexual
16/8/07	15/4/07	Caucásica	Autóctona	No	No	Sí	Desconocido	Desconocido
15/11/06	28/6/06	Caucásica	NA	No	Desconocido	No	No	Sexual
30/12/05	30/12/05	Caucásica	Autóctona	Sí	No	No	No	UDVP
16/10/03	NA	NA	Autóctona	No	Desconocido	Sí	No	UDVP
19/8/01	NA	NA	Autóctona	Sí	Desconocido	No	No	UDVP
10/12/06	11/12/06	NA	Autóctona	No	No	Desconocido	No	Sexual
21/4/08	10/3/08	NA	Guinea Ecuatorial	No	Desconocido	No	Sí	Sexual
2/1/09	2/1/09	Hispánica	Bolivia	No	Desconocido	No	No	Sexual
18/10/09	12/9/09	NA	Gambia	No	Desconocido	No	No	Sexual
1/12/10	1/7/94	Caucásica	Autóctona	Sí	Sí	Sí	No	Desconocido

**Según variables de seguimiento durante el embarazo (tabla 30)**

En relación a la CV del VIH durante el embarazo, sólo una madre tenía CV indetectable, pero en éste caso el resultado correspondía al primer trimestre de gestación, sin disponer de más valores de la misma. El hijo de esta mujer, tenía una CV positiva en las primeras horas de vida, que confirmó el diagnóstico de infección prenatal por el VIH. En relación al TAR durante el embarazo, sólo 2 de las madres que transmitieron la infección a sus hijos recibieron tratamiento ARV combinado durante el embarazo.

<b>Tabla 30. Características de los niños infectados por TV, en función de las variables de seguimiento del embarazo</b>			
<b>Estadio inmunológico</b>	<b>CV VIH</b>	<b>TAR durante embarazo</b>	<b>Tipo de ARV</b>
NA	Indetectable	No	NA
2	14000	No	NA
NA	100000	Si ≥ 6 semanas	TAR
NA	49000	No	NA
NA	NA	No	NA
NA	NA	No	NA
NA	NA	No	NA
1	16300	No	<b>Mono-biterapia</b>
1	NA	No	NA
NA	NA	No	NA
2	170000	No	<b>Mono-biterapia</b>
1	250000	No	NA
NA	109000	Si ≥ 6 semanas	TAR
NA	NA	No	NA

Según variables relacionadas con el parto y el recién nacido (tabla 31)

<b>Tabla 31. Características de los niños infectados por TV. , en función de las variables del parto y del recién nacido</b>									
Edad gestacional (semanas)	Tipo de parto	ZDV intraparto	Sexo	Peso al nacimiento (gramos)	Longitud al nacimiento(cm)	PC al nacimiento (cm)	Muerte neonatal	Profilaxis neonatal	Duración profilaxis neonatal (semanas)
34	Cesárea electiva	No	F	2170	46	30.5	No	Triple	NA
40	<b>Cesárea urgente</b>	Sí	F	NA	NA	NA	No	ZDV	6
38	<b>Cesárea urgente</b>	Sí	F	NA	NA	NA	No	<b>No</b>	6
35	Cesárea electiva	Sí	M	2420	44	34	No	Triple	6
36	Cesárea electiva	Sí	F	2800	46	33	No	Triple	NA
37	Cesárea electiva	Sí	F	2200	45	33	No	Triple	2
39	Cesárea electiva	No	M	2300	44	32	No	Triple	6
27	<b>Eutócico</b>	No	M	2680	45	33	No	Biterapia	6
41	Cesárea electiva	Sí	F	2980	47	33.5	No	Triple	6
36	Cesárea electiva	NA	F	2440	45	31	No	Triple	14
39	Cesárea electiva	Sí	F	3340	48	33	No	Triple	6
NA	<b>Eutócico</b>	No	F	2990	50	34	No	Triple	NA
40	<b>Eutócico</b>	Sí	F	3450	48	33	No	Triple	4
NA	<b>Eutócico</b>	Sí	M	2720	48	34	No	Triple	0

## 7. DISCUSION

Las gestantes siguen constituyendo una población diana para el cribado de la infección VIH. La identificación precoz de las mujeres infectadas, y en especial durante el embarazo, permite poner a su disposición las medidas de prevención de la transmisión vertical. El tratamiento antirretroviral combinado durante el embarazo, la planificación del tipo de parto y la profilaxis durante el mismo, así como la profilaxis post-natal han determinado una práctica eliminación de la infección VIH por TV.

Los resultados de nuestro estudio reflejan los cambios clínico-epidemiológicos en la epidemia de infección VIH en Catalunya, y constituyen un ejemplo más de la evolución de las medidas preventivas de la TV del VIH en los países de alta renta en los últimos 15 años.

Casí un tercio, un 32,7%, de las mujeres infectadas por el VIH que dieron a luz entre 2000 y 2014, eran inmigrantes y, de éstas, la mayoría procedían de África Subsahariana (53,0 %). Durante este periodo asistimos a un aumento progresivo del porcentaje de gestantes inmigrantes. El porcentaje de gestantes infectadas inmigrantes es superior al de gestantes inmigrantes de la población general. El total de madres inmigrantes que dieron a luz en la población general de Catalunya (25,8%) y de España (17,8%) en el 2014 <sup>(107)</sup>. Además, el porcentaje de madres inmigrantes en la población general viene reduciéndose en los últimos años <sup>(107)</sup>, a diferencia de lo que ocurre en la cohorte NENEXP en la que el porcentaje de gestantes inmigrantes en el período 2008-2014 fue significativamente mayor que en el período 2000-2007 (**tabla 5**).

La distribución por países de origen es similar a la encontrada por otros autores, con un claro predominio de las mujeres de África subsahariana <sup>(108-111)</sup>, pues esta es la región del mundo con una prevalencia de infección VIH más elevada. En la población general, en cambio, la mayoría de gestantes inmigrantes proceden del Este de Europa, Latinoamérica, Marruecos, y países de la zona Euro <sup>(112)</sup>.

### Edad materna

En nuestra cohorte la edad media de las mujeres en el momento del parto fue de 31,35 +- 5,64 años (tabla 6), prácticamente igual que la edad media de las madres de la población general de Catalunya (31,7 años) <sup>(107)</sup>, y muy parecida a la de la cohorte de Reino Unido e Irlanda (National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC)) en el período 2000-2011 (edad mediana 31,9 años [RIC 28,0-35,6]) <sup>(81)</sup>. Si observamos diferencias en la edad materna en el parto en función del origen de la madre, siendo las mujeres inmigrantes más jóvenes que las autóctonas (29,8 años versus 32,4 años, respectivamente)<sup>(107)</sup>. Esta diferencia también

se describió en la cohorte de UK/Irlanda (NSHPC) en la que la edad variaba según el origen geográfico y étnico; las mujeres de etnia negra tenían más probabilidades de hallarse en el grupo de edad de 16-25 años que las mujeres blancas ( $p < 0,001$ ) <sup>(113)</sup>. En otras cohortes Europeas como la del Reino Unido e Irlanda (NSHPC) se observa una tendencia al incremento de la edad media materna al parto que pasa de los 27,2 años en el período 1990-1993 a los 30,2 años en el período 2004-2006 ( $p < 0,001$ ) <sup>(114)</sup>, esta tendencia también ha sido constatada en nuestro país (Madrid) entre los períodos 1994 y 2004 ( $p < 0,001$ ) <sup>(108)</sup>, y en Catalunya (cohorte NENEXP), pasando desde los 24,6 a los 30,5 años ( $p < 0,001$ ) en el período 1987-2003 <sup>(109)</sup>, hasta los 31,3 años en el período 2000-2014. Por el contrario, en otra cohorte multicéntrica de diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid no se evidenciaron diferencias en la edad materna al parto entre los períodos 2000-2003 y 2004-2007 ( $p = 0,35$ ) <sup>(115)</sup>. En la Tabla 32, quedan resumida esta información.

<b>Tabla 32. Características de edad materna en el parto y porcentaje de mujeres de África Subsahariana en diferentes cohortes</b>		
<b>Cohorte de madres infectadas por VIH</b>	<b>Edad en el momento del embarazo/parto mediana (rango)</b>	<b>Región de origen (África Subsahariana)</b>
European Collaborative study, 2005 (12) (1997-2004)	30,7 (10-47)	683/1859 (37%)
Solís Villamarzo, 2006 (116) (2000-2003)	30,7 (16-44)	66/666 (10%)
Prieto, 2012 (115) (2000-2007)	31,4 (16-44)	127/778 (11,4%)
Holgado-Juan, 2013 (117) (1992-2010)	29,7 (20-41)	19/70 (27,1%)
Townsend, 2014 (81) (2000-2011)	2000-2006: 29,8 (26,2-33,6) 2007-2011: 31,9 (28,0-35,6)	2000-2006: 4683/12341 (77,8%) 2007-2011: 4835/12341 (76,5%)

### **Gestantes de África Subsahariana**

Como hemos comentado previamente, la mayoría de gestantes inmigrantes de la cohorte NENEXP proceden de África Subsahariana (prevalencia total del 17,3% en el conjunto de mujeres seguidas durante el período (2000-2014). Este porcentaje experimenta un aumento progresivo a lo largo de los años ( $p < 0,0001$ ), de la misma forma que en la cohorte de UK/Irlanda (NSHPC) donde la proporción de mujeres nacidas en África subsahariana pasó de menos de la mitad en el período 1990-1993 a casi el 80% en el período 2004-2006 <sup>(114)</sup>. Comparando el porcentaje de mujeres de África Subsahariana de la cohorte NENEXP con el registrado en

otras cohortes europeas, nuestra cohorte se hallaría muy lejos de la cohorte de UK/Irlanda, donde estas mujeres son mayoría y representan alrededor del 75% del total <sup>(81)</sup>. En cambio, la representatividad de las mujeres africanas es superior en NENEXP en relación a algunas cohortes españolas <sup>(115, 116)</sup>, e inferior a otras <sup>(117)</sup> (tabla 32).

### **Origen de las madres respecto al origen de los casos de infección por VIH en la población general**

Los datos de la cohorte NENEXP en relación al país de origen difieren de las notificaciones de casos de infección por VIH en la población general de Catalunya<sup>(4)</sup>. Se estimó que en 2013, en Catalunya, 33.600 personas vivían con el VIH, de las cuales aproximadamente 8.000 no sabían que estaban infectadas. En ese año se notificaron 808 nuevos casos de infección por VIH, lo que representó una tasa global de 11,1 casos por cada 100.000 habitantes, sin variaciones destacables desde el año 2001<sup>(4)</sup>, y un 41% correspondían a personas de origen extranjero; de éstas, un 53% eran personas originarias de países de América Latina<sup>(4)</sup>. La mayoría de las personas que vivían con el VIH entre la población adulta eran hombres (79%) y la vía de transmisión más común era la sexual (95%)<sup>(4)</sup>, tratándose de un grupo de población completamente diferente al de las madres de la cohorte NENEXP, no sólo en lo que se refiere al origen geográfico. Entre las nuevas infecciones por el VIH, se estimó que casi la mitad (48%) se producían entre los 15 y los 30 años de edad, principalmente en hombres (78%), y un 39% del total son HSH<sup>(4)</sup>. Otro factor a tener en cuenta en relación al aumento porcentual de gestantes inmigrantes en nuestro estudio es si el deseo reproductivo de las mujeres es diferente entre las pacientes autóctonas y las inmigrantes. En un estudio en la cohorte CoRIS de España<sup>(118)</sup>, un mayor deseo reproductivo en las mujeres infectadas por VIH se asoció a la edad (mayor en las <30 años vs las de 30-39 años; OR = 4,5; IC del 95%: 1,4 a 14,3); a no tener hijos vs. ya tener hijos (OR = 3,2; 1,3-7,7 3); a **ser inmigrante** (OR = 2,2; 1,0-5,0); y a no recibir tratamiento antirretroviral (OR = 3,6; 1,1 a 12,1). Las principales motivaciones para desear tener niños estaban relacionadas con el cariño hacia los niños y con las ganas de formar una familia. En cambio, las razones para no desear hijos fueron la propia infección por VIH, una mayor edad y el haberlos tenido ya. La mitad de las mujeres habían solicitado o recibido información sobre cómo tener un embarazo seguro, el 87% había revelado su estado serológico a su círculo familiar, y el 39% reportó haber sufrido discriminación debido a la infección del VIH<sup>(118)</sup>.

### **Vía de infección materna**

La principal vía de adquisición de la infección VIH en las mujeres de la cohorte NENEXP fue la sexual (68,9%), como ocurre en la población general femenina, que representó el 13% del total de nuevos casos de infección VIH en el año 2013 en Catalunya <sup>(4)</sup>. En el resto de cohortes europeas también la vía sexual fue la más

frecuente (**tabla 33**), representando en la cohorte NSHPC del Reino Unido e Irlanda el 97% en el período 2000-2006 y el 98,5% en el período 2007-2011 (81). La infección por transmisión parenteral (UDVP) significó el 7% de los nuevos casos de infección VIH en la población general en 2013 <sup>(4)</sup>, mientras que en la cohorte NENEXP es prácticamente inexistente desde 2010. No obstante, en el total del período 2000-2014, y sobre todo durante los primeros años de la cohorte, el antedecente o el consumo de drogas por vía parenteral fue el mecanismo responsable de una cuarta parte de las infecciones maternas (26,4%). En el análisis comparativo entre mujeres autóctonas e inmigrantes, la infección VIH por transmisión parenteral (consumo de drogas) en la cohorte NENEXP se asoció a las madres autóctonas ( $p < 0,0001$ ). En un estudio sobre una cohorte de gestantes infectadas por VIH de Madrid, realizado en el período 1992-2010, la infección por vía sexual fue la predominante (52,9%) <sup>(117)</sup>. Esta misma situación se evidenció en una publicación previa de la cohorte NENEXP, en que la proporción de mujeres infectadas por vía sexual pasó del 17,2 al 58,8% ( $p < 0,001$ ) en el período 1987-2003, mientras que la de transmisión parenteral pasó del 79,2 al 43,5% ( $p < 0,001$ ) en ese mismo período <sup>(109)</sup>. Estos datos de nuevo reflejan la evolución de la epidemia por VIH en Catalunya, con un predominio de la transmisión parenteral al inicio de la epidemia que ha dado paso a una infección de transmisión predominantemente sexual en la actualidad <sup>(109)</sup>.

<b>Tabla 33. Características maternas en relación a la vía de infección de VIH, co-infección con VHC y categoría SIDA.</b>			
<b>Características maternas</b>	<b>Vía de infección materna</b>	<b>Co-infección VHC</b>	<b>Categoría SIDA</b>
European Collaborative study, 2005 (12) (1997-2004)	Sexual 1380/1983 (70%) UDVP 501/1983 (25%)	12,3%	No disponible
Solís Villamarzo, 2006 (116) (2000-2003)	Sexual 359/666 (54%) UDVP 273/666 (41%)	56,2%	16%
Prieto, 2012 (115) (2000-2007)	Sexual 478/803 (59,5%) UDVP 276/803 (34,4%)	No disponible	18,2%
Holgado-Juan, 2013 (117) (1992-2010)	Sexual 37/70 (52,9%) UDVP 19/70 (27,1%)	37,1%	7,2%
Townsend, 2014 (81) (2000-2011)	No-UDVP 12206/12486 (2000-2006: 97%; 2007-2011: 98,5%) UDVP 280/12486 (1,5-3%)	No disponible	No disponible
Momplaisir, 2015 (119)	No-UDVP 645/836 (77,2%) UDVP 191/836 (22,8%)	No disponible	No disponible

### Co-infección por VHC

La co-infección por el VHC afectó a un tercio de las mujeres de la cohorte NENEXP (36,1%, 259/717), cifra muy superior a la de de otras cohortes como la de New York City (NYC, US) que estudió 553 recién nacidos vivos con exposición perinatal al VIH, hallando sólo un 3,8% de serología positiva frente all VHC<sup>(120)</sup>, o la publicada sobre 1.050 mujeres del European Collaborative Study, que incluye cohortes de toda Europa y que demostró una prevalencia del 12,3% (IC 95% 10,4-14,4%) de serología VHC positiva VHC (**tabla 33**)<sup>(121)</sup>. En Nueva York, la co-infección por VHC se asoció a gestantes de etnia hispana y raza blanca<sup>(120)</sup>. En todos las trabajos, la co-infección por VHC se asocia de forma significativa a la transmisión parenteral de la infección, en especial por consumo de drogas (UDVP). En España, donde la epidemia se concentró inicialmente en población de UDVP, estudios en gestantes de los primeros años de la década del 2000 reportan hasta un 41% de gestantes UDVP y tasas de co-infección del 56,2% (284/505)(**tabla 33**)<sup>(116)</sup>. En nuestro estudio, la co-infección por VHC se asoció a las mujeres autóctonas y UDVP o exUDVP. La probabilidad que una mujer inmigrante estuviese coinfectada también por VHC fue un 89% menor que para una mujer autóctona (OR= 0,11 (IC95% 0,06-0,18);  $p < 0,0001$ ). Si nos centramos únicamente en las mujeres que se infectaron por vía sexual, eliminando el factor de confusión que represente el uso de drogas por vía parenteral, esta relación se mantuvo para las mujeres autóctonas y el riesgo para una mujer inmigrante fue un 73% menor (OR=0,27 (IC95% 0,13-0,54);  $p < 0,0001$ ).

### Categoría de SIDA de las mujeres de la cohorte

Un 17% de las mujeres de la cohorte NENEXP fueron clasificadas clínicamente como SIDA, porcentaje muy parecido al de otras cohortes españolas, 18,2%<sup>(115)</sup> y 16%<sup>(116)</sup>, pero más del doble en relación a una cohorte reciente de Madrid (**tabla 33**)<sup>(117)</sup>. No se demostró una relación significativa entre el estadio SIDA y el origen materno, tanto si se analizaba globalmente ( $p=0,81$ ), como en el subgrupo de mujeres infectadas por vía sexual ( $p=0,30$ ). Resultados parecidos se reportaron en otra cohorte española ( $p=0,52$ ) entre mujeres autóctonas e inmigrantes<sup>(117)</sup>. Se podría hipotetizar que las mujeres que llegan a nuestro país son las que presentan un mejor estado de salud y cuando se embarazan aún no han desarrollado la enfermedad. Una vez en España, el cribaje de la infección VIH en el embarazo permite un diagnóstico precoz, previo al desarrollo de manifestaciones clínicas de SIDA, como ocurre en la gestante autóctona.

### **Diagnóstico de la infección VIH en las mujeres gestantes**

Desde 1994, el Departament de Salut de Catalunya recomienda hacer el cribado de la infección por VIH durante el primer trimestre a todas las gestantes<sup>(122)</sup>. En nuestro estudio, el 76,9% de mujeres fueron diagnosticadas antes de su primer embarazo. Si comparamos estos datos con los de otras cohortes, NENEXP muestra porcentajes similares del momento de diagnóstico de la infección VIH en relación a la gestación. Así, una publicación americana reciente de una cohorte de 824 gestaciones de 648 mujeres infectadas por el VIH (Filadelfia, US) mostró que la mayoría de las mujeres (74,8%) se diagnosticaron antes del embarazo, 172 (20,9%) durante el embarazo, y sólo 36 (4,4%) en el momento del parto<sup>(123)</sup>. En otro estudio de cohortes que incluyó a 266 mujeres con VIH, el 25,2% fueron diagnosticadas de infección VIH durante el embarazo<sup>(124)</sup>, un porcentaje parecido (20-25%) al observado en nuestra cohorte.

Se evidenciaron diferencias significativas entre las mujeres autóctonas e inmigrantes para el momento del diagnóstico de la infección por VIH. Así, las mujeres inmigrantes diagnosticadas durante el embarazo representaron el 42,2% del total de este grupo; en cambio, entre las mujeres autóctonas el diagnóstico durante la gestación sólo se produjo en el 14,2% de los casos ( $p < 0,0001$ ). Estos resultados corroboran los obtenidos por un estudio realizado en Francia que demostró que las mujeres procedentes de África eran diagnosticadas tardíamente en el embarazo a diferencia de las mujeres autóctonas francesas, sugiriendo la necesidad de incrementar los esfuerzos para conseguir el acceso a la prueba del VIH para todas las gestantes<sup>(125)</sup>. En otros estudios de cohortes también se demuestran estas diferencias; así, en Madrid el 70% de las gestantes inmigrantes fueron diagnosticadas en el embarazo, frente al 19,4% de las autóctonas<sup>(117)</sup>.

El diagnóstico durante el embarazo puede potencialmente retrasar el momento de inicio del tratamiento antiretroviral, dificultando el objetivo terapéutico de obtener carga viral indetectable al final del embarazo, incrementando el riesgo de TV de la infección por VIH y aumentando la morbimortalidad materno-fetal asociada a conductas obstétricas más agresivas, como la cesárea. Por ello, es de suma importancia seguir haciendo hincapié en la necesidad del cribado serológico a todas las gestantes en el momento del diagnóstico del embarazo, así como la repetición de la serología en el tercer trimestre, también en todas ellas<sup>(53)</sup>.

El embarazo a menudo representa el primer contacto con el sistema sanitario de la mujer inmigrante, más joven, asintomática y con un mayor deseo reproductivo, tal y como puso en evidencia un estudio de la cohorte CoRis<sup>(118)</sup>. Por todo ello, las mujeres inmigrantes deben ser un claro objetivo de los programas de prevención y promoción de la salud en el embarazo<sup>(2)</sup>. Desafortunadamente, en nuestro estudio no

dispusimos de datos de la fecha de llegada a España de las mujeres de la cohorte, que probablemente explicarían el diagnóstico tardío de infección por VIH en algunos casos.

### **Tiempo entre el diagnóstico de la infección por VIH y el parto**

A diferencia de lo que ocurría en el estudio de la cohorte NENEXP de los años 1987-2003<sup>(109)</sup>, cuando la mediana del tiempo que transcurría entre el diagnóstico de la infección por VIH y el parto aumentaba progresivamente con los años de manera significativa, en el período 2000-2014 se produce una situación inversa. Si bien la mediana del tiempo que transcurre entre el diagnóstico de infección VIH y el parto es de 5,2 años (RIC 1,4-9,9 años) para el conjunto de las mujeres de la cohorte en el período 1983-2000, para las mujeres del período 2000-2007 este tiempo es menor (mediana 3,4 años) y desciende aún más y de forma significativa en los años 2008-2014, a una mediana de 1,2 años ( $p < 0,0001$ ).

### **Situación virológica de las gestantes**

Se dispone de datos virológicos (CV más próxima al parto) en el **68,2%** (741/1087) de las mujeres, cifra superior a la de otra cohorte española, donde sólo el 48,7% de las gestantes tienen datos relativos a su situación virológica<sup>(117)</sup>, o al obtenido en una cohorte Italiana con un 53,6% (515/960) de datos recogidos<sup>(126)</sup>; pero inferior a la cohorte de UK/Irlanda con un 78,8% (5.092/6.459) de datos sobre la CV del VIH obtenidos entre 1998 y 2006<sup>(114)</sup>, y un 85,9% (5.512/6.415) entre 2007 y 2011<sup>(81)</sup>.

El porcentaje de mujeres que llegan al final del embarazo con CV indetectable es del 63,3% en la cohorte NENEXP, similar al 67,6% de una cohorte de Madrid<sup>(117)</sup>, pero muy por debajo de la cohorte UK/Irlanda donde un 79,5% de mujeres llegaron al final del embarazo con CV indetectable en el período 2007-2011<sup>(81)</sup>, confirmando una tendencia creciente entre 1998 (29%) y 2006 (69%) en relación a la CV del VIH ( $p < 0,001$ )<sup>(114)</sup>. Nuestros resultados son más parecidos a los de la cohorte de Filadelfia donde un 69,4% de gestantes llegaron al parto con supresión virológica<sup>(123)</sup>, y mejores que otro estudio realizado en USA, durante el período 2005-2013, que incluía 656 gestantes y en el que sólo un 52% de ellas llegó al parto con CV indetectable<sup>(119)</sup>.

Al comparar la situación de supresión virológica de las gestantes de la cohorte NENEXP en función de su origen, hallamos un peor control virológico en las mujeres autóctonas (42,2% con CV detectable) que en las

inmigrantes (27,3%) ( $p < 0,001$ ), a diferencia de otra cohorte Española donde no se observaron diferencias ( $p = 0,5$ )<sup>(117)</sup>. En una cohorte de Italia, de forma contraria a nuestra cohorte, eran un porcentaje significativamente inferior las mujeres inmigrantes (44,5%) con CV indetectable próxima al parto respecto a las autóctonas (61,9%) ( $p < 0,0001$ )<sup>(127)</sup>.

### Cobertura ARV

Desde el año 1996, la introducción del TAR combinado ha reducido drásticamente la morbilidad y la mortalidad relacionadas con la infección VIH/SIDA, y se han producido mejoras en la calidad de vida y el pronóstico de las personas que viven con el VIH (128). Se ha demostrado además que la interrupción de TAR durante el embarazo incrementa la tasa de TV del VIH, tanto si el TAR se suspende en el primer trimestre y es reintroducido posteriormente durante el embarazo como cuando se interrumpe su administración en el primer trimestre sin reiniciarlo después<sup>(129)</sup>.

<b>Tabla 34. Cobertura de TAR durante el embarazo en diferentes cohortes Españolas y Europeas</b>	
<b>Características maternas</b>	<b>Cobertura TAR durante la gestación</b>
European Collaborative study, 2005 (12) (1997-2004)	57%
Solís Villamarzo, 2006 (116) (2000-2003)	75%
Prieto, 2012 (115) (2000-2007)	91,5%
Holgado-Juan, 2013 (117) (1992-2010)	96,8% autóctonas 100% inmigrantes
Townsend, 2014 (81) (2000-2011)	82,3% (2000-2006) 96,3% (2007-2011)
Momplaisir, 2015 (119)	84,7%

En la cohorte NENEXP un 77,0% de las mujeres recibieron TAR durante el embarazo en el período 2000-2014, porcentaje superior al descrito en la misma cohorte durante el período 1997-2003 (59,9%)<sup>(109)</sup>, pero inferior al observado en el año 2004 en una cohorte del Hospital La Paz de Madrid (88,6%)<sup>(108)</sup>. En una cohorte Española que incluía hospitales de Madrid y Barcelona, recibieron TAR aproximadamente tres cuartas partes de las gestantes estudiadas, de las cuales más de la mitad recibió combinaciones basadas en IP<sup>(116)</sup>, proporción similar a la descrita por nosotros en la cohorte NENEXP.

En la cohorte Europea, sobre 1.147 mujeres, 654 (57%) empezaron a recibir TAR en el momento de quedarse embarazadas, 50 (4%) habían recibido mono o biterapia en gestaciones previas, y las restantes 443 (39%) ya recibían TAR antes de la gestación. Además se observaba una tendencia significativa en la proporción de mujeres que recibían TAR a lo largo de los años, pasando del 5% en 1997 al 85% en 2003 ( $p < 0,001$ )<sup>(12)</sup>, hecho observado también en la cohorte de Filadelfia (USA) cuyo porcentaje del 79,8% en el período 2005-2007 alcanzó el 92,3% en 2011-2013<sup>(119)</sup>. En esa cohorte, el diagnóstico de la infección por VIH durante el embarazo se asoció fuertemente con la ausencia de TAR y la presencia de CV detectable en el momento del parto<sup>(119)</sup>. En **la tabla 34** se describe el porcentaje de cobertura de TAR en diferentes cohortes Españolas y Europeas.

La mayor cobertura de TAR en mujeres inmigrantes (76,8%) respecto a las autóctonas (68,9%) se demostró en la cohorte NENEXP de forma significativa ( $p = 0,02$ ), resultados totalmente opuestos a la cohorte italiana, en que el 56,9% de mujeres inmigrantes recibieron TAR frente al 71,2% de autóctonas ( $p < 0,0001$ ) en el período 1996-2010<sup>(127)</sup>. En los datos de la cohorte de Madrid del período 1992-2010 no se observaron diferencias de cobertura TAR gestacional entre inmigrantes y autóctonas ( $p = 0,375$ ) (**tabla 34**)<sup>(117)</sup>.

La efectividad del TAR ha animado a muchas mujeres que se saben infectadas por VIH a quedarse embarazadas, y la indicación del cribado universal para la infección VIH en las gestantes ha contribuido a la identificación e indicación de tratamiento ARV en la población de embarazadas. Estos hechos han determinado que sea cada vez mayor el número de niños no infectados, pero expuestos al VIH y a los fármacos ARV durante el embarazo, parto y período neonatal, y a sus posibles efectos secundarios, lo que hace necesario su seguimiento a largo plazo.

### **Tipo de parto**

A finales de los años 90 del siglo pasado, la cesárea electiva se convirtió en una medida preventiva más para evitar la TV del VIH<sup>(130)</sup>. En el período 1987-2003, esta vía de parto aumentó en la cohorte NENEXP del 32,2 al 58,2% ( $p < 0,001$ )<sup>(109)</sup>; posteriormente, se ha demostrado que la mejoría en el control de la viremia con el TAR materno permite el parto vaginal seguro en la gestante infectada y, en los últimos años, los partos vaginales eutócicos aumentaron significativamente del 17,1% en 2000-2007 al 33,2% en 2008-2014 ( $p < 0,0001$ ). En nuestro estudio no se observó ningún caso de TV en partos vaginales en los que la madre tuviera CV indetectable. Como ya se ha demostrado en otros estudios<sup>(81, 114)</sup>, la vía vaginal sería la vía de parto electiva en todas las mujeres que reciben TAR y presentan un control completo de la replicación viral al final de la gestación, en ausencia de otras indicaciones de cesárea. En cambio, la cesárea electiva sigue siendo un factor protector determinante para disminuir la TV del VIH en aquellas mujeres que reciben TAR de forma sub-óptima o que no reciben TAR en ningún momento de la gestación<sup>(131)</sup>.

### **Prematuridad**

La incidencia de prematuridad en nuestro estudio fue mayor (21,7%) que la publicada en la memoria de "Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Any 2014 (7,1%)<sup>(132)</sup> para la población de mujeres que dan a luz en esta comunidad. En la población general, los partos pre-término se producen en un 6-10% de nacimientos y son el principal contribuyente a la morbi-mortalidad perinatal en todo el mundo<sup>(133,134)</sup>. En varios estudios, incluyendo meta-análisis y series de casos y controles, se ha evidenciado una asociación entre la infección VIH materna y la prematuridad, con tasas que van del 18 al 29%<sup>(135-139)</sup>, cifras similares a las observadas en nuestro estudio (21,7%). Varios autores han reportado una mayor incidencia de prematuridad entre las mujeres que recibieron TAR, en particular cuando éste incluía inhibidores de la proteasa<sup>(140-143)</sup>, hecho que no hemos confirmado en nuestro estudio.

### **Tasa de TV del VIH**

En una publicación previa de la cohorte NENEXP (período 1987-2003), se estudió a 1105 parejas madres-hijo y se demostró que la tasa de TV del VIH se redujo del 20,4 al 3,5% ( $p < 0,001$ )<sup>(109)</sup>. Esta tasa se ha reducido aún más en el período 2000-2014 hasta alcanzar la cifra de 1,4%, sin registrarse ningún caso de TV del VIH en la cohorte NENEXP en Catalunya en los últimos 4 años.

La relación entre la CV indetectable próxima al parto y la disminución de la TV del VIH se demuestra en diferentes estudios de cohortes de países europeos<sup>(114, 144)</sup>.

Se han publicado estudios que han demostrado que la tasa de TV del VIH puede llegar a cifras <1% cuando las mujeres reciben medidas de prevención adecuadas y los hijos no son amamantados por su madre<sup>(144)</sup>. La mayoría de un grupo de niños con diagnóstico reciente de infección por VIH por TV en el período 2006-2012 en el hospital Necker de París (Francia) eran hijos de madres cuya prueba para el VIH fue negativa al inicio del embarazo (12/22, 54,5%), y no se repitió durante el transcurso de la gestación, a pesar de que las mujeres eran atendidas en la consulta prenatal. Estas mujeres fueron posteriormente diagnosticadas de infección por VIH, y se confirmó que los niños se habían infectado durante el embarazo o la lactancia. Las madres retrospectivamente reportaron tener múltiples parejas sexuales durante el embarazo o una única pareja estable infectada con el VIH o con diagnóstico para VIH desconocido. Los 12 niños fueron diagnosticados a una edad mediana de 22,8 meses por presentar síntomas (encefalopatía severa con secuelas neurocognitivas en algunos de ellos)<sup>(125)</sup>. La infección aguda por VIH durante el embarazo, representa un riesgo elevado de infección del feto, ya que esta asocia fase una alta CV den sangre, tracto genital y leche materna<sup>(145-147)</sup>.

El tamaño de la muestra analizada en la cohorte NENEXP es uno de los puntos fuertes del estudio. Los centros participantes en la cohorte NENEXP aglutinaron un 55,3% (25951/46952) del total de partos en hospitales públicos de Catalunya en 2014<sup>(132)</sup>, por lo que pensamos que la cohorte NENEXP es muy representativa de la realidad de la infección por VIH en gestantes de nuestra comunidad.

Sin embargo, el estudio presenta también varias limitaciones. Las gestantes asintomáticas y/o infectadas por transmisión sexual no tendrían la misma probabilidad de ser identificadas antes del parto que aquéllas con enfermedad sintomática y/o infectadas por vía UDVP, y quizás estas últimas estén sobrerrepresentadas en los períodos iniciales.

No se incluyeron algunos hospitales públicos y tampoco los hospitales del sector privado. Del total de gestaciones registradas inicialmente en la cohorte tuvimos que excluir un 5,8% (62/1071) que no cumplían los criterios de inclusión. También cabe destacar que existen datos perdidos de algunas variables, sobre todo del estadio inmunológico materno (43,8%) y de la CV (26,6%) próximos al parto, que potencialmente podrían sesgar el análisis de los factores de riesgo asociados a la TV del VIH. Otra limitación importante es no disponer de datos obstétricos; de hecho, desconocemos qué sucedió con los abortos, muertes fetales o muertes de recién nacidos en las primeras 24 horas de vida de madres con infección VIH en el periodo de estudio. En relación al origen geográfico de las gestantes, se hallan poco representados algunos países cuyo destino de emigración habitual no es Catalunya, y que por el contrario son frecuentes en países

anglosajones. La situación social y económica de las familias inmigrantes, importante para analizar el seguimiento prenatal, tampoco se recogió en el estudio.

Por último, se prevén futuros estudios sobre la cohorte NENEXP que analicen otras asociaciones y problemas, principalmente en lo que se refiere al seguimiento de los hijos expuestos no infectados por el VIH.

## 8. CONCLUSIONES

**En relación a los objetivo principal: Determinar la tasa de transmisión vertical de la infección VIH y su tendencia epidemiológica entre la población autóctona e inmigrante de Catalunya en el período 2000-2014:**

- La tasa de TV del VIH en Catalunya en el periodo 2000-2014 fue del 1,4% (IC95% 0,8-2,3%), sin observarse diferencias entre las gestantes autóctonas e inmigrantes (1,8% vs 1,1%;  $p=0,5$ ), ni tampoco entre los periodos 2000-2007 y 2008-2014 (OR= 0,74 (2008-2014 vs 2000-2007; IC95% 0,17-2,60;  $p=0,8$ )

**En relación al objetivo principal : Identificar los principales factores de riesgo para la transmisión vertical del VIH en la población inmigrante y autóctona en Catalunya.**

- En la Cohorte NENEXP en el periodo 2000-2014, los factores de riesgo asociados con la transmisión vertical del VIH son la presencia de CV del VIH detectable en el momento del parto (OR=115,7 si CV detectable; Intervalo de Credibilidad 95% 3,9-516,6) y la ausencia de administración de ZDV intra-parto (OR=3,3 si no administración de ZDV intraparto; Intervalo de credibilidad 95% 1,3-16,7).

**En relación al objetivos secundario: Identificar otros factores de riesgo para la transmisión vertical del VIH en Catalunya asociados de forma exclusiva a las gestantes inmigrantes en el periodo 2000-2014,**

- No se pudieron identificar factores de riesgo para la transmisión vertical del VIH exclusivos para la población inmigrante en Catalunya, aunque se demostró que las mujeres inmigrantes se diagnostican principalmente durante el embarazo, sin que este aspecto incremente la transmisión vertical del VIH en este grupo de población.

**En relación al Objetivo secundario: Describir el perfil socio-demográfico de las gestantes de origen inmigrante infectadas por el VIH en Catalunya en el período 2000-2014.**

- La gestante inmigrante con infección VIH en Catalunya suele ser una mujer de origen Subsahariano, más joven en el momento del parto que la mujer autóctona, con poca co-morbilidad y que no suele haber desarrollado manifestaciones clínicas de SIDA

## 9. REFERENCIAS

1. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2015, UNAIDS 2015. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2015\\_en\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2015_en_1.pdf). Acceso en: 10/04/2016
2. Del Amo J, Bröring G, Hamers FF, et al. Monitoring HIV/AIDS in Europe's migrant communities and ethnic minorities. *AIDS*. 2004; 18: 1867-73.
3. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología- Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid, Nov 2015. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf\\_sida/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2015.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_VIH_SIDA_2015.pdf) Acceso el 5/08/2016.
4. Informe Epidemiológico CEEISCAT, Sistema de Vigilància Epidemiològica de la infecció pel VIH i la SIDA a Catalunya. CEEISCAT 2015, Agència de Salut Pública de Catalunya, Generalitat de Catalunya. [http://www.ceeiscat.cat/documents/sives2015\\_CAST.pdf](http://www.ceeiscat.cat/documents/sives2015_CAST.pdf). Acceso el 20/05/2016.
5. Instituto Nacional de Estadística. Avance del Padrón municipal a 1 de enero de 2011. <http://www.ine.es/prensa/np648.pdf>
6. Barrasa A, Grupo EPI-VIH. Mecanismos de transmisión y lugar probable de adquisición de la infección por el VIH en inmigrantes. *Gac Sanit* 2005; 19 (supl 1): 3-139.
7. Platt L, Grenfell P, Fletcher A, et al. Systematic review examining differences in HIV, sexually transmitted infections and health-related harms between migrant and non-migrant female sex workers. *Sex Transm Infect*. 2013; 89: 311-319.
8. Lapostolle A, Massari V, Chauvin P. Time since the last HIV test and migration origin in the Paris metropolitan area, France. *AIDS Care* 2011 Sep; 23(9):1117-1127.
9. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(5):506-510.
10. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott GB, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type-1 with a zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331:1173-1180.
11. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Seanson IC, Pitt J, Días C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 29:484-494.
12. European Collaborative Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 458-465.

13. Ray M, Logan R, Sterne JA, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010, 24:123–137.
14. Goering RV, Dockrell HM, Zuckerman M, Roitt IM, and Chiodini PL (2012) *Mims' Medical Microbiology* - 5th edition, chapter 21, pages 245-267. ISBN: 978-0723436010.
15. Wei, X, Ghosh, SK, Taylor, ME, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995; 373:117.
16. Ho, DD, Neumann, AU, Perelson, AS, et al. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373:123.
17. Henrard, DR, Phillips, JF, Muenz, LR, et al. Natural history of HIV-1 cell-free viremia. *JAMA* 1995; 274 (7): 554-558.
18. Ho, DD, Neumann, AU, Perelson, AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* 1995; 373 (6510):123-126.
19. Giorgi, JV, Lyles, RH, Matud, JL, et al. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:346-355.
20. Martin MP and Carrington M. Immunogenetics of HIV disease. *Immunological Reviews* 2013; 254 (1): 245–264.
21. Hughes R, Towers G, Noursadeghi M. Innate immune interferon responses to human immunodeficiency virus-1 infection. *Rev Med Virol* 2012 Jul; 22(4): 257-266.
22. Poropatich K, Sullivan DJ. Human immunodeficiency virus type 1 long-term non progressors: the viral, genetic and immunological basis for disease non progression. *J Gen Virol* 2011; 92: 247–268.
23. Gaardbo JC, Hartling HJ, Gerstoft J, Nielsen SD. Thirty years with HIV infection – nonprogression is still puzzling: lessons to be learned from controllers and long-term non progressors. *AIDS Res Treatment* 2012; 2012: 161584.
24. Coutlée, F, Olivier, C, Cassol, S, et al. Absence of prolonged immunosilent infection with human immunodeficiency virus in individuals with high-risk behaviors. *Am J Med* 1994; 96 (1): 42-48.
25. Madec, Y, Boufassa, F, Porter, K, Meyer L, on behalf of the CASCADE Collaboration. Spontaneous control of viral load and CD4 cell count progression among HIV-1 seroconverters. *AIDS* 2005; 19: 2001-2007.
26. Pedersen, C, Lindhardt, BO, Jensen, BL, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ* 1989; 299: 009009009154-157.

27. Niu, MT, Stein, DS, Schnittman, SM. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: review of pathogenesis and early treatment intervention in humans and animal retrovirus infections. *J Infect Dis* 1993; 168 (6): 1490-1501.
28. Mellors, JW, Kingsley, LA, Rinaldo CR, Jr, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122 (8): 573-579.
29. Lavreys, L, Baeten, JM, Chohan, V, et al. Higher set point plasma viral load and more-severe acute HIV type 1 (HIV-1) illness predict mortality among high-risk HIV-1-infected African women. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (9): 1333-1339.
30. Pantaleo, G, Demarest, JF, Schacker, T, et al. The qualitative nature of the primary immune response to HIV infection is a prognosticator of disease progression independent of the initial level of plasma viremia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94 (1): 254-258.
31. Musey, L, Hughes, J, Schacker, T, et al. Cytotoxic-T-cell responses, viral load, and disease progression in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 337 (18): 1267-1274.
32. Pantaleo, G, Graziosi, C, Demarest, JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362 (6418):355-358.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection. *MMWR Recomm Rep* 2014 Apr 11; 63(RR-03): 1-10.
34. Luzuriaga, K and Mofenson, LM. Challenges in the Elimination of Pediatric HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2016; 374:761-70.
35. European Collaborative Study 2005, Townsed CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28:1049-1057.
36. Chouquet C, Burgard M, Richardson S, Rouzioux C, Costagliola D. Timing of mother-to-child HIV-1 transmission and diagnosis of infection based on polymerase chain reaction in the neonatal period by a non-parametric method. *AIDS*. 1997; 11(9): 1183-1184.
37. Wabwire-Mangen F, Gray R H, Mmiro F A et al., Placental membrane inflammation and risks of maternal-to-child transmission of HIV-1 in Uganda, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1999; 22(4): 379-385.
38. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-987.
39. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11(2): e1001608.

40. Mlotti PG, Taha TET, Kumwenda NI, et al. HIV Transmission through breastfeeding. A study in Malawi. *JAMA* 1999; 282(8): 744-749.
41. Sexual and reproductive health of women living with HIV/AIDS. Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization and United Nations Population Fund, 2006, WHO 2006.
42. HIV transmission through breastfeeding: a review of available evidence: 2007 update. WHO 2008.
43. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. *Lancet* 2007; 369(9567): 1107-1116.
44. White AB, Mirjahangir JF, Horvath H, Anglemyer A, Read JS. Antiretroviral interventions for preventing breast milk transmission of HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD011323.
45. Becquet R, Ekouevi DK, Arrive E, et al. Universal antiretroviral therapy for pregnant and breastfeeding HIV-1-infected women: towards the elimination of mother-to-child transmission of HIV-1 in resource-limited settings. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 15; 49(12): 1936-1945.
46. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sin TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD003510.
47. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001; 183: 206-212.
48. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1715-1725.
49. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11; 365(6): 493-505.
50. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807.
51. Schwartz SR, Kumwenda N, Kumwenda J, Chen S, Mofenson LM, Taylor AW, Fowler MG, Taha TE. Maternal Highly Active Antiretroviral Therapy and Child HIV-Free Survival in Malawi, 2004-2009. *Matern Child Health J*. 2016 Mar;20(3):542-549.
52. World Health Organization. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. Available online at: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html>. Acceso: 28/07/2016.

53. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocEmbarazoMarzo2013.pdf> Acceso: Julio 2016.
54. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. 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. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf> Acceso: Julio 2016.
55. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, World Health Organization Sep 2015, [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1) Acceso: Julio 2016.
56. Mofenson LM. Editorial commentary: New challenges in the elimination of pediatric HIV infection: the expanding population of HIV-exposed but uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2015 May 1;60(9):1357-1360.
57. Mofenson LM. Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcome: The Elephant in the Room? *J Infect Dis*. 2016 Apr 1; 213(7): 1051-1054.
58. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999 Sep 25; 354(9184):1084-1089.
59. Benhammou V, Warszawski J, Bellec S, Doz F, André N, Lacour B, Levine M, Bavoux F, Tubiana R, Mandelbrot L, Clavel J, Blanche S; ANRS-Enquête Périnatale Française. Incidence of cancer in children perinatally exposed to nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS*. 2008 Oct 18; 22(16): 2165-2177.
60. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA; CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20; 359(21):2233-2244.
61. Persaud D, Patel K, Karalius B, Rainwater-Lovett K, Ziemniak C, Ellis A, Chen YH, Richman D, Siberry GK, Van Dyke RB, Burchett S, Seage GR 3rd, Luzuriaga K; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents. *JAMA Pediatr*. 2014 Dec; 168(12):1138-1146.
62. Rainwater-Lovett K, Luzuriaga K, Persaud D. Very early combination antiretroviral therapy in infants: prospects for cure. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015 Jan; 10(1):4-11.
63. Martínez-Bonet M, Puertas MC, Fortuny C, Ouchi D, Mellado MJ, Rojo P, Noguera-Julian A, Muñoz-Fernández MA, Martínez-Picado J. Establishment and Replenishment of the Viral Reservoir in

Perinatally HIV-1-infected Children Initiating Very Early Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 1;61 (7):1169-1178.

64. <http://www.who.int/gho/hiv/en/> (Acceso el 28/07/2016)
65. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. "UNAIDS / JC2502/1/E"- Revised and reissued, November 2013. ISBN 978-92-9253-032-7.
66. Global AIDS Response Progress Reporting (GARPR) 2016; UNAIDS 2016 estimates.
67. Mugo NR, Heffron R, Donnell D, et al. Increased risk of HIV-1 transmission in pregnancy: a prospective study among African HIV-1-serodiscordant couples. *AIDS* 2011; 25:1887–1895.
68. Gray RH, Li X, Kigozi G, et al. Increased risk of incident HIV during pregnancy in Rakai, Uganda: a prospective study. *Lancet* 2005; 366:1182–1188.
69. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001608.
70. Ngure K, Heffron R, Mugo NR, et al. Contraceptive method and pregnancy incidence among women in HIV-1-serodiscordant partnerships. *AIDS* 2012; 26: 513–518.
71. Guthrie BL, Choi RY, Bosire R, et al. Predicting pregnancy in HIV-1-discordant couples. *AIDS Behav* 2010; 14: 1066–1071.
72. Jasseron C, Mandelbrot L, Dollfus C, Trocmé N, Tubiana R, Teglas JP, Faye A, Rouzioux C, Blanche S, Warszawski J. Non-disclosure of a pregnant woman's HIV status to her partner is associated with non-optimal prevention of mother-to-child transmission. *AIDS Behav*. 2013 Feb; 17(2):488-497.
73. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011; 25:2005–2008.
74. Schwartz SR, Bassett J, Sanne I, Phofa R, Yende N, Van Rie A. Implementation of a safer conception service for HIV-affected couples in South Africa. *AIDS* 2014; 28 Suppl 3:S277–285.
75. Dunkle KL, Stephenson R, Karita E, et al. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *Lancet* 2008; 371: 2183–2191.
76. Piot P, Bartos M, Larson H, Zewdie D, Mane P. Coming to terms with complexity: a call to action for HIV prevention. *Lancet* 2008; 372: 845–859.
77. Heffron R, Cohen CR, Ngure K, et al. A Scoring Tool to Identify East African HIV-1 Serodiscordant Partnerships with a High Likelihood of Pregnancy. *PLoS ONE* 2015; 10(12): e0145515.

78. The global health sector strategy on HIV/AIDS 2011-2015: an interim review of progress: abridged report, May 2014. WHO, 2014.
79. Newell ML; UNAIDS Child Survival Group. Children who acquire HIV infection perinatally are at higher risk of early death than those acquiring infection through breastmilk: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(2): e28510.
80. WHO validates elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in Cuba. Geneva: World Health Organization, 2015.
81. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28: 1049-1057.
82. Castilla J, de la Fuente L. Trends in the number of human immunodeficiency virus infected persons and AIDS cases in Spain: 1980-1998. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 85-89.
83. Alejos B, Hernando V, López-Aldeguer et al. Overall and cause-specific mortality in HIV-positive subjects compared to the general population. *J Int AIDS Soc.* 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19711. doi: 10.7448/IAS.17.4.19711. eCollection 2014.
84. Sobrino-Vegas P, Moreno S, Rubio P. Impact of late presentation of HIV infection on short, mid and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort:2004-2013. *J Infect* 2016 May; 72 (5):587-96.
85. Instituto Nacional de Estadística. Avance del Padrón municipal a 1 de enero de 2014. <http://www.ine.es/prensa/np838.pdf>
86. Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, Sherman J, Bakaki P, Ducar C, Deseyve M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet.* 1999 Sep 4; 354(9181): 795-802.
87. Lallemand M, Chang S, Cohen R, and Pecoul B. Pediatric HIV — A Neglected Disease? *N Engl J Med* 2011 365; 7: 581-583.
88. Delvaux T, Konan J-PD, Aké-Tano O, et al. Quality of antenatal and delivery care before and after the implementation of a prevention of mother-to-child HIV transmission programme in Côte d'Ivoire. *TM & IH.* 2008; 13(8):970-9.
89. European Centre for Disease Prevention and Control. Thematic report: Migrants. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia: 2012 Progress Report. Stockholm: ECDC; 2013.
90. Del Amo J, Bröring G, Hamers FF, Infuso A, Fenton K. Monitoring HIV/AIDS in Europe's migrant communities and ethnic minorities. *AIDS* 2004 Sep 24; 18(14): 1867-73.
91. Yebra G, Rivas P, Herrero MD, et al. Clinical differences and viral diversity between newly HIV type 1-diagnosed African and non-African patients in Spain (2005-2007). *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009 Jan; 25(1):37-44.

92. de Felipe B, Pérez-Romero P, Abad-Fernández M, et al. Prevalence and resistance mutations of non-B HIV-1 subtypes among immigrants in Southern Spain along the decade 2000-2010. *Virology*. 2011 Aug 26; 8: 416.
93. González-Alba JM, Holguín A, García R, García-Bujalance S, Alonso R, Suárez A, Delgado R, Cardeñoso L, González R, García-Bermejo I, Portero F, de Mendoza C, González-Candelas F, Galán JC. Molecular surveillance of HIV-1 in Madrid, Spain: a phylogeographic analysis. *J Virol*. 2011 Oct; 85(20): 10755-63.
96. Holguín A, de Mulder M, Yebra G, López M, Soriano V. Increase of non-B subtypes and recombinants among newly diagnosed HIV-1 native Spaniards and immigrants in Spain. *Curr HIV Res*. 2008 Jun; 6(4): 327-34.
97. Yebra G, de Mulder M, Pérez-Elías MJ, et al. Increase of transmitted drug resistance among HIV-infected sub-Saharan Africans residing in Spain in contrast to the native population. *PLoS One* 2011; 6(10): e26757.
98. El Aouad R, Diez M, Cherkaoui I. Impact of immigration on HIV and tuberculosis epidemiology in the Euro-Mediterranean area. *Euro Surveill* 2009 Apr 16; 14(15).
99. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25; 362(8): 707-16.
100. Priority research questions for tuberculosis/human immunodeficiency virus (TB/HIV) in HIV-prevalent and resource-limited settings. WHO/HTM/TB/2010.8. WHO/HTM/HIV/2010.10. ISBN 978 92 4 150030 2.
101. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011 Oct 20; 365(16): 1482-91.
102. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011 Oct 20; 365(16): 1471-81.
103. Velasco M, Castilla V, Cervero M, et al. The changing pattern of tuberculosis and HIV co-infection in immigrants and Spaniards in the last 20 years. *HIV Med* 2008 Apr; 9(4): 227-33.
104. de Jose MI, Jiménez de Ory S, Espiau M, et al. A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infectious Diseases* 2013 13:2.
105. Carnicer-Pont D, Almeda J, Marin JL, et al. Unlinked anonymous testing to estimate HIV prevalence among pregnant women in Catalonia, Spain, 1994 to 2009. *Euro Surveill*. 2011; 16(32): pii=19940.
106. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Madrid Nov 2014. [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida\\_Junio2014.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio2014.pdf) Acceso el 5/08/2016.

107. Estadística de naixements, 2014. Institut d'Estadística de Catalunya, Generalitat de Catalunya 2015. [http://premsa.gencat.cat/pres\\_fsvp/docs/2015/10/19/10/35/44c50f07-511a-4b50-97f5-f5008d6279c0.pdf](http://premsa.gencat.cat/pres_fsvp/docs/2015/10/19/10/35/44c50f07-511a-4b50-97f5-f5008d6279c0.pdf)
108. Orio M, Peña JM, Rives MT, et al. Changes in vertical HIV transmission: comparison between 1994 and 2004. *Med Clin (Barc)* 2007; 128(9): 321-4.
109. Rojano I Luque X, Almeda Ortega J, Sánchez Ruiz E, et al. Trends of HIV mother-to-child transmission in Catalonia, Spain, between 1987 and 2003. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(13): 487-93.
110. Condes E, Barros C, Merino F, Ruiz-Galiana J. HIV infection in the adult: epidemiological changes over 25 years (1983-2008) in an area of the Community of Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(3): 156-61.
111. Caro-Murillo AM, Gil Luciano A, Navarro Rubio G, et al. HIV infection in different age groups: Potential implications for prevention. *CoRIS Cohort, Spain, 2004-2008*. *Med Clin (Barc)* 2010; 134(12): 521-527..
112. [www.ine.es/prensa/np917.pdf](http://www.ine.es/prensa/np917.pdf). INE 2015. Acceso el 10/04/2016.
113. Huntington SE, Thorne C, Bansi LK, et al. Predictors of pregnancy and changes in pregnancy incidence among HIV-positive women accessing HIV clinical care. *AIDS* 2013, 27:95–103.
114. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham C, Tookey P. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990–2006. *BJOG* 2008; 115: 1078–1086.
115. Prieto LM, González-Tomé MI, Muñoz E, 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: 1053–1058.
116. Solís Villamarzo I, Muñoz Gállego E, Ramos Amador JT, et al. Características maternas en una cohorte de gestantes con infección por el VIH-1. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(4): 121-125.
117. Holgado-Juan M, Holgado-Juan MC, García-Ron MT, et al. Características de una cohorte materna con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(3):147–151.
118. Hernando V, Alejos B, Álvarez D, et al. Reproductive desire in women with HIV infection in Spain, associated factors and motivations: a mixed-method study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014, 14:194. <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/194>. Acceso el 10/04/2016
119. Momplaisir FM, Brady KA, Fekete T, et al. Time of HIV Diagnosis and Engagement in Prenatal Care Impact Virologic Outcomes of Pregnant Women with HIV. *PLoS ONE* 2015; 10(7): e0132262.
120. Ghazaryan L, Smith L, Parker M, et al. Hepatitis C Seroprevalence Among HIV-Infected Childbearing Women in New York State in 2006. *Matern Child Health J*. 2016 Mar; 20(3): 550-5..
121. Landes M, Newell ML, Barlow P, et al. Hepatitis B or hepatitis C coinfection in HIV-infected pregnant women in Europe. *HIV Med* 2008; 9(7): 526-534.
122. Programa per a la Prevenció i el Control de la sida. Embaràs i Sida. Què cal tenir en compte? [tríptic]. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya, 1994.

123. Thompson DR, Momplaisir FM, Adams JW, et al. Mode of Delivery among HIV-Infected Pregnant Women in Philadelphia, 2005-2013. *PLoS ONE* 2015; 10 (12): e0144592.
124. Aebi-Popp K, Lapaire O, Glass TR, et al. Pregnancy and delivery outcomes of HIV infected women in Switzerland 2003-2008. *J Perinat Med.* 2010 Jul; 38(4): 353-358. doi: 10.1515/JPM.2010.052
125. Frange P, Chaix ML, Veber F, and Blanche S. Missed Opportunities for HIV Testing in Pregnant Women and Children Living in France. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33:e60–e62.
126. Floridia M, Tamburrini E, Buccheri A, et al. Pregnancy outcomes and antiretroviral treatment in a national cohort of pregnant women with HIV: overall rates and differences according to nationality. *BJOG* 2007; 114: 896–900.
127. Chiappini E, Galli L, Lisi C, et al. Risk of Perinatal HIV Infection in Infants Born in Italy to Immigrant Mothers. *Clin Inf Dis* 2011; 53(3): 310–313.
128. Ray M, Logan R, Sterne JA, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS* 2010; 24:123–137.
129. Galli L, Puliti D, Chiappini E, et al. Is the Interruption of Antiretroviral Treatment During Pregnancy an Additional Major Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of HIV Type 1? *Clin Inf Dis* 2009; 48:1310–1317.
130. Maguire A, Sánchez E, Fortuny C, et al. Potential risk factors for vertical HIV-1 transmission in Catalonia, Spain: the protective role of Cesarean section. *AIDS.* 1997; 11:1851–1857; European Collaborative Study. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. *HIV Medicine.* 2010; 11: 368–378.
131. Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, et al. A national review of vertical HIV transmission. *AIDS.* 2012; 26(6):757-763.
132. Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya, Generalitat de Catalunya, 2014. [http://salutpublica.gencat.cat/ca/vigilancia\\_salut\\_publica/monitoratge\\_perinatal/](http://salutpublica.gencat.cat/ca/vigilancia_salut_publica/monitoratge_perinatal/) Acceso el 10/04/2016.
133. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet.* 2002; 360:1489–1497.
134. Chandiramani M, Shennan A. Preterm labour: update on prediction and prevention strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006; 18:618–624.
135. 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; 21:607–615.
136. Boer K, Nellen JF, Patel D, et al. The AmRo study: pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG.* 2007; 114:148–155.

137. Marti C, Pena JM, Bates I, et al. Obstetric and perinatal complications in HIV-infected women. Analysis of a cohort of 167 pregnancies between 1997 and 2003. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86:409– 415.
138. Azria E, Moutafoff C, Schmitz T, et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir Ther.* 2009; 14:423–432.
139. Haeri S, Shauer M, Dale M, et al. Obstetric and newborn infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected women who receive highly active antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201:315 e1–315 e5.
140. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O’Sullivan MJ. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis.* 2006; 193:1195–1201.
141. Ravizza M, Martinelli P, Bucceri A, et al. Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women. *J Infect Dis.* 2007; 195: 913–914.
142. Martin F, Taylor GP. Increased rates of preterm delivery are associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy during pregnancy: a single-center cohort study. *J Infect Dis.* 2007; 196:558–561.
143. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Med.* 2008; 9:6–13.
144. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, et al. [Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort.](#) *AIDS.* 2008 Jan 11;22(2):289-99.
145. Soorapanth S, Sansom S, Bulterys M, et al. Cost-effectiveness of HIV rescreening during late pregnancy to prevent mother-to-child HIV transmission in South Africa and other resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006; 42:213–221
146. Moodley D, Esterhuizen TM, Pather T, et al. High HIV incidence during pregnancy: compelling reason for repeat HIV testing. *AIDS.* 2009;23:1255–1259.
147. Johnson LF, Stinson K, Newell ML, et al. The contribution of maternal HIV seroconversion during late pregnancy and breastfeeding to mother-to-child transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:417–425.

# NENEXP 001

## Pocediment per a la introducció de dades a la base de dades en format Access v2002-03

### Versió 01

Autor                      Nom                      Santiago Pérez Hoyos

Signatura .....

Data .....

Autor                      Nom                      Antoni Soriano Arandes

Signatura .....

Data .....

Autor                      Nom                      Milena Balasch Carulla

Signatura .....

Data .....

Aprovat per:              Nom    Nom

Signatura                      .....                      Signatura.....

Data                      .....                      Data                      .....

<b>SOP code</b>	SOP_NENEXP_ENTRADATOS_V01
<b>Area</b>	Maneig de dades
<b>Version</b>	v01
<b>Language</b>	ES
<b>Title</b>	<b>Introducció de dades a Access</b>
<b>Written by</b> <b>Date &amp; signature</b>	Santiago Pérez Hoyos/Antoni Soriano Arandes/Milena Balasch Carulla 17/05/2012
<b>Revised by</b> <b>Date &amp; signature</b>	
<b>Approved by</b> <b>Date &amp; signature</b>	
<b>Original version language</b>	CAT
<b>Translated by</b> <b>Date &amp; signature</b>	NA

## **11. Objectius**

Descriure els procediments d'entrada de les dades recollides a l'estudi de cohort NENEXP per a seguiment de parelles mare VIH positives i fill/a exposats-no infectats pel VIH en el format Access.

Descriure la introducció de les dades de la mare infectada pel VIH: invariables, gestacionals i relacionades amb el part.

Descriure la introducció de les dades del nen/nena exposat al VIH i a la medicació antiretroviral, no infectat pel VIH: invariables i de seguiment.

## **12. Definicions**

**Base de dades:** els registres de cada individu són recollits i emmagatzemats en un fitxer que conté dades (números i característiques) i una estructura que defineix a què es refereixen

cadascuna d'elles. Una base de dades serà part d'un sistema de maneig de dades que permet realitzar un conjunt d'operacions utilitzant instruccions molt simples.

**Número Identificació de la mare:** Codi format per M (de mare) + N<sup>o</sup> Centre + N<sup>a</sup> registre de tres xifres seguint l'ordre corresponent a cada centre per a aquella mare + Data naixement mare, en el format "ddmmaa", que permet identificar univocament a la mare i que es genera en el full Excel que cada centre te amb les dades d'identificació.

**Exemple.** 38<sup>a</sup> gestant (038) infectada pel VIH que es atesa i seguida a l'hospital Sant Joan de Déu (que té com a codi 01) amb data naixement de 08/05/1983: M01038080583

**Número de Gestació:** N<sup>o</sup> de la gestació que permetrà identificar cada gestació per ordre temporal i després cada part i nen. Normalment el número de la gestació es el número del nen però no necessàriament, perquè una gestació pot generar més d'un nen.

**Número de Visita:** N<sup>o</sup> de ordre de la visita de seguiment del nen que permet identificar el cas en el seguiment.

**Taula:** Matriu de dades que es distribueix en **files** on s'introdueixen les observacions i en **columnes** que contenen les variables que es volen observar. El sistema de gestió de Access conté taules de dades i de codis per cadascuna de les variables.

**Formulari:** Caràtula que serveix per fer més amigable la introducció de dades.

### **13. Aplicable a**

Tots aquells professionals que han d'introduir dades de NENEXP.

### **14. Procediment**

#### **Pasos a seguir:**

**4a.** Una vegada s'obre la base de dades en Access s'activa el formulari inicial. En ell cal posar el número d'identificació de la mare tan si volem introduir dades invariables de la mare, de la gestació, del part o del nen. Es la manera d'accedir al sistema. Una vegada introduït el número d'identificació matern cal prémer el botó amb els binocles de trobar.

## NENEXP Entrada al sistema de gestió de dades

Introdueix el número d'identificació de la mare  
i premeu el botó trobar

M01001090502

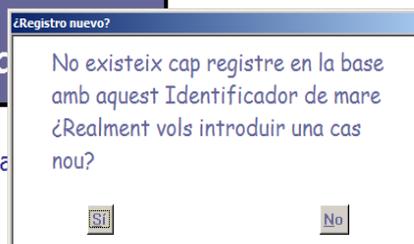


**4b.** Si el número identificatiu matern no hi és al sistema, surt una finestra que ens indica que no existeix. Motius perque surti la finestra: quan volem introduir un cas nou o quan ens hem equivocat en el codi identificatiu de la mare.

## NENEXP Entrada al sistema de gestió de dades

Introdueix el número d'identificació de la mare  
i premeu el botó trobar

M01001090502



**4c.** Si premem el botó "Si" (es a dir que volem introduir un nou cas) apareix el formulari d'entrada de les dades invariables de la mare amb el codi d'identificació de la mare ja omplert i que no podem modificar.

El que hem de fer a continuació es començar a introduir les dades invariables de la mare i després les dades prement el botó adient (situat al costat esquerre del botó que indica “tornar a menú”) o bé tornant al menú d’inici (també es graben les dades).

**NENEXP invariable mare**

Nº IDENTIFICACIÓ MARE: **M01001090502**

DATA NAIXEMENT MARE: 9 / 5 / 1965

DATA DIAGNÒSTIC MARE: 9 / 8 / 2011

PAIS NAIXEMENT MARE: Andorra

AREA GEOGRÀFICA MARE: Amèrica

ETNIA: Negra africana

MEC. TRANSMISSIÓ MARE: UDVP

CDC CD4: no immunosupressió

CDC CLINICO: A

VHC MARE: Positiu

VHB MARE: Negatiu

ALTRES COINFECCIONS MARE: Citomegalovirus

SIDA:

COMENTARIS:

Tornar a Menú

### DADES INVARIABLES DE LA MARE:

**DATA NAIXEMENT MARE:** d’esquerra a dreta introduïrem el dia, el mes i l’any en el format dd/mm/aaaa \_\_/\_\_/\_\_. En cas de desconeixement d’algun dels valors de la data es deixarà en blanc la pestanya corresponent al formulari.

**PAIS NAIXEMENT MARE:** s’introduirà quan es conegui el país de naixement de la mare segons el llistat desplegable de països que sortirà en una finestra a la dreta del nom de la variable. La taula origen del llistat de països es diu “País”, en ella trobarem tots els països del món. Si desconeixem el país d’origen l’espai quedarà en blanc.

**AREA GEOGRAFICA MARE:** s’introduirà quan es conegui l’àrea geogràfica d’on procedeix la mare. Origen de les dades: taula de llistat desplegable d’àrees geogràfiques que marca la plataforma HICDEP ([http://www.hicdep.org/wiki/Hicdep\\_1.50/TableBas/FieldOrigin#CodingTable](http://www.hicdep.org/wiki/Hicdep_1.50/TableBas/FieldOrigin#CodingTable)).

Si desconeixem l’àrea geogràfica d’on procedeix la mare s’introduirà el codi “99”.

Àrea geogràfica	
Id	Zona geogràfica
10	Àfrica
11	Nord d'Àfrica
12	Àfrica Subsahariana
13	Sudest asiàtic
20	Àsia
30	Oceania (no Australia)
40	Australia i Nova Zelanda
50	Amèrica
51	Nordamèrica
52	Amèrica Central i Sudamèrica
60	Orient Mitjà
70	Europa
71	Europa de l'Est i Rússia
72	Europa Occidental
99	Desconegut

**ÈTNIA:** comunitat humana definida per criteris culturals o lingüístics. S'introduirà quan es conegui l'ètnia originària de la mare. Origen de les dades: taula de llistat desplegable d'ètnies que marca la plataforma HICDEP ([http://www.hicdep.org/wiki/Hicdep\\_1.50/TableBas/FieldEthnic#CodingTable](http://www.hicdep.org/wiki/Hicdep_1.50/TableBas/FieldEthnic#CodingTable)). Si desconeixem l'ètnia originària de la mare s'introduirà el codi "99".

Ètnia	
Id	Ètnia
10	Blanca
20	Negra
21	Negra africana
22	Negra caribe
30	Hispànica
40	Asiàtica
50	Americana
60	Indígena
98	Prohibida
99	Desconeguda
1020	1+2
1040	1+4
2030	2+3
3040	3+4

**MEC. TRANSMISSIÓ MARE:** s'introduirà quan es conegui el mecanisme de transmissió pel qual la mare ha estat infectada pel VIH. Origen de les dades: taula de llistat desplegable "Mecanisme transmissió mare" que marca la plataforma HICDEP ([http://www.hicdep.org/wiki/Hicdep\\_1.50/TableBas/FieldMode#CodingTable](http://www.hicdep.org/wiki/Hicdep_1.50/TableBas/FieldMode#CodingTable)). Si desconeixem el mecanisme de transmissió de la mare s'introduirà el codi "99".

Mecanisme transmissió mare	
Id	Mecanisme transmissió
1	Homo/Bisexual
2	UDVP
3	1+2
4	Hemofilia
5	Transfussió (no hemofilia)
6	Heterosexual
7	6+2
8	Perinatal
90	Altres
99	Desconegut

**CDC CD4:** classificació establerta pel CDC que determina el grau d'immunosupressió segons el recompte de limfòcits T-CD4 en unitats de cèl.lules/mm<sup>3</sup>. Origen de les dades: taula de llistat desplegable "CDC\_CD4". Si desconeixem el valor relatiu als CD4 introduïrem el valor "9" com a desconegut.

CDC_CD4	
Id	Categoria CD4
1	no immunosupressió
2	immunosupressió moderada
3	immunosupressió greu
9	Desconegut

**CDC CLÍNIC:** classificació establerta pel CDC que determina el grau d'immunosupressió segons les manifestacions clíniques. Origen de les dades: taula de llistat desplegable "CDC\_CLIN". Si desconeixem el valor relatiu al grau d'immunosupressió clínica introduïrem el valor "9" com a desconegut.

CDC_CLIN	
Id	Categoria clinica
1	A
2	B
3	C
9	Desconegut

**VHC MARE:** Infecció pel VHC a la mare. Origen de les dades: taula de llistat desplegable "Positivitat". Valors:

0. No infecció (ELISA negatiu o ELISA positiu i ARN repetidament negatiu o infecció VHC tractada i curada.

1. Infecció: ELISA negatiu/ARN positiu, o ELISA positiu i ARN positiu,

Si desconeixem el grau d'infecció materna en relació al VHC introduïrem el valor "9" com a desconegut.

Positivitat	
Id	Resultat
0	Negatiu
1	Positiu
9	Desconegut

**VHB MARE:** Infecció pel VHB a la mare. Origen de les dades: taula de llistat desplegable "Positivitat". És positiu (valor=1) quan la mare presenta detecció d'antígen de superfície pel VHB (HbsAg +) o detecció d'altres marcadors de replicació viral del VHB (DNA-VHB + o HbeAg +). És negatiu (valor=0) quan la mare no presenta detecció d'antígen de superfície pel VHB (HBsAg negatiu). Si desconeixem el grau d'infecció materna en relació al VHB introduïrem el valor "9" com a desconegut.

Positivitat	
Id	Resultat
0	Negatiu
1	Positiu
9	Desconegut

**ALTRES COINFECCIONS MARE:** coinfeccions maternes en relació al VIH que poden ser d'interés per ser estudiades. Origen de les dades: taula de llistat desplegable "Diagnòstics associats". Si no existeix cap coinfecció coneguda associada es deixarà un espai en blanc a la pestanya corresponent. Màxim de 3 coinfeccions per poder ser introduïdes.

Diagnòstics associats	
Patologia	codi
Amebiasis asimptomàtica	A06.9
Campylobacter sp	A04.5
Chikungunya	A92.0
Cisticercosi	B69
Citomegalovirus	B25
Criptosporidium	A07.2
Dengue hemorràgic	A91
Dengue no complicat	A90
Equinococcosi	B67.8
Esquistosomiasi per S haemato.	B65.0
Esquistosomiasi per S intercalatum	B65.8
Esquistosomiasi per S mansoni	B65.1
Esquistosomiasi per serologies	B65.9
Febre groga	A95
Febre Q	A78

Diagnòstics associats	
Patologia	codi
Febre tifoidea/paratífica	A01
Herpes viral anogenital	A60
Herpes zoster	B02
Histoplasmosi	B39
Isospora belli	A07.3
ITBL	R76.1
Leishmania inespecífica	B55.9
Leishmania mucocutànea	B55.2
Lepra	A30
Leptospirosi	A27
LMV	B83.0
M Chagas	B57
M Chagas agut	B57.1
M Chagas crònic cardíac	B57.2
M Chagas crònic digest	B57.3
M Chagas crònic indeterminat	B57
Mononucleosi	B27
Plasmodium falciparum	B50
Plasmodium knowlesi	B53.1
Plasmodium malariae	B52
Plasmodium ovale	B53.0
Plasmodium sp	B53.8
Plasmodium vivax	B51
Pneumonia bacteriana	J15
Rickettsiosi	A77
Salmonella enteritidis	A02.0

Diagnòstics associats	
Patologia	codi
Shigellosis	A03
Sifilis primària, latent, precoç o tardana	A53.0
Sifilis secundària	A51.3
Strongiloidiasi intestinal	B78.0
Strongiloidiasi -per serologia-	B78.9
Taenia solium	B68.0
Taenia sp	B68.9
TBC limfàtica perifèrica	A18.2
TBC pleural	A16.5
TBC respiratòria (BK-)	A16
TBC respiratòria (BK+)	A15
Toxoplasmosis	B58
Tripanosomiasis africana	B56
Varicela	B01
VHA	B15
VHE	B17.2
West Nile virus	A92.3

**SIDA:** classificació de SIDA segons el CDC per a la mare. El valor "1" significa que la mare està dins la categoria "C" clínica o "3" analítica. El valor "9" s'introdueix quan desconeixem si la mare té SIDA. Origen de les dades: taula de llistat desplegable "Si/no".

Si/no	
Id_nombre	Id_número
no	0
si	1
desconegut	9

**4d.** Al tornar al menú d'inici i tornant a prémer en el botó "trobar" sortirà la pantalla que ens permet introduir/modificar la resta de la informació. Per ajudar-nos a veure on estem surt una taula a la part inferior de la pantalla on diu quantes dades de gestació hem creat, quants parts , quantes visites amb les dades de la visita i dades de naixement del nen.

En aquesta pantalla cal posar el número de la gestació si volem introduir dades de la gestació, del part o invariables del nen i a més el número de la visita si volem introduir dades de seguiment. Si no posem res agafarà la primera gestació i la primera visita.

Només cal prémer el botó corresponen a cada formulari per tal de introduir o modificar les dades de les taules de gestació, part, invariables del nen i seguiment.

Una vegada introduïdes les dades es poden desar directament o al tornar al menú d'inici. En cada formulari hi ha una opció de finalització amb un botó amb un dibuix d'una porta.

**NENEXP**  
**Entrada/modificació dades**

Nº IDENTIFICACIÓ MARE

Introdueix el número de gestació

Nº GESTACIÓ

Nº VISITA

DADES INVARIANTS MARE

DADES GESTACIÓ

DADES PART

DADES INVARIANTS NEN

DADES SEGUIMENT NEN

Identificació Mare	Nº Gestació	Nº Part	Identificació Nen	Dia Naixement	Mes	Any	Nº Visita	Dia Visita	Mes	Any
▶ M01001090502	1	1		9	5	2012	1	9	7	2012
M01001090502	1	1		9	5	2012	2	10	9	2012
M01001090502	2	2								
M01001090502	3	3								

Registro: 1 de 4

ACTUALITZAR

TORNAR A L'INICI

▶

### DADES GESTACIÓ:

Ens apareixerà un formulari com el següent:

**NENEXP gestació**

Nº IDENTIFICACIÓ MARE:  NUMERO GESTACIO:

PRODUCTE GESTACIÓ:

TPAL:

DATA ULTIMA REGLA:  /  /

CV MARE:

DATA CV MARE:  /  /

CD4 MARE:

DATA CD4 MARE:  /  /

ALCOHOL:

TABAC:

COCAÏNA:

METADONA:

HEROÏNA:

MULTIDROGUES:

ALTRES DROGUES:

TAR GESTACIO:  TAR TIPUS:

TAR PRIMER TRIMESTRE:  TAR DURADA (MESOS):

DATA INICI:  /  /  DATA FIN:  /  /

TAR:  /  /  /  /  /

ARV:  DATA INICI:  /  /  DATA FIN:  /  /

/  /   /  /

/  /   /  /

/  /   /  /

/  /   /  /

COMENTARIS:

[Tornar a Menú](#)

En el formulari de dades de gestació tenim a la part superior dreta el número identificatiu de la mare, a la part superior esquerra apareixerà el número de gestació.

Les dades a introduir són:

**PRODUCTE GESTACIÓ:** és la variable numèrica que ens proporciona el número de fills viu i/o morts nascuts en aquella gestació.

**TPAL:** acrònim utilitzat per definir la història reproductiva materna. Format és \_/\_/\_/ i d'esquerra a dreta s'introdueixen número de fills nascuts a terme, número de prematurs, número d'avortaments i número de fills vius actuals d'aquella mare.

**DATA ÚLTIMA REGLA:** data de l'última menstruació. Si és desconeguda per a algun dels valors es deixarà en blanc i només s'ompliran els valors que es coneixin. Format de data: dd/mm/aaaa. Per exemple si coneixem el mes i l'any de la DUR però desconeixem el dia exacte, s'introduiran els valors de mes i any i es deixarà en blanc el valor del dia.

**CV MARE:** detecció de la càrrega viral materna en unitats de còpies/ml. Sempre s'introduirà el valor de CV materna més propera al part, ja sigui abans, durant o després del part.

**DATA CV MARE:** data de la determinació de la càrrega viral materna en format dd/mm/aaaa. Si és desconeguda per a algun dels valors es deixarà en blanc i només s'ompliran els valors que es coneixin.

**CD4 MARE:** recompte de limfòcits T-CD4 en unitats de cèl.lules/mm<sup>3</sup> introduint el valor més proper al part, ja sigui abans, durant o després del part.

**DATA CD4 MARE:** data de la determinació del número de limfòcits T-CD4 en format dd/mm/aaaa. Si és desconeguda per a algun dels valors es deixarà en blanc i només s'ompliran els valors que es coneixin.

Per a les variables d'hàbits tòxics que són ALCOHOL, TABAC, COCAÏNA, METADONA, HEROÏNA I MULTIDROGUES s'introduiran com a "si" si existeix algun registre a la història clínica materna de l'ús de cadascun d'aquests hàbits tòxics.

**ALTRES DROGUES:** en aquesta variable introduïrem text lliure especificant quin tipus de droga havia estat utilitzat per la mare durant la gestació i que no està inclòs en els altres apartats d'hàbits tòxics.

**TAR GESTACIÓ:** administració de tractament antiretroviral a la mare durant la gestació. Opcions són abans de la gestació (1), durant la gestació (2), tan abans com durant la gestació (1+2), no exposició a TAR confirmada, i exposició a TAR que desconeguem per la informació de la història clínica materna.

**TAR TIPUS:** tipus de tractament antiretroviral administrat a la mare durant la gestació. Llistat desplegable amb taula origen "tipus TARGA".

Tipus TARGA	
Id	Combinació TARGA
1	Monoteràpia
2	Biteràpia
3	TARGA amb Ips
4	TARGA amb NNRTIs
5	TARGA amb Ips+NNRTIs
6	Altres TARGA
7	No exposició
9	Desconeguda

**TAR PRIMER TRIMESTRE:** administració de TAR a la mare durant el primer trimestre de gestació. Si la resposta és "si" implicarà que tenim constància que la mare ha rebut TAR durant el primer trimestre de gestació. Taula origen de llistat desplegable és "Si/no".

**TAR\_DURADA (MESOS):** durada del tractament antiretroviral rebut per la mare. Unitats utilitzades són "mesos". Si desconeguem la durada del TAR deixarem l'espai en blanc.

**DATA INICI/FÍ TAR:** introduïrem la data d'inici i de finalització del TAR. Format dd/mm/aaaa. Si és desconeguda per a algun dels valors es deixarà en blanc i només s'ompliran els valors que es coneixin.

Es considerarà com a data d'inici del TAR la DUR quan el tractament s'iniciï abans de la gestació.

Es considerarà com a data final del TAR la data del part quan es prolongui després d'aquest.

**ARV:** per cadascun dels antiretrovirals administrats a la mare durant la gestació s'introduiran les dates d'inici i final del tractament. Es poden introduir un màxim de 6 antiretrovirals. Taula origen del llistat desplegable de ARV és "Tabla TARGA".

Tabla TARGA	
ID	Campo1
1000	Inhibidor Proteasa
1001	Ritonavir
1002	Saquinavir
1003	Indinavir
1004	Nelfinavir
1005	Amprenavir
1006	Lopinavir
1007	Atazanavir
1008	Tenofovir
1009	Tipranavir
2000	NTRI
2001	Zidovudina
2002	ddl
2003	ddC
2004	d4T
2005	3TC
2006	Abacavir
3000	NNRTI
3001	Nevirapina
3002	Efavirenz
3003	Capravirina
3004	Delavirdina

Tabla TARGA	
ID	Campo1
4000	IF
4001	Pentafusina
4002	Maraviroc
5000	Cominacions ARV
5001	Kaletra (LPV/r)
5002	ATZ/r
5003	fAPV/r
5004	DRV/r
9999	ARV no especificat

**COMENTARIS:** introduir qualsevol comentari que sigui important per les dades de gestació.

**DADES PART:** formulari NENEXP PART per introduir dades del part que apareix després de clicar el botó corresponent a dades del part:

NENEXP part

Nº IDENTIFICACIÓ MARE:       Nº GESTACIÓ:

DATA PART:  /  /

TIPUS DE PART:

BOSSA\_AMNIO (HORES):

EG (SETMANES COMPLETES):

AZT EV:

NVP MARE AL PART:

ALTRES ARV AL PART:

MANIOBRES\_INVASIVES:

ESTATUS VITAL NEN:

COMENTARIS:

Tornar a Menú

**DATA PART:** data del part en format dd/mm/aaaa. Si és desconeguda per a algun dels valors es deixarà en blanc i només s'ompliran els valors que es coneguin.

**TIPUS DE PART:** taula origen del llistat desplegable és “Part”. Cesàrea programada és la que es realitza sense treball de part previ i la ruptura de bossa amniòtica es produeix intrapart i no abans. Cesàrea urgent és la cesàrea que no compleix els criteris de cesàrea programada.

Part	
Id	Campo1
1	Eutòcic
2	Fòrceps
3	Espàtules
4	Vacuum
5	Cesàrea urg
6	Cesàrea progr
9	Desconegut

**BOSSA AMNIÒ:** hores que han passat des del moment en què s’evidencia el trencament de la bossa amniòtica fins que finalitza el part. Considerem valor de “0” si la ruptura de la bossa es produeix intrapart.

**EG:** número de setmanes completes de gestació. Exemples: gestació de 35 setmanes i 3 dies serà introduïda com EG de 35 setmanes. Gestació de 37 setmanes i 6 dies serà introduïda com a EG de 37 setmanes.

**ZDV EV:** s’introduirà el valor de “sí” si hi ha constància a la història clínica materna que la mare ha rebut tractament amb zidovudina endovenosa en el moment del part amb la finalitat de prevenir la transmissió vertical del VIH.

**NVP MARE AL PART:** s’introduirà el valor de “sí” si hi ha constància a la història clínica materna que la mare ha rebut tractament amb nevirapina oral en el moment del part amb la finalitat de prevenir la transmissió vertical del VIH.

**ALTRES ARV AL PART:** s’introduirà el valor de “sí” si hi ha constància a la història clínica materna que la mare ha rebut tractament amb altres antiretrovirals en el moment del part amb la finalitat de prevenir la transmissió vertical del VIH, que siguin diferents als esmentats prèviament (NVP o ZDV).

**MANIOBRES\_INVASIVES:** s’introduirà el valor de “sí” si hi ha constància a la història clínica materna que la mare ha rebut per part del obstetra o del personal que ha atès el seu part alguna intervenció per comprovar l’estat vital del fetus que hagi estat invasiva. Com a mètodes invasius, seguint la definició que registra la plataforma HICDEP, considerem aplicació d’electrodes a la calota cranial del fetus i/o recollida de mostra de sang fetal.

**ESTATUS VITAL NEN:** recull l'estatus vital del nen a partir de la taula del llistat desplegable "Estatus vital"

Estatus vital	
Id	Estatus vital mare
1	VIU
2	ÈXITUS
9	DESCONEGUT

**COMENTARIS:** introduir qualsevol comentari que sigui important per a les dades de part.

**DADES INVARIABLES NEN:** en aquest formulari introduïrem les dades relatives al fill/a de mare positiva pel VIH. Són dades del nen que es mantindran al llarg del temps i que són identificatives del nen en relació al moment del naixement (data, pes, longitud, perímetre cranial), al gènere del nen/nena, a la infecció pel VIH, a la infecció pel VHC, al seu estatus vital, a l'exposició a fàrmacs antiretrovirals profilàctics per evitar la transmissió vertical i al seu seguiment posterior al part.

The screenshot shows a software window titled "NENEXP Entrada de dades - [NENEXP\_invariable\_nen : Form]". The form is titled "NENEXP invariable nen" and contains the following fields and sections:

- Top Row:** Nº IDENTIFICACIÓ MARE: M01001090502, NUMERO GESTACIO: 1, NÚMERO IDENTIFICACIÓ NEN: [empty]
- Birth Information:** DATA NAIXEMENT NEN: 9 / 5 / 2012, PROFILAXI ARV NEN: [checkbox], TEMPS ARV (SETMANES): [input]
- Infections:** VHC NEN: NEGATIU, VIH NEN: NEGATIU
- ARV Prophylaxis:** AZT, NVP, 3TC (each with [checkbox] and date fields)
- Other ARV:** ALTRES ARV NEN: [input]
- Birth Characteristics:** PES NAIXEMENT: 2500 GRAMS, LONGITUD NAIX.: 50 CMS, PC NAIXEMENT: [input] CMS
- Other Data:** LACTANCIA MATERNA: [dropdown], REACCIONS ADVERSES ARV: [dropdown], SI REACCIONS ADVRS QUINES?: [input], MALFORMACIONS MAJORS: [dropdown]
- Sex and APGAR:** SEXE: Hombre, APGAR 1: [input], APGAR 5: [input]
- Other:** SEROREVERSIÓ: [checkbox], DATA: [input]

**NÚMERO IDENTIFICATIU NEN:** es generarà automàticament a partir del número identificatiu matern i del número de gestació. Situat a la part superior dreta del formulari de "NENEXP invariable nen". Està format per els següents codis:

**N (de nen) + codi d'hospital (2 números) + codi d'ordre a l'hospital (3 números) + número de gestació (2 números) + data naixement (ddmmaaaa).** Exemple: nen nascut a HSJD (codi 01), ordre 033, 3era gestació i data naixement 24/02/2010 serà **N010330324022010**.

**NÚMERO DE GESTACIÓ:** s'introduirà abans quan estiguem a la pantalla de "entrada/modificació de dades" i sortirà en el formulari de dades invariables del nen entre el número identificatiu matern i el del nen.

**DATA NAIXEMENT:** data de naixement del nen en estudi en format: dd/mm/aaaa.

**VHC NEN:**

0. No infecció (ELISA negatiu o ELISA positiu i ARN repetidament negatiu o infecció VHC tractada i curada.
1. Infecció: ELISA negatiu/ARN positiu, o ELISA positiu i ARN positiu,
2. No aplicable, quan la mare no està infectada pel VHC.

Si desconeixem el grau d'infecció materna en relació al VHC introduïrem el valor "9" com a desconegut.

**VIH NEN:** es descriu la situació del nen en relació amb la infecció pel VIH.

És un diagnòstic basat en proves de laboratori. En el nounat i el lactant la detecció del número de còpies de RNA viral de VIH en plasma és el test diagnòstic d'elecció.

El pas transplacentari d'anticossos materns específics anti-VIH i la seva possible persistència fins els 12-18 mesos d'edat en el nen ens obliguen a utilitzar mètodes diagnòstics moleculars de detecció del genoma del virus VIH (reacció en cadena de la polimerasa) o de les seves proteïnes.

La sensibilitat i especificitat de les proves virològiques varia segons el moment en què les realitzem:

- Nounat < 48hores de vida: Baixa sensibilitat
- Lactant 6 – 12 setmanes: Sensibilitat 96% , Especificitat 99%
- Lactant 4 – 6 mesos: Sensibilitat 96%, Especificitat 99%

La presència d'una virèmia positiva obliga a repetir l'extracció com més aviat millor per confirmació.

En un lactant no infectat s'ha de comprovar la pèrdua d'anticossos anti-VIH materns = **seroreversió**. Aquesta no es sol produir fins els 12-18 mesos de vida moment en el qual s'haurà de confirmar.

**DATA**

0	<p><b>Negatiu,</b></p> <p>Dues càrregues virals (ARN o ADN pel VIH) negatives; una després del primer mes i l'altre després del quart mes.</p> <p>+</p> <p>Confirmació pèrdua d'anticossos materns a partir dels 6 mesos d'edat</p>
1	<p><b>Positiu,</b></p> <p>Virèmia positiva al néixer és compatible amb infecció fetal intrauterina.</p> <p>Virèmia positiva posterior a una virèmia negativa al néixer és compatible amb una infecció intrapart.</p>
9	<b>Indeterminat</b>

**SEROREVERSIÓ:** en format "dd/mm/aaaa".

**SEXE:** variable que identifica el gènere del nen/nena de la cohort. Origen de les dades del llistat desplegable a la taula "Sexo". Si es desconeix el sexe del nen es codificarà com a desconegut amb valor "9".

Sexo	
Id	Sexo
1	Hombre
2	Mujer
9	Desconegut

**MESURES ANTROPOMÈTRIQUES:**

- PES NAIXEMENT → Segons història clínica, en grams.
- LONGITUD NAIX → Segons història clínica, en centímetres.
- PC NAIXEMENT → Segons història clínica, en cm. Només per introduir en nens < 3 anys.

**APGAR 1:** valoració de la vitalitat del nounat en el primer minut de vida. Codi numèric de 0 a 10, ambdós inclosos.

**APGAR 5:** valoració de la vitalitat del nounat als 5 minuts de vida. Codi numèric de 0 a 10, ambdós inclosos.

**PROFILAXI ARV NEN:** icona per clicar en cas afirmatiu, es a dir quan el nen/nena ha rebut profilaxi ARV durant el període neonatal posterior al part.

**TEMPS ARV:** Duració del tractament antiretroviral en setmanes.

**ZDV:** Segons història clínica si ha rebut tractament amb Zidovudina durant el període neonatal immediat, posterior al part.

– Data inici: dd/mm/aaaa

– Data final: dd/mm/aaaa

**NEVIRAPINA:** Segons història clínica si ha rebut tractament amb Nevirapina durant el període neonatal immediat, posterior al part.

– Data inici: dd/mm/aaaa

– Data final: dd/mm/aaaa

**3TC (LAMIVUDINA):** Segons història clínica si ha rebut tractament amb Lamivudina durant el període neonatal immediat, posterior al part.

– Data inici: dd/mm/aaaa

– Data final: dd/mm/aaaa

**ALTRES:** Text lliure per a especificar l'exposició del nounat a algun altre tractament profilàctic amb antiretrovirals, segons història clínica.

**LACTÀNCIA MATERNA:** evidència d'haver rebut (i per tant haver estat exposat) a llet materna en algun moment. Recollida de dades referents al tipus de lactància a partir de la història clínica del nen. Llistat desplegable a partir de la taula "Si/no". Si es desconeix el tipus d'alletament es codificarà amb el valor "9" com a desconegut.

**REACCIONS ADVERSES ARV:** evidència d'haver tingut alguna reacció adversa a algun dels ARV, classificada com a tal en la història clínica del nen/nena. Llistat desplegable a partir de la taula "Si/no". Si es desconeix si ha existit alguna reacció adversa als ARV es codificarà amb el valor "9" com a desconegut.

0	No
1	Si
9	Desconegut

**SI REACCIONS ADVERSES QUINES?** Text lliure per descriure els tipus de reaccions adverses enfront dels ARV.

**MALFORMACIONS MAJORS:** Segons CIE-9 (<http://www.icd9data.com/2012/Volume1/740-759/default.htm>)

**ESTAT\_SEGUIMENT:**

1	Actiu, Pacient que ha acudit a la última visita programada.
2	Perdut, Pacient que no ha acudit a la última visita programada.
9	Desconegut

**SI NO SEGUIMENT:** en cas de no seguiment, identificar la causa per la qual el nen no es seguit dins la cohort. Llistat desplegable amb origen a taula "Seguiment".

1	Perdut
2	Infectat per VIH
3	Desplaçat a l'estranger
4	Desplaçat i seguit a un altre centre
5	Alta del seguiment
6	Èxitus
7	Altres

**ESTATUS VITAL:** Segons història clínica, recollir l'estat vital del nen. Llistat desplegable a partir de taula origen "Estatus vital". Si desconexem el seu estatus vital es codificarà com a "9".

1	Viu
2	Èxitus
9	Desconegut

**COMENTARIS:** dins aquest espai afegirem els motius d'èxitus en cas que haguem marcat aquesta opció en la variable d'estatus vital.

**DADES SEGUIMENT NEN:** en aquest formulari introduïrem les dades relatives al seguiment que es fa del fill/a de mare positiva pel VIH. Són dades del nen que seran introduïdes a cadascuna de les visites de seguiment i que es generaran a partir d'un número de visita que serà introduït prèviament o que es generarà de forma automàtica si no es introduït per nosaltres. La taula origen d'aquest formulari és "**NENEXP\_seguint\_nen**". Haurem d'omplir les següents dades:

**NENEXP seguiment nen**

Nº IDENTIFICACIÓ MARE: **M01001090502**    Nº GESTACIÓ: **1**    NÚMERO IDENTIFICACIÓ NEN:

Nº VISITA: **1**    DATA DE VISITA: **9** / **7** / **2012**

P (GRAMS):     ALT NEN (UI/L):

T (CM):     CREAT NEN (MG/DL):

PC (CM) EN NENS<3A:     INCIDÈNCIES NO NRL:

HB NEN (GR/DL):    

LEUC NEN (CELS/MM3):    

NEUTRO\_NEN (CELS/MM3):     INGRÈS NEN:

PLAQ NEN (CELS/MM3):     IQ\_NEN:

AST NEN (UI/L):     NEURO\_NEN:

COMENTARIS:

[Tornar a Menú](#)

**DATA DE VISITA:** data de la visita de seguiment en format "dd/mm/aaaa". Si és desconeguda per a algun dels valors es deixarà en blanc i només s'ompliran els valors que es coneguin.

**MESURES ANTROPOMÈTRIQUES:** recollides de la història clínica:

- PES → Segons història clínica, en grams.
- TALLA → Segons història clínica, en centímetres.
- PC → Segons història clínica, en cm. Només per introduir en nens < 3 anys.

**HB NEN (gr./dl):** valor de l'hemoglobina recollit a la història clínica del nen per a aquella data de visita de seguiment. Unitats: gr./dl.

**LEUC NEN (cèls/mm3):** valor de l'hemoglobina recollit a la història clínica del nen per a aquella data de visita de seguiment. Unitats: gr./dl.

**NEUTRO\_NEN (cèls/mm3):** valor de la xifra de neutròfils recollit a la història clínica del nen per a aquella data de visita de seguiment. Unitats: cèls./mm3.

**PLAQ NEN (cels/mm3):** valor de les plaquetes recollit a la història clínica del nen per a aquella data de visita de seguiment. Unitats: cèls./mm3.

**AST NEN (UI/L):** valor de l'aspartat transferasa recollit a la història clínica del nen per a aquella data de visita de seguiment. Unitats: UI/L.

**ALT NEN (UI/L):** valor de l'alanin transferasa recollit a la història clínica del nen per a aquella data de visita de seguiment. Unitats: UI/L.

**CREAT NEN (mg/dl):** valor de la creatinina plasmàtica recollit a la història clínica del nen per a aquella data de visita de seguiment. Unitats: mg./dl.

**INCIDÈNCIES NO NRL:** en aquesta casella es recolliran tots els episodis clínics, identificats pel sistema o aparell afectat, que s'hagin registrat en la història clínica del pacient i que hagin ocorregut entre la anterior i l'actual visita de seguiment del nen/nena a la cohort NENEXP. No es notificarà en aquesta casella la patologia neurològica que està associada amb l'exposició als ARV. Surt un llistat desplegable d'incidències que té el seu origen en la taula "EF". Hi ha fins a un màxim de 3 opcions d'omplir aquests tipus d'incidències.

EF	
Id	Exploració física
0	NO
1	GASTROINTESTINAL
2	CARDÍACA
3	RESPIRATÒRIA
4	ORL
5	GENITOURINÀRIA
6	SNC
7	SNP
8	DERMATOLÒGICA

EF	
Id	Exploració física
9	MUCOSES
10	LOCOMOTOR
11	OFTALMOLÒGICA
99	DESCONEGUDA

**INGRÉS NEN:** registrar si el nen/nena ha estat ingressat a l'hospital en el període transcorregut des de la visita prèvia i l'actual de seguiment. Llistat desplegable a partir de la taula "Si/no". Si es desconeix si ha existit algun ingrés es codificarà amb el valor "9" com a desconegut.

**IQ\_NEN:** registrar si el nen/nena ha estat intervingut quirúrgicament en el període transcorregut des de la visita prèvia i l'actual de seguiment. Llistat desplegable a partir de la taula "IQ". Si es desconeix si ha existit alguna intervenció quirúrgica es codificarà amb el valor "99" com a desconeguda.

IQ	
Id	Exploració física
0	NO IQ
1	GASTROINTESTINAL
2	CARDÍACA
3	RESPIRATÒRIA
4	ORL
5	GENITOURINÀRIA
6	SNC
7	SNP
8	DERMATOLÒGICA
9	MUCOSES
10	LOCOMOTOR
11	OFTALMOLÒGICA
99	DESCONEGUDA

**NEURO\_NEN:** registrar si el nen/nena pateix alguna afectació neurològica associada o no amb l'exposició als ARV. Es recullen les diferents possibilitats diagnòstiques a partir del llistat de l'estudi MITOC. Taula origen "Neuro". Variable fixa a partir del moment que es genera. Per exemple: nen amb retard de desenvolupament serà codificat com a "4" des del moment que s'obté el diagnòstic i es mantindrà en les successives visites de seguiment.

Neuro	
Número	Trastorn neurològic
0	No trastorn neurològic
1	Convulsió febril
2	Convulsió afebril
3	Anomalies motores
4	Retard desenvolupament
5	Trastorns de conducta
6	Altres
9	Desconegut

**COMENTARIS:** text lliure per afegir a la visita de seguiment.

## 5. Control de qualitat del procés d'introducció de dades

- a. El becari/ becària o la persona designada pels membres de NENEXP introdueix les dades al formulari d'Access.
- b. El becari/ becària o la persona designada pels membres de NENEXP comprova l'existència d'errors i retorna les dades al proveïdor (investigador principal de cada hospital i membre de NENEXP) en cas de trobar-ne.
- c. El Data Manager supervisa i comprova les dades introduïdes pel becari/a de NENEXP, recollint-ne periòdicament una mostra d'un grup d'individus escollits al atzar i que pertanyen a la cohort.
- d. Un cop les dades són introduïdes a l'ordinador en el format d'Access, aquestes són comprovades dues vegades pel becari de NENEXP, i en cas de dubte aquest consultarà al data manager per tal de prendre una decisió al respecte quan els codis de les dades siguin diferents.
- e. La comprovació de les dades permetrà assegurar que es troben en un rang plausible, i que són consistents entre si per diferents qüestions dels formularis. Qualsevol error que sigui trobat ha de ser corregit immediatament amb el suport del data manager.
- f. Quan les dades són netejades hi haurà una necessitat de crear noves variables o manipular les existents.

- g. Es crearan noves taules i gràfics després de la introducció de les dades.
- h. Anàlisis estadístics seran produïts com a conseqüència.
- i. Les dades podran ser transferides a altres formats de paquets estadístics (Stata, SPSS, EpiData) pel seu anàlisi.

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE: ESTUDIO NENEXP**

Le invitamos a participar en un estudio titulado: "**Estudio clínico-epidemiológico de los niños expuestos al VIH y/o a antirretrovirales. Proyecto NENEXP**":

El estudio se lleva a cabo en el centro:

---

---

Por el Dr.:

---

---

Tendrá la oportunidad de hablar con su médico para aclarar todas sus dudas, y en el caso que decidiera no participar en el estudio, éste no afectaría de ningún modo en la calidad de sus cuidados médicos futuros.

**Antecedentes y objetivos del estudio:**

El conocimiento de los factores y mecanismos implicados en la transmisión vertical del VIH ha sido fundamental en los últimos años a la hora de planificar estrategias de prevención. La utilización de fármacos antirretrovirales con intención preventiva a las gestantes infectadas por el VIH, ha sido una de las medidas determinantes para reducir la tasa de transmisión vertical del VIH (actualmente en nuestro medio es inferior al 3%). Gracias al cribado que se realiza durante la gestación, la gran parte de estas mujeres reciben tratamiento y lo hacen con terapia combinada de gran actividad (TARGA), además de recibir Zidovudina endovenosa durante el parto y de administrar Zidovudina oral al recién nacido durante las primeras cuatro a seis semanas de vida.

El objetivo de este estudio es recoger la información en relación a la gestación, parto así como los resultados de los controles analíticos que deberán realizarse su hijo-a para descartar la infección VIH y los posibles efectos del tratamiento con antirretrovirales.

El estudio de estas variables pretende conocer con más profundidad los factores relacionados con la transmisión VIH así como los posibles efectos e tratamiento utilizado para prevenirla.

**Posibles beneficios**

Aunque usted y su hijo/a no reciben un beneficio inmediato (no se trata de un ensayo clínico, en el que se evalúe una nueva medicación), los datos de su encuesta, junto con los de el resto de los participantes, supondrán una importante y valiosa fuente de información que revertirá en un mejor conocimiento de los factores que intervienen en la transmisión vertical del VIH y en conocer mejor los potenciales efectos adversos de los antirretrovirales que permitirán diseñar intervenciones adecuadas.

**Confidencialidad:**

Los resultados de las investigaciones y análisis de la información que ceda están afectados por las normativas de confidencialidad. Los datos obtenidos no tienen ninguna repercusión en su seguimiento clínico ni tratamiento. La información será recogida de la historia clínica de su centro y los resultados serán analizados a través de un identificador propio del estudio por grupos de investigadores y expertos.

## CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: "Estudio clínico-epidemiológico de los niños expuestos al VIH y/o a antirretrovirales.  
Proyecto NENEXP":

YO,

---

[ Nombre y apellidos del que da el consentimiento]

Declaro que:

- 1.- He leído la Hoja de Información que se adjunta este consentimiento.
- 2.- He hablado y he aclarado las dudas con el Dr.

---

[ Nombre y apellidos ]

- 3.- Comprendo que mi participación es voluntaria.

Fecha :

---

Firma del participante:

## AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

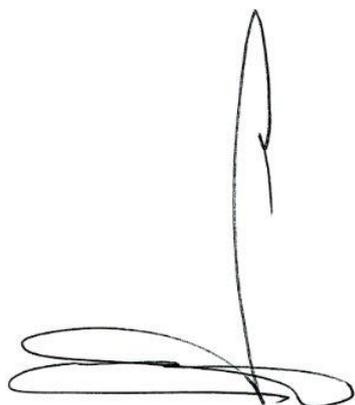
Dr. Joan Costa i Pagès, como Secretario Técnico del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol

### **CERTIFICO:**

*Que ha sido sometido a este Comité para su aceptación el Proyecto de Investigación: "Estudio clínico-epidemiológico de las parejas madre-hijo expuestas al VIH y/o a los fármacos antirretrovirales".*

*Que una vez estudiado dicho Proyecto en la reunión celebrada el día 30 de marzo de 2005, así como la capacidad del equipo investigador y medios disponibles del Centro, este Comité acepta el mismo y su conducción en nuestro Centro por la Dr. Jesús Almeda Ortega como Investigador Principal.*

*Badalona, 30 de marzo de 2005.*



 **Germans Trias i Pujol** Hospital  
 **Institut Català**  
de la Salut  
**Comitè Ètic d'Investigació Clínica**

*Dr. Joan Costa i Pagès*  
**SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ  
ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**



**Fundació Institut d'Investigació  
en Ciències de la Salut  
Germans Trias i Pujol**

Carretera de Canyet, s/n  
08916 Badalona (Barcelona)  
Telèfon 93 497 89 74  
Fax 93 497 89 74  
e-mail: frbm@ns.hugtip.scs.es

---

## **INFORME DE LA COMISIÓ DE INVESTIGACIÓ**

El director científico, en nombre de la Comisión de Investigación, informa favorablemente la solicitud presentada en La Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España, para la concesión de ayuda con el fin de realizar el proyecto "Estudio clínico-epidemiológico de las parejas madre-hijo expuestas al VIH y/o a los fármacos antirretrovirales", que presenta el Dr. JESÚS ALMEDA ORTEGA como investigador principal.

Este proyecto es viable en todos los términos.

Badalona, 1 de abril de 2005

Dr. Ricardo Pujol Borrell  
Director Científico



Pg. Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel. +34 93 489 41 87  
Fax +34 93 489 41 02

### **INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON DE BARCELONA**

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, en el cual se integra la Comisión de Investigación, reunido en sesión ordinaria con fecha 30 de mayo de 2008, y una vez analizado el proyecto de investigación titulado "*Estudio clínico – Epidemiológico de las parejas madre-hijo expuestas al VIH y/o a los fármacos antirretrovirales*", presentado por el Dr. Pere Soler Palacín, de Pediatría de nuestro centro, lo informa favorablemente, quedando constancia de ello en el acta número 155 de la citada fecha.

El Secretario  
Dr. L.I. Armadans



Hospital Universitari Vall d'Hebron  
Universitat Autònoma de Barcelona

11, 12 y 13 de junio 2015  
**63 Congreso AEP**  
**BILBAO**  
Palacio de Congresos y de la Música - Euskalduna Jauregia  
2015eko ekainaren 11, 12 eta 13an • 63 KONGRESU AEP  
BILBAO Euskalduna Jauregia



## Certificado de Presentación de Comunicaciones Orales Libres

La Asociación Española de Pediatría certifica que la Comunicación titulada:

**“La transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana en Cataluña durante el período 2000-2014: estudio de Cohorte Nenexp”**

y firmada por los siguientes autores:

**Milena Balasch Carulla (1), Antoni Noguera Julián (2), Pere Soler Palacín (1), Carlos Rodrigo Gonzalo De Liria (3), Antoni Soriano Arandes (1), Nenexp Grupo Investigadores (4)**

1. Hospital Universitario Vall D’Hebron, Barcelona. 2. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona. 3. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona. 4. NENEXP, Barcelona.

*ha sido presentada en el 63 Congreso de la AEP, celebrado en Bilbao del 11 al 13 de junio de 2015.*

Bilbao, 11 al 13 de junio de 2015.

# HIV MOTHER TO CHILD TRANSMISSION COHORT STUDY FROM 2000 TO 2012 IN CATALONIA (SPAIN): THE NENEXP PROJECT

A. Soriano Arandes<sup>1</sup>, S. Pérez-Hoyos<sup>2</sup>, M. Balasch<sup>3</sup>, on behalf of NENEXP Cohort<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>NENEXP Data Manager, Programa Especial de Malalties Infeccioses Vall d'Hebron-Drassanes, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Unitat Suport Metodològica a l'Investigació Biomèdica (USMIB), Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>NENEXP Cohort Study, Becaria NENEXP, Barcelona, Spain.

<sup>4</sup>Hospital Sant Joan de Déu (C. Fortuny, T. Noguera), Hospital Vall d'Hebron (P. Soler-Palacín, A. Martín), Hospital Germans Trias i Pujol (C. Rodrigo, M. Méndez), Hospital del Mar (A. Mur), Hospital de Granollers (M. Coll), Hospital de Mataró (L. García), Hospital J. Trueta de Girona (L. Mayol), Hospital Arnau Vilanova de Lleida (T. Vallmanya), Hospital Joan XXIII de Tarragona (O. Calavia), Hospital Sant Joan de Reus (N. Rius), Hospital de Manresa (N. Rovira), and Hospital Parc Taulí de Sabadell (V. Pineda)

## Purpose/Objective

HIV mother-to-child transmission (MTCT) is decreasing in developed countries due to universal screening and the use of appropriate preventive measures during pregnancy. A multicentre cohort study (NENEXP) in Catalonia (Spain) was initiated in 2000 to evaluate the HIV MTCT epidemiology, and to determine its risk factors.

## Materials and Methods

- ✓ **NENEXP:** Prospective cohort study of HIV mother-child pairs which includes HIV-exposed-uninfected children of Catalonia (Spain).
- ✓ **Study population:** children born to HIV-infected pregnant women diagnosed before or during pregnancy, or within 72 hours post-delivery, attended at any of the centres from 2000 to 2013.
- ✓ **Data:** collected data include demographic aspects, HIV maternal infection, antiretroviral therapy during pregnancy, delivery and neonatal period, delivery characteristics, and clinical and laboratory monitoring of the child.
- ✓ Diagnosis of HIV infection in children is performed according to national recommendations.



Figure 1. Geographic origin area of pregnant women

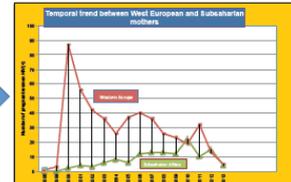


Figure 2. Increased trend of Sub-Saharan versus Western European pregnant women in the cohort

- ✓ 474 autochthonous mothers (58%):
  - ✓ Nigeria 34 (4.10%)
  - ✓ Gambia 17 (2.1%)
  - ✓ Guinea Equatorial 16 (1.96%)
  - ✓ Ecuador 16 (1.96%)
  - ✓ Senegal 14 (1.71%)
  - ✓ 128 "missings" (15.65%)

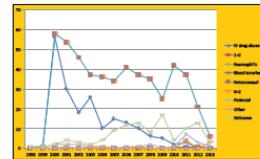
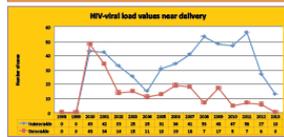


Figure 3. Mechanism of HIV infection acquisition in pregnant women



<200	438(60.97%)
200-350	223(51%)
351-500	43(6.87%)
>500	123(19.65%)



Undetectable	508(70.36%)
Detectable	214(29.64%)

Figure 4. CD4 values and HIV-viral load next to the delivery

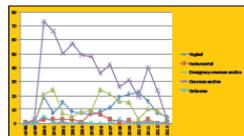
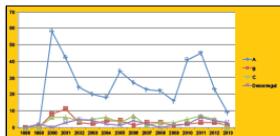
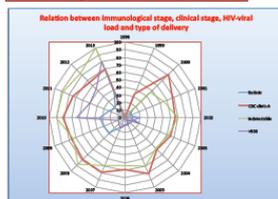


Figure 5. Type of delivery

Clinical stage	A	B	C	Unknown	Total
HAART	405(75.51%)	493(68%)	913(59%)	592 (100%)	
Before gestation	1	0.57	0.57		
During gestation	80	45.46	45.02		
Before and during gestation	82	48.8	52.62		
No ARV	5	2.84	95.46		
Unknown	8	4.54	100.00		
Total	176	100.00			

Table I. HAART during gestation in last 4 years (2010-2013)



## Results

- ✓ Overall 970 infants (47% girls) from 896 pregnant women.
- ✓ Mean age 30.70y-old; range 16-44y-old.
- ✓ Sub-Saharan African (SSA) women represent 16.4% of total cohort (figure 1).
- ✓ SSA women increased significantly from 11.35% (2000-2009) to 27.27% (2010-2012) (figure 2).
- ✓ Heterosexual transmission (59.47%) was the most prevalent mechanism for mother HIV acquisition (figure 3).
- ✓ AIDS diagnosis affected 12.43% of pregnant women.
- ✓ Undetectable maternal HIV-viral load at delivery showed a significant positive trend association across the study period (figure 4).
- ✓ 4.02% of them were co-infected with HCV.
- ✓ More than 90% of pregnant women were treated with HAART in last four years (table I).
- ✓ Vaginal delivery showed a significant increase from 2000-2009 to 2010-2012 (from 19.6 to 32.93%, p<0.0001) (figure 5).
- ✓ Infant prophylaxis was administered to 98.2% of children.
- ✓ HIV MTCT rate was 1.12% (95% CI: 0.92%-1.32%) decreasing significantly from 2000-2009 to 2010-2012.

**HIV-vertical transmission rate in the period (2010-2013) 0.57% (IC95% 0.42-0.72) (only 1 HIV-infected child case)**

## Conclusions

HIV MTCT rate has remained around 1% during the period 2000-2012. Number of HIV-positive mothers from Sub-Saharan Africa has increased significantly.



## La transmissió vertical del virus de la immunodeficiència humana (VIH) a Catalunya: estudi prospectiu multicèntric de 8 anys

<sup>1</sup>Antoni Noguera i <sup>2</sup>Juan Masip en representació del Grup d'Estudi NENEXP  
<sup>1</sup>Servei de Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues;  
<sup>2</sup>Centre d'estudis epidemiològics sobre les infeccions de transmissió sexual i la sida de Catalunya (CEEISCAT), Badalona

### Objectiu

En els darrers 10 anys, l'aplicació universal de tècniques serològiques de cribratge de la infecció pel VIH a les gestants i l'ús de mesures preventives adequades (tractament antiretroviral combinat a la gestant, l'ús de zidovudina en el part i per al nou-nat, la cesària electiva i la lactància artificial exclusiva) han fet disminuir dràsticament la transmissió vertical del VIH als països desenvolupats: mentre

abans s'infectava un de cada cinc nens, actualment la taxa de transmissió perinatal es situa per sota del 2% en la majoria de sèries. Pretenem descloure la taxa de transmissió vertical del VIH a Catalunya i els factors de risc que hi predisposen.

### Material i mètodes

El Projecte NENEXP és un estudi de cohorts prospectiu col·laboratiu de 8 hospitals catalans (veure Apèndix) que pretén, mitjançant un protocol consensuat entre internistes, obstetres i pediatres, determinar l'evolució de l'embaràs en la gestant infectada pel VIH, estimar la taxa de transmissió vertical del VIH en el nostre medi i investigar la toxicitat derivada de l'exposició a fàrmacs antiretrovirals en el nen. El reclutament de parelles mare-fill es va iniciar al gener de l'any 2000, i el principal criteri d'inclusió és que la infecció materna pel VIH es conegui abans/durant la gestació, en el part o abans de 3 dies post-part.

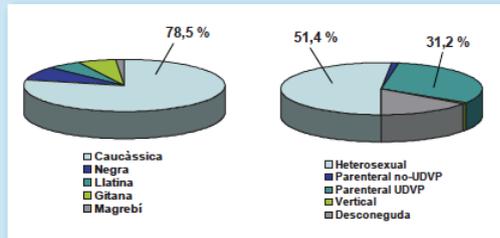
Les dades demogràfiques, clíniques i biològiques es recullen de forma prospectiva des de la inclusió de la gestant i durant l'embaràs, en el període neonatal immediat i, en visites ambulatories, a les 2 i 6 setmanes, i als 3, 6, 12, 18 i 24 mesos i, posteriorment, de forma anual. El diagnòstic d'infecció pel VIH en el nen es realitza d'acord amb les Recomanacions Nacionals. Per a aquest estudi concret, s'han inclòs tots els nens nascuts fins al desembre de 2007. Els parts múltiples s'han tractat individualment com a diferents parelles mare-fill.

### Resultats

S'han inclòs 539 pacients (48,1% nenes), nascuts de 474 mares (edat mitjana 30,6 anys; rang: 16-43 anys). En el 82,1% de casos, el diagnòstic matern

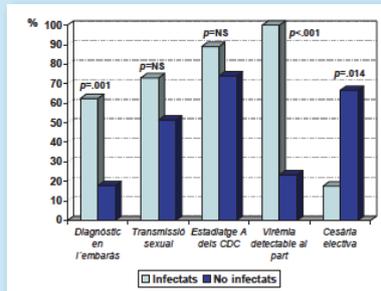
d'infecció pel VIH era conegut abans de l'embaràs, i el 74% de les mares romanien asintomàtiques (estadiatge A dels CDC, 1994).

Figura 1. Origen ètnic i via de transmissió del VIH de les mares incloses en la cohort



El 84,8% de les mares reberen teràpia antiretroviral combinada durant l'embaràs (mitjana: 25 setmanes; rang: 1-40 setmanes): les combinacions de fàrmacs més utilitzades foren zidovudina més lamivudina (46,3%) i lamivudina més estavudina (19,5%), bé amb nevirapina (41,1%) o amb neftinavir (28,4%). Un 5,8% de les mares van rebre monoteràpia amb zidovudina i el 9,4% no van rebre cap tractament. El 88,6% de les mares van rebre zidovudina endovenosa durant el part, mentre que el 86,8% dels nens van rebre monoteràpia amb zidovudina oral durant el període neonatal.

Figura 2. Característiques diferencials entre les parelles mare-fill en què s'ha produït la transmissió vertical i les que no



S'han observat 17 casos d'infecció pel VIH de transmissió vertical (taxa 3,1%, IC 95%: 1,7-4,6%). Seixanta-vuit pacients (12,6%) romanen indeterminats. El diagnòstic matern tardà, la càrrega viral detectable en el moment del part i el part vaginal o per cesària no electiva s'identifiquen com a factors de risc de transmissió vertical del VIH.

Taula 1. Principals variables maternes i nou-natals al naixement

Variable	
Limfòcits CD4 maternes/mm <sup>3</sup> (mitjana, rang)	569 (20-2534)
Virèmia plasmàtica (ARN-VIH, log <sub>10</sub> còpies/ml)	
Indetectable (%)	74,1
Si virèmia detectable (mitjana, rang)	3,5 (2,0-5,9)
Via de part (%)	
Vaginal	17,5
Cesària no electiva	14,7
Cesària electiva	66,6
Edat gestacional, setmanes (mitjana, rang)	37,1 (28-41)
Pes al naixement, grams (mitjana, rang)	2758 (1070-4020)

### Conclusions

La taxa de transmissió vertical del VIH a Catalunya en el període d'estudi és del 3,1%, comparable a sèries equivalents. Els factors de risc de transmissió vertical identificats posen de manifest que les mesures preventives no s'apliquen sempre de forma adequada. Una optimització d'aquestes mesures potser permetria evitar alguns casos de transmissió vertical del VIH.

### Apèndix

Hospital de Mar, Barcelona: Antoni Mur Sierra, Antoni Payà Panades; Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat: Claudia Fortuny Guasch, Josep Maria Bogañà Ponsa, Antoni Noguera Julian; Hospital Casa de Maternitat, Barcelona: José María Pérez Fernández; Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona: Carlos Rodrigo Gonzalo de Lina, Núria Grané Terradas, Maria Méndez Hernández; Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona: Concepción Figueras Nadal, Manel Casellas Caro, Pere Soler Palacin, Andrea Martín Nalda; Hospital General de Granollers: Maria Teresa Coll Sibina, Enric Pedrol Clotet; Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell: Valenti Pineda Solas; Hospital Universitari Anau de Vilanova, Lleida: Teresa Vallmanys Cucurull, Teresa Puig Ganaou; Consorci Sanitari del Maresme, Mataró: Lourdes Garcia Rodriguez; Hospital Joan XXII, Tarragona: Clara Bras Boqueras, Antoni Soriano Arandes, Sergi Veloso Esteban; Hospital Sant Joan, Reus: Filomena Pagone Tangorra; CEEISCAT, Badalona: Jordi Casabona i Barbara, Joan Masip Masip, Anna Esteve Gómez, Núria Murtra Gamell, Mireia Munillo Garcia; Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, Barcelona: Emilia Sánchez Ruiz; Direcció d'Atenció Primària de Costa de Ponent, Hospitalet de Llobregat: Jesús Almeda Ortega.



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## El embarazo como una oportunidad de diagnóstico del virus de la inmunodeficiencia humana en mujeres inmigrantes en Catalunya

Antoni Soriano-Arandes<sup>a,\*</sup>, Antoni Noguera-Julian<sup>b</sup>, Mónica López-Lacort<sup>c</sup>, Pere Soler-Palacín<sup>a</sup>, Antonio Mur<sup>d</sup>, María Méndez<sup>e</sup>, Lluís Mayol<sup>f</sup>, Teresa Vallmanya<sup>g</sup>, Jesús Almeda<sup>h</sup>, Dolors Carnicer-Pont<sup>h</sup>, Jordi Casabona<sup>h</sup> y Claudia Fortuny<sup>b,◇</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunodeficiencias Pediátricas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Institut de Recerca Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Infección, Servet de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

<sup>c</sup> FISABIO, Centro de Salud Pública de la Generalitat de Valencia, Valencia, España

<sup>d</sup> Hospital Universitari del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Hospital Universitari Josep Trueta, Girona, España

<sup>g</sup> Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

<sup>h</sup> Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i SIDA de Catalunya (CEEISCAT), Catalunya, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 1 de junio de 2016

Aceptado el 21 de julio de 2016

On-line el xxx

*Palabras clave:*

Epidemiología

Transmisión vertical

Virus de la inmunodeficiencia humana

Inmigración

Gestación

Salud pública

### RESUMEN

**Introducción:** La transmisión vertical (TV) es relevante en la epidemiología global del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), representando la principal vía de infección en la edad pediátrica. Los objetivos del estudio fueron determinar la tasa de TV del VIH y su tendencia epidemiológica entre la población autóctona e inmigrante en Catalunya entre 2000-2014.

**Métodos:** Estudio observacional prospectivo de parejas madre-hijo expuestas al VIH atendidas en 12 hospitales de Catalunya en 2000-2014. Se estimó la tasa de TV del VIH aplicando un modelo bayesiano de regresión logística. Se utilizó el software estadístico R y WinBUGS.

**Resultados:** Se analizaron 909 gestantes, 1.009 embarazos y 1.032 niños; datos de origen materno en el 79,4% de las mujeres, el 32,7% inmigrantes y de estas el 53,0% de África subsahariana. La tasa de TV del VIH fue del 1,4% (14/1.023; IC95% 0,8-2,3). El riesgo de TV del VIH fue 10 veces menor en mujeres con buen control virológico ( $p=0,01$ ), al que llegaron 2 tercios de ellas. No hubo diferencias en la tasa de TV del VIH entre mujeres autóctonas e inmigrantes ( $p=0,6$ ). La proporción de mujeres inmigrantes fue significativamente mayor en el período 2008-2014 ( $p<0,0001$ ), en relación con el diagnóstico de la infección por VIH ( $p<0,0001$ ) y la administración de antirretrovirales ( $p=0,02$ ) durante el embarazo, y con la viremia indetectable próxima al parto ( $p<0,001$ ).

**Conclusiones:** Existe un aumento progresivo de gestantes inmigrantes con VIH en Catalunya. Aun siendo la mayoría diagnosticadas durante el embarazo, la tasa de TV del VIH no fue diferente a la hallada en las mujeres autóctonas.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Pregnancy as an opportunity to diagnose human-immunodeficiency virus immigrant women in Catalonia

#### ABSTRACT

**Introduction:** Mother-to-child transmission (MTCT) is relevant in the global epidemiology of human-immunodeficiency virus (HIV), as it represents the main route of infection in children. The study objectives

*Keywords:*

Epidemiology

Vertical transmission

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tsorianoarandes@gmail.com](mailto:tsorianoarandes@gmail.com) (A. Soriano-Arandes).

◇ El listado de los autores colaboradores y sus centros puede verse en el [anexo 1](#).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.07.011>

0213-005X/© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Soriano-Arandes A, et al. El embarazo como una oportunidad de diagnóstico del virus de la inmunodeficiencia humana en mujeres inmigrantes en Catalunya. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.07.011>

Human-immunodeficiency syndrome  
Immigration  
Pregnancy  
Public health

were to determine the rate of HIV-MTCT and its epidemiological trend between the Spanish-born and immigrant population in Catalonia in the period 2000-2014.

**Methods:** A prospective observational study of mother-child pairs exposed to HIV, treated in 12 hospitals in Catalonia in the period 2000-2014. HIV-MTCT rate was estimated using a Bayesian logistic regression model. R and WinBUGS statistical software were used.

**Results:** The analysis included 909 pregnant women, 1,009 pregnancies, and 1,032 children. Data on maternal origin was obtained in 79.4% of women, of whom 32.7% were immigrants, with 53.0% of these from sub-Saharan Africa. The overall HIV-MTCT rate was 1.4% (14/1,023; 95% CI; 0.8-2.3). The risk of MTCT-HIV was 10-fold lower in women with good virological control ( $P=.01$ ), which was achieved by two-thirds of them. The proportion of immigrants was significantly higher in the period 2008-2014 ( $P<.0001$ ), for the HIV-diagnosis ( $P<.0001$ ), and antiretroviral administration ( $P=.02$ ) during pregnancy, and for undetectable viral load next to delivery ( $P<.001$ ). There were no differences in the rate of MTCT-HIV among Spanish-born and immigrant women ( $P=.6$ ).

**Conclusions:** There is a gradual increase in HIV pregnant immigrants in Catalonia. Although most immigrant women were diagnosed during pregnancy, the rate of MTCT-HIV was no different from the Spanish-born women.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Introducción

La transmisión vertical (TV) del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) durante el embarazo, el parto o a través de la leche materna representa la vía de infección más frecuente para los niños, y es un factor determinante en la epidemiología global del VIH y el sida que afecta a la edad pediátrica<sup>1</sup>. Desde el inicio de la pandemia VIH/sida hemos asistido a grandes progresos en relación con la prevención de la TV del VIH, siendo el acceso a tratamiento antirretroviral (TAR) de las mujeres embarazadas infectadas, con el subsiguiente control de la replicación viral, el factor principal que ha evitado más de 900.000 nuevas infecciones en niños desde el año 2009<sup>1</sup>. Además, la introducción del TAR ha reducido drásticamente la morbimortalidad relacionada con el VIH y ha generado una mejor calidad de vida y pronóstico de las personas que viven con el VIH<sup>2</sup>.

En España, se notificaron 3.366 nuevos casos de infección por VIH en 2014; la tasa estimada de nuevos diagnósticos de VIH en 2014 fue de 9,34/100.000 habitantes. El 85% eran hombres, la mediana de edad fue de 35 años y el 32,5% de los nuevos diagnósticos se realizó en personas originarias de otros países. Entre las mujeres, la transmisión heterosexual supuso un 80,3% de los nuevos diagnósticos<sup>3</sup>.

Las crecientes desigualdades económicas entre países han determinado nuevos flujos migratorios que se han incrementado en los últimos 20 años. España es un país receptor de esta población, que alcanzó el 9,6% de la población empadronada a finales del 2014, lo que representa una cifra absoluta de 4.447.852 personas<sup>4</sup>. La infección por VIH en inmigrantes muestra características diferenciales a las de la población autóctona. La mayoría de los estudios realizados indican que con frecuencia el diagnóstico en el inmigrante se realiza tarde, cuando el estado inmunológico es avanzado y el paciente presenta complicaciones infecciosas o tumorales definitivas de sida<sup>5,6</sup>. Desde el año 2010, los nuevos diagnósticos de infección por VIH en personas no autóctonas representan aproximadamente un tercio del total en el conjunto de las 17 comunidades autónomas del Estado español<sup>3</sup>. Es destacable que más del 50% de los nuevos diagnósticos en mujeres y el 43,4% de las infecciones por vía sexual se producen en inmigrantes, principalmente de origen latinoamericano y subsahariano<sup>3</sup>.

En Catalunya, se ha observado un incremento mantenido en la proporción de nuevos diagnósticos de infección por VIH entre la población inmigrante, que representa el 41% del total de los casos notificados en 2014, con relación a solo el 24,6% en 2001, siendo el 53% de ellas originarias de países de Latinoamérica y el Caribe<sup>7</sup>. El número de nuevos casos de VIH entre los hombres que tienen

sexo con hombres sigue aumentando, y es especialmente alto en el grupo de inmigrantes (3,7/100 personas al año)<sup>7</sup>.

Los objetivos de nuestro estudio fueron estimar la tasa de TV de la infección por VIH y su evolución temporal en la población autóctona e inmigrante en Catalunya durante el período 2000-2014, e identificar posibles determinantes de transmisión en estas poblaciones.

## Métodos

Estudio observacional prospectivo realizado a partir de datos recogidos en la cohorte NENEXP desde el 1 de enero del 2000 al 31 de diciembre del 2014. Todos los centros participantes obtuvieron las autorizaciones de los comités éticos respectivos. La cohorte NENEXP incluye las parejas madre-hijo expuestas al VIH y atendidas en 12 hospitales de Catalunya que cumplen los siguientes criterios: 1. madre diagnosticada de infección por VIH antes, durante o como máximo en las 72 h posteriores al parto; 2. que aceptase la participación en el estudio mediante consentimiento informado.

La recogida de datos se realizó sistemáticamente a partir de una base de datos consensuada por los investigadores del estudio. Se recogieron datos invariables de la madre: fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico de la infección por VIH, país de origen, probable vía de adquisición de la infección y estadio clínico de la infección por VIH, clasificación de sida, y coinfección por virus de la hepatitis B (VHB) y por virus de la hepatitis C (VHC); datos de gestación: número de gestación, paridad, gestación múltiple, fecha de la última regla, carga viral (CV) del VIH y recuento de linfocitos CD4+ más próximos al parto, hábitos tóxicos maternos durante la gestación y TAR materno; datos del parto: fecha del parto, tipo de parto (vaginal, cesárea en curso de parto o cesárea electiva), edad gestacional, y administración de zidovudina (ZDV), lamivudina, nevirapina u otros antirretrovirales intraparto; y datos invariables del niño: fecha de nacimiento, sexo, peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento, prematuridad (a término, moderada o extrema), profilaxis antirretroviral administrada, estatus final respecto a la infección por VIH (infectado por el VIH, no infectado por el VIH, indeterminado respecto a la infección por el VIH) y estado vital final de los hijos. Se utilizaron las definiciones de infección VIH por TV en el niño de acuerdo con las Recomendaciones Españolas<sup>8</sup>.

Se describieron las variables maternas, de gestación, del parto y las características neonatales mediante frecuencias, proporciones, medias, desviaciones típicas y cuartiles dependiendo del tipo de variable, se exploró la asociación entre país de origen materno y variables cualitativas con el test chi-cuadrado (o exacto de Fisher), y con las cuantitativas utilizando el test t de Student.

Se estimó la tasa de TV del VIH (número de hijos infectados/número total de hijos excluyendo a los indeterminados) con un intervalo de confianza del 95%, y para su análisis se implementó un modelo bayesiano de regresión logística que contempló la CV, la ZDV intraparto y el país de origen materno. Para evitar la pérdida de datos desconocidos de las variables de ajuste, estos se generaron en el mismo modelo mediante la técnica de imputación múltiple. Se implementó una regresión logística para imputar la CV en función de si había recibido TAR y el tipo de profilaxis, y para generar los datos ausentes del país de origen materno en función del año de nacimiento. La variable que recoge la ZDV intraparto se imputó considerando la distribución que siguen los datos completos de esta.

El análisis se desarrolló con los softwares estadísticos R y WinBUGS 1.4.3 package (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, Reino Unido).

## Resultados

Se recogieron datos de 938 mujeres con infección por VIH y 1.071 embarazos, se excluyeron 64 parejas madre-hijo (fig. 1). A

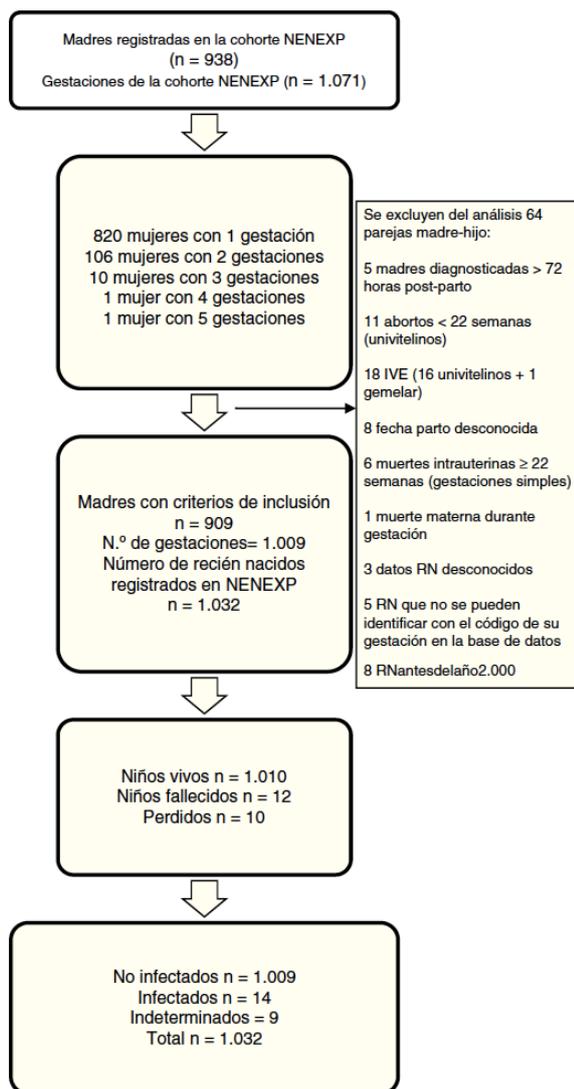


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio de la cohorte NENEXP.

Tabla 1  
Distribución de las madres según su país de origen

País de origen	Frecuencia (%)
<i>Autóctonas</i>	486/722 (67,3)
<i>África subsahariana</i>	
Nigeria	38/722 (5,3)
Guinea Ecuatorial	20/722 (2,8)
Gambia	16/722 (2,2)
Senegal	13/722 (1,8)
Camerún	10/722 (1,4)
Costa de Marfil	6/722 (0,8)
Guinea-Conakry	6/722 (0,8)
Ghana	5/722 (0,7)
Mali	5/722 (0,7)
Otros (Guinea-Bissau, Congo, Benín, Mozambique)	6/722 (0,8)
<i>América Latina</i>	
Ecuador	21/722 (2,9)
Bolivia	10/722 (1,4)
Brasil	9/722 (1,2)
Colombia	6/722 (0,8)
Uruguay	5/722 (0,7)
Otros (Argentina, Perú, Venezuela, Honduras, Méjico, Chile, Paraguay)	14/722 (1,9)
<i>Europa occidental (Francia, Alemania, Portugal)</i>	7/722 (1)
<i>Caribe</i>	
República Dominicana	8/722 (1,1)
Cuba	2/722 (0,3)
Haití	1/722 (0,1)
<i>Europa del Este</i>	
Rusia	6/722 (0,8)
Rumania	4/722 (0,5)
Ucrania	3/722 (0,4)
Otros (Lituania, Polonia, Kazajstán)	4/722 (0,5)
<i>Norte de África (Marruecos)</i>	10/722 (1,4)
India	1/722 (0,1)

efectos de este análisis finalmente se incluyeron 909 gestantes, 1.009 embarazos y 1.032 niños. Se dispuso de datos de país de origen materno en el 79,4% de las mujeres (tabla 1), el 32,7% fueron inmigrantes y de estas la mayoría procedentes de África subsahariana (53,0%).

La tasa de TV del VIH fue del 1,4% (14/1.023; intervalo de confianza del 95%; 0,8-2,3) (tabla 2), sin estar asociada al país de origen materno, aunque sí a la CV materna detectable y a la no administración intraparto de ZDV (tabla 3). No se observaron diferencias por períodos de tiempo (1,1% en el 2008-2014 vs. 1,5% en el 2000-2007;  $p=0,7$ ). En los últimos 4 años de seguimiento en la cohorte, no se registró ningún caso de TV del VIH en la cohorte NENEXP.

### Características maternas

La vía de infección por VIH fue predominantemente sexual (68,9%) con un incremento significativo a lo largo de los años ( $p<0,0001$ ) (fig. 2), el 36,1% de las mujeres estaban coinfectadas por el VHC y el 76,9% fueron diagnosticadas de infección por VIH antes de la primera gestación (tabla 4).

### Características con relación a la gestación

El buen control virológico en el momento del parto se consiguió en aproximadamente 2 tercios de las gestantes (63,5%) y se asoció al período 2008-2014 (81,7 vs. 52% en el período 2000-2007;  $p<0,0001$ ), a las madres infectadas por vía sexual respecto a las usuarias de drogas por vía parenteral (UDVP) (67 vs. 53,4%;  $p=0,002$ ), y a las mujeres no coinfectadas por VHC (71,2 vs. 53,9%;  $p<0,0001$ ). Las madres con CV detectable mostraron un riesgo 10 veces superior de infectar a sus hijos ( $p=0,01$ ).

**Tabla 2**  
Tasa de transmisión vertical del VIH

Tasa de transmisión vertical VIH	N= 1.032	Autóctonas (N= 563)	Inmigrantes (N= 267)	Valor de p
N (%)	N= 1023 14 (1,4)	N= 557 10 (1,8)	N= 265 3 (1,1)	0,565
IC 95%	(0,8-2,3)	(0,9-3,4)	(0,3-3,5)	

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 3**  
Modelo multivariante bayesiano de regresión logística para la tasa de TV del VIH

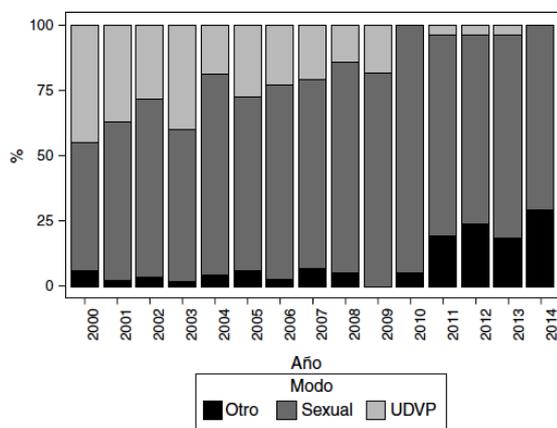
	OR	IC 95%
<b>Modelo bayesiano de regresión logística</b>		
Intercepto	0,008	(0-0,034)
<b>CV VIH próxima al parto</b>		
Indetectable	1	
Detectable	115,7	(3,9-516,6)
<b>ZDV intraparto</b>		
No	1	
Sí	0,3	(0,06-0,76)
<b>Origen materno</b>		
Autóctonas	1	
Inmigrantes	0,9	(0,16-2,52)

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Un 91,3% (921/1009) de las gestantes recibieron antirretrovirales durante el embarazo, siendo la pauta de TAR más frecuentemente utilizada la basada en inhibidores de proteasa (388/921; 42,1%). No hubo diferencias entre tipo de TAR y prematuridad ( $p=0,57$ ). El 69,5% de las gestantes recibieron TAR durante 6 semanas o más en el embarazo, llegando al parto con mejor control virológico que aquellas con TAR < 6 semanas o sin TAR (69,4 vs. 45,6%;  $p<0,0001$ ). Las madres que recibieron TAR mostraron un riesgo 93% menor de TV ( $p<0,0001$ ).

#### Características del parto

El 59,9% de las gestaciones finalizó en cesárea electiva, aunque su indicación disminuyó de forma significativa en el período 2008-2014 (48,7 vs. 65,8% en 2000-2007;  $p<0,0001$ ). Las mujeres que llegaron al parto con viremia controlada tuvieron mayor probabilidad de parto vaginal (26,4 vs. 17,1%;  $p=0,002$ ). El tipo de parto no influyó en la probabilidad de TV del VIH. La ausencia de profilaxis intraparto con ZDV asoció un mayor riesgo de TV ( $p=0,02$ ). No se observó ningún caso de TV en partos vaginales en los que la madre tuviera CV indetectable.



**Figura 2.** Vía de adquisición materna del VIH a lo largo de los años de la cohorte.

#### Características neonatales

Un 78,3% de los recién nacidos fueron a término, un 19,8% prematuros moderados y solo un 1,9% prematuros extremos, con una reducción de partos prematuros en el período 2008-2014 respecto al primer período de la cohorte (16,4 vs. 24,6%;  $p=0,003$ ). De los 1.032 niños incluidos en la cohorte, 12 (1,2%) fallecieron y 10 casos (0,9%) se perdieron durante el seguimiento (fig. 1).

#### Análisis comparativo

El análisis comparativo entre las gestantes españolas e inmigrantes se detalla en la tabla 4. El porcentaje de embarazos de mujeres inmigrantes fue mayor en el período 2008-2014 que en el 2000-2007 (50,2 vs. 22,8%, respectivamente;  $p<0,0001$ ). El diagnóstico de infección por VIH se realizó principalmente antes del embarazo en las gestantes autóctonas, con diferencia significativa respecto a las inmigrantes (85,8 vs. 57,8%;  $p<0,0001$ ). Aproximadamente, una de cada 4 gestantes autóctonas consumió tóxicos durante el embarazo (24,4 vs. 3,8% en inmigrantes;  $p<0,0001$ ). No se hallaron diferencias en la situación inmunológica entre ambos grupos. Las mujeres inmigrantes recibieron TAR durante  $\geq 6$  semanas en el embarazo con mayor frecuencia (76,8 vs. 68,9%;  $p=0,02$ ) y llegaron más a menudo con viremia indetectable al parto (72,7 vs. 57,8%;  $p<0,001$ ). No hubo diferencias con relación al tipo de TAR (inhibidores de proteasa vs. ITINAN) según el origen materno ( $p=0,14$ ). La prematuridad fue más común entre las autóctonas (22,9 vs. 15,6%;  $p=0,02$ ) y no hubo diferencias en el uso de ZDV intraparto ni en el tipo de parto entre autóctonas e inmigrantes. Tampoco encontramos diferencias en la tasa de TV del VIH entre mujeres autóctonas e inmigrantes ( $p=0,6$ ) (tabla 2).

#### Discusión

Las mujeres embarazadas son un grupo poblacional de especial importancia para el cribado de la infección por VIH, porque un diagnóstico precoz y un manejo adecuado prácticamente eliminan el riesgo de TV del VIH al niño.

Los resultados de nuestro estudio reflejan los cambios clinico-epidemiológicos en la epidemia de VIH en Catalunya, así como la evolución de las medidas preventivas de la TV del VIH en los países de alta renta en los últimos 15 años. Se observa un aumento progresivo del porcentaje de gestantes inmigrantes a lo largo del período de estudio, y la distribución por países de origen es similar a la encontrada por otros autores<sup>9-12</sup>, con un claro predominio de las mujeres de África subsahariana<sup>4</sup>.

Desde 1994, el Departament de Salut de Catalunya recomienda hacer el cribado de la infección por VIH durante el primer trimestre a todas las gestantes<sup>13</sup>. En nuestro estudio, el 76,9% de las mujeres fueron diagnosticadas antes del embarazo y se evidenciaron diferencias significativas entre las mujeres autóctonas e inmigrantes. Estas últimas fueron diagnosticadas más frecuentemente durante el embarazo, que puede representar el primer contacto con el sistema sanitario de la mujer inmigrante, más joven, asintomática y con un mayor deseo reproductivo, tal y como puso en evidencia un estudio de la cohorte CoRis<sup>14</sup>. Resultados parecidos habían

**Tabla 4**  
Análisis descriptivo de variables maternas y gestacionales en general y por país de origen materno

Características maternas	Número total de madres N=909	Autóctonas (N=486)	Inmigrantes (N=236)	Valor de p
<i>Edad al diagnóstico (años)</i>	N=752	N=422	N=214	
Media ± DE	25,11 ± 6,23	24,63 ± 6,8	26,37 ± 4,69	<b>0,0002</b>
<i>Edad en el parto (años)</i>	N=913 (1.009)	N=513 (1.009)	N=248 (1.009)	
Media ± DE	31,35 ± 5,64	32,23 ± 5,77	29,87 ± 5,14	<b>&lt;0,0001</b>
<i>Vía de infección</i>	N=727	N=411	N=177	
Sexual	535 (73,6%)	266 (64,7%)	170 (96%)	<b>&lt;0,0001</b>
UDVP	192 (26,4%)	145 (35,3%)	7 (4%)	
<i>Co-infección por VHC</i>	N=717	N=380	N=189	<b>&lt;0,0001</b>
	259 (36,1%)	187 (49,2%)	18 (9,5%)	
<i>Co-infección por VHB</i>	N=700	N=363	N=194	0,5058
	57 (8,1%)	28 (7,7%)	12 (6,6%)	
<i>Sida</i>	N=582	N=307	N=167	0,8055
	99 (17%)	56 (18,2%)	32 (19,2%)	
<i>Diagnóstico de infección por VIH en relación con la gestación</i>	N=809	N=444	N=225	<b>&lt;0,0001</b>
Antes	622 (76,9%)	381 (85,8%)	130 (57,8%)	
Durante/Intraparto	187 (23,1%)	63 (14,2%)	95 (42,2%)	
Características gestación	Número total de madres N=1.009	Autóctonas (N=547)	Inmigrantes (N=263)	Valor de p
<i>Edad gestacional al nacimiento</i>	N=976	N=536	N=250	
media ± DE	37,36 ± 2,2	37,25 ± 2,13	37,63 ± 2,2	<b>0,0209</b>
<i>Prematuridad</i>	N=976	N=536	N=250	<b>0,0177</b>
	201 (20,6%)	123 (22,9%)	39 (15,6%)	
<i>Tóxicos maternos</i>	N=1.003	N=546	N=260	<b>&lt;0,0001</b>
	174 (17,3%)	133 (24,4%)	10 (3,8%)	
<i>Estadios inmunológicos (según recuento de linfocitos CD4 próximo al parto)</i>	N=555	N=299	N=153	0,83
Estadio 1	351 (63,2%)	187 (62,5%)	93 (60,8%)	
Estadio 2	169 (30,5%)	92 (30,8%)	51 (33,3%)	
Estadio 3	35 (6,3%)	20 (6,7%)	9 (5,9%)	
<i>CV VIH próxima al parto</i>	N=723	N=398	N=198	<b>0,0004</b>
Detectable	264 (36,5%)	168 (42,2%)	54 (27,3%)	
<i>TAR</i>	N=1.009	N=547	N=263	<b>0,02</b>
Sí	777 (77%)	377 (68,9%)	202 (76,8%)	
<i>Tipo TAR</i>		N=416	N=224	0,45
TAR combinado (con inhibidores de proteasa y/o ITINAN)	633 (81,5%)	346 (83,2%)	181 (80,8%)	
Otras combinaciones (monoterapia/biterapia)	144 (18,5%)	70 (16,8%)	43 (19,2%)	

CV VIH: carga viral del virus de la inmunodeficiencia humana, ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, TAR: tratamiento antirretroviral, UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral, VHB: virus de la hepatitis B, VHC: virus de la hepatitis C.  
En negrita, los valores de p significativos para la asociación del análisis de la variable en función del origen materno.

sido comunicados en Francia, donde se puso en evidencia que en especial las gestantes infectadas procedentes de África eran diagnosticadas en el embarazo<sup>15</sup>. En otros estudios de cohortes de nuestro país también se demostraron diferencias en el momento del diagnóstico, así en Madrid cerca del 70% de las gestantes inmigrantes fueron diagnosticadas en el embarazo, frente al 19,4% de las autóctonas<sup>16</sup>. Por el contrario, el diagnóstico antes de la gestación, muchas veces por la presencia de manifestaciones clínicas asociadas a la infección de UDVP o por conductas de riesgo para la misma, sucedió en el 85,8% de las mujeres autóctonas. Por todo ello, las mujeres inmigrantes deberían ser un claro objetivo de los programas de prevención y promoción de la salud en el embarazo<sup>5</sup>. Desafortunadamente, no dispusimos de datos de la fecha de llegada a España de las mujeres de la cohorte, que probablemente explicarían el diagnóstico tardío en algunos casos.

Nuestros resultados demuestran y refuerzan la importancia del cribado universal de la infección por VIH en el primer trimestre del embarazo, pues permite el diagnóstico de un porcentaje elevado de gestantes inmigrantes y el inicio de TAR, para evitar la transmisión de la infección. Asimismo, el inicio del TAR en

el primer trimestre se demuestra suficiente para llegar al final de la gestación con control completo de la replicación viral (CV indetectable), que en nuestra cohorte fue más frecuente en el grupo de mujeres inmigrantes. El riesgo de TV de la infección por VIH no fue diferente entre gestantes autóctonas e inmigrantes.

La coinfección por VHC afectó al 36,1% de las mujeres, un porcentaje claramente superior al de otras cohortes de mujeres con infección por VIH<sup>17,18</sup>, y se asoció al antecedente de UDVP<sup>17</sup>, antecedente mucho más frecuente entre las gestantes autóctonas, en las que la transmisión UDVP fue más prevalente. De hecho en relación con la vía de adquisición de la infección VIH, en las mujeres infectadas por transmisión sexual la probabilidad de coinfección por el VHC siguió asociada al origen autóctono y el riesgo para una mujer inmigrante fue significativamente menor ( $p < 0,0001$ ).

No se demostró una relación significativa entre el estadio clínico sida y el origen materno; otras cohortes españolas han observado resultados parecidos<sup>16</sup>. Recibieron TAR la mayoría de las gestantes (89,2%), aunque el 36,7% de las pacientes no consiguieron CV indetectable en el momento del parto. No disponemos de datos de adherencia al TAR o de mutaciones virales asociadas a resistencia

que expliquen estos hallazgos; asimismo, podríamos pensar que las combinaciones de TAR más potentes en los últimos años facilitarían un mejor control de la viremia, aunque no hubo diferencias entre los 2 períodos analizados.

A finales de los 90, la cesárea electiva se convirtió en una medida preventiva más para evitar la TV del VIH<sup>19,20</sup>. En el período 1987-2003, esta vía de parto aumentó en la cohorte NENEXP del 32,2 al 58,2% ( $p < 0,001$ )<sup>10</sup>; no obstante, se ha demostrado que la mejoría en el control de la viremia con el TAR materno permite el parto vaginal seguro en la gestante infectada y, en los últimos años, los partos vaginales aumentaron significativamente del 17,1% en 2000-2007 al 33,2% en 2008-2014 ( $p < 0,0001$ ). En nuestro estudio no se observó ningún caso de TV en partos vaginales en los que la madre tuviera CV indetectable. Como ya se ha demostrado en otros estudios<sup>21,22</sup>, la vía vaginal sería la vía de parto electiva en todas las mujeres que reciben TAR y presentan un control completo de la replicación viral al final de la gestación, en ausencia de otras indicaciones de cesárea. En cambio, la cesárea fue un factor protector determinante para disminuir la TV del VIH en aquellas mujeres que recibieron TAR de forma subóptima o que no recibieron TAR en ningún momento de la gestación ( $p < 0,01$ )<sup>23</sup>.

La incidencia de prematuridad en nuestro estudio fue significativamente mayor que la publicada en la memoria de «Indicadores de salud perinatal a Catalunya. Any 2014. Informe complet»<sup>24</sup> para la población de mujeres que dan a luz en esta comunidad. En la población general, los partos pretérmino se producen en un 6-10% de nacimientos y son el principal contribuyente a la morbimortalidad perinatal en todo el mundo<sup>25,26</sup>. En varios estudios, incluyendo metaanálisis y series de casos y controles, se ha evidenciado una asociación entre la infección por VIH y la prematuridad, con tasas que van del 18 al 29%<sup>27-31</sup>, como sucede en nuestro estudio (21,7%). Varios autores han reportado una mayor incidencia de prematuridad entre las mujeres que recibieron TAR, en particular cuando este incluía inhibidores de la proteasa<sup>32-37</sup>, que no hemos observado en nuestro estudio.

En una publicación previa sobre la cohorte NENEXP (período 1987-2003) se estudió a 1.105 parejas madres-hijo y se demostró que la tasa de TV del VIH se redujo del 20,4 al 3,5% ( $p < 0,001$ )<sup>10</sup>. Esta tasa se ha reducido aún más en el período 2000-2014 hasta alcanzar la cifra del 1,4%, sin registrarse ningún caso de TV del VIH en la cohorte NENEXP de Catalunya en los últimos 4 años.

El tamaño de la muestra analizada en la cohorte NENEXP es uno de los puntos fuertes del estudio. La participación en el estudio de la cohorte NENEXP representó un 55,3% (25.951/46.952) del total de partos en hospitales públicos de Catalunya en 2014<sup>24</sup>.

Como limitaciones del estudio cabe resaltar que no se incluyeron algunos hospitales públicos y tampoco los hospitales del sector privado. Del total de gestaciones registradas inicialmente en la cohorte tuvimos que excluir un 5,8% (62/1071). También cabe destacar que existen datos perdidos de algunas variables, como la edad al diagnóstico (un 17,3% de datos perdidos), la vía de infección materna (20%), y sobre todo el estadio inmunológico materno (43,8%) y la CV (26,6%) próximos al parto, que potencialmente podrían sesgar el análisis de los factores de riesgo asociados a la TV del VIH.

Al tratarse de una cohorte de 15 años de seguimiento (2000-2014) y teniendo en cuenta que la evidencia en relación con la conveniencia de repetir el test para VIH en el tercer trimestre de embarazo ha sido consensuada principalmente en los últimos años<sup>8</sup>, no podemos recomendar este cribado a partir de los resultados de nuestro estudio. No obstante, se ha demostrado que debería incorporarse en el cribado de las gestantes para identificar nuevas infecciones durante el embarazo<sup>8</sup>.

Aunque el objetivo del estudio no era analizar el seguimiento de los hijos de madres seropositivas de la cohorte, disponemos de esos datos y esperamos mostrar en un futuro próximo sus resultados.

## Conclusiones

Nuestro estudio demuestra un aumento progresivo del origen inmigrante de las gestantes con infección por VIH en Catalunya; por lo general se trata de una mujer de origen subsahariano, más joven en el momento del parto, con poca comorbilidad, y diagnosticada durante el embarazo, aunque las cifras de TV son equivalentes a las de la mujer autóctona. No obstante, se pone en evidencia que faltan programas de detección precoz de la infección por VIH en la población inmigrante. Es importante mantener una buena atención prenatal en este colectivo asegurando la implementación de los protocolos de atención al embarazo.

## Financiación

Ninguna.

## Conflicto de intereses

No se declaran conflictos de intereses.

## Agradecimientos

A todos los miembros del grupo de investigación de NENEXP.

## Anexo 1. Autores colaboradores

Olga Calavia (Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona), Lourdes García (Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme), Maite Coll (Hospital General de Granollers, Barcelona), Valentí Pineda (Consorci Sanitari Parc Taulí, Sabadell, Barcelona), Neus Rius (Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Tarragona), Núria Rovira (Hospital General de Manresa, Barcelona), Joan Masip (Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i SIDA de Catalunya-CEEISCAT).

## Anexo 2.

El proyecto de estudio de la cohorte NENEXP se inicia en Catalunya en el año 2000 y ha contado con el soporte de FIPSE en sus diversas renovaciones: FIPSE 3081/99; FIPSE 36352/02 y 36535/05; ha aportado conocimiento sobre la evolución de la TV del VIH en Catalunya, así como de la evolución de la infección en las mujeres embarazadas en los últimos años.

## Bibliografía

1. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. "UNAIDS/JC2502/1/E"- Revised and reissued, November 2013. UNAIDS 2013. [acceso 10 Abr 2016]. Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf)
2. Ray M, Logan R, Sterne JA, Hernández-Díaz S, Robins JM, Sabin C, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24:123-37.
3. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Vigilancia epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida-S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología- Centro Nacional de Epidemiología-ISCIII, junio, 2015 [consultado 10 Abr 2016]. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf\\_sida/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2015.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_VIH_SIDA_2015.pdf)
4. INE 2015 [acceso 10 Abr 2016]. Disponible en: [www.ine.es/prensa/np917.pdf](http://www.ine.es/prensa/np917.pdf).
5. Del Amo J, Bröring G, Hamers FF, Infuso A, Fenton K. Monitoring HIV/AIDS in Europe's migrant communities and ethnic minorities. *AIDS*. 2004;18:1867-73.
6. Yebra G, Rivas P, Herrero MD, López M, de Mulder M, Puente S, et al. Clinical differences and viral diversity between newly HIV type 1-diagnosed African and non-African patients in Spain (2005-2007). *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25:37-44.

7. Informe epidemiològic CEEISCAT, Sistema de Vigilància Epidemiològica de la infecció pel VIH i la SIDA a Catalunya. CEEISCAT 2015, Agència de Salut Pública de Catalunya, Generalitat de Catalunya [acceso 20 May 2016]. Disponible en: [http://www.ceeiscat.cat/documents/sives2015\\_CAST.pdf](http://www.ceeiscat.cat/documents/sives2015_CAST.pdf)
8. Grupo de expertos de la Secretarí del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical, GESIDA, 2013 [acceso 10 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2013/gesidadcyr2013-SeguimientolnVIHEmbarazo.pdf>
9. Orío M, Peña JM, Rives MT, Sanz M, Bates I, Madero R, et al. Changes in vertical HIV transmission: Comparison between 1994 and 2004. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:321-4.
10. Rojano i Luque X, Almeda Ortega J, Sanchez Ruiz E, Fortuny I, Guasch C, Bertrán I, et al. Evolución de la transmisión vertical del VIH en Cataluña durante el período 1987-2003. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:487-93.
11. Condes E, Barros C, Merino F, Ruiz-Galiana J. Infección por el VIH en el adulto: cambios epidemiológicos durante 25 años (1983-2008) en un área de la Comunidad de Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:156-61.
12. Caro-Murillo AM, Castilla Catalán J, del Amo Valero J. Epidemiología de la infección por VIH en inmigrantes en España: fuentes de información, características, magnitud y tendencias. *Gac Sanit*. 2010;24:81-8.
13. Programa per a la Prevenció i el Control de la sida. Embaràs i Sida. Què cal tenir en compte? [tríptic]. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, Generalitat de Catalunya; 1994.
14. Hernando V, Alejos B, Álvarez D, Montero M, Pérez-Ellías MJ, Blanco JR, et al. Reproductive desire in women with HIV infection in Spain, associated factors and motivations: A mixed-method study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014;14:194 [acceso 10 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/194>
15. Frange P, Chaix ML, Veber F, Blanche S. Missed opportunities for HIV testing in pregnant women and children living in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:e60-2.
16. Holgado-Juan M, Holgado-Juan MC, García-Ron MT, Esteban-Fernández FJ, Prieto-Tato LM, Ramos-Amador JT, et al. Características de una cohorte materna con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:147-51.
17. Landes M, Newell ML, Barlow P, Fiore S, Malyuta R, Martinelli P, et al. Hepatitis B or hepatitis C coinfection in HIV-infected pregnant women in Europe. *HIV Medicine*. 2008;9:526-34.
18. Loutfy MR, Raboud JM, Wong J, Yudin M, Diong C, Blitz S, et al. High prevalence of unintended pregnancies in HIV-positive women of reproductive age in Ontario, Canada: A retrospective study. *HIV Medicine*. 2012;13:107-17.
19. Maguire A, Sánchez E, Fortuny C, Casabona J. Potential risk factors for vertical HIV-1 transmission in Catalonia, Spain: The protective role of cesarean section. *AIDS*. 1997;11:1851-7.
20. European Collaborative Study. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: Changing practices in Western Europe. *HIV Medicine*. 2010;11:368-78.
21. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS*. 2014;28:1049-57.
22. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Tookey PA. Trends in management and outcome of pregnancies in HIV-infected women in the UK and Ireland, 1990-2006. *BJOG*. 2008;115:1078-86.
23. Forbes JC, Alimenti AM, Singer J, Brophy JC, Bitnun A, Samson LM, et al. A national review of vertical HIV transmission. *AIDS*. 2012;26:757-63.
24. Indicadors de salut perinatal a Catalunya. Agència de Salut Pública de Catalunya, Generalitat de Catalunya, 2014 [acceso 10 Abr 2016]. Disponible en: [http://salutpublica.gencat.cat/ca/vigilancia.salut\\_publica/monitoratge\\_perinatal](http://salutpublica.gencat.cat/ca/vigilancia.salut_publica/monitoratge_perinatal).
25. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet*. 2002;360:1489-97.
26. Chandiramani M, Shennan A. Preterm labour: Update on prediction and prevention strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18:618-24.
27. 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;21:607-15.
28. Boer K, Nellen JF, Patel D, Timmermans S, Tempelman C, Wibaut M, et al. The AmRo study: Pregnancy outcome in HIV-1-infected women under effective highly active antiretroviral therapy and a policy of vaginal delivery. *BJOG*. 2007;114:148-55.
29. Marti C, Pena JM, Bates I, Madero R, de Jose I, Pallardo LF, et al. Obstetric and perinatal complications in HIV-infected women. Analysis of a cohort of 167 pregnancies between 1997 and 2003. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:409-15.
30. Azria E, Moutafoff C, Schmitz T, le Meaux JP, Krivine A, Pannier E, et al. Pregnancy outcomes in women with HIV type-1 receiving a lopinavir/ritonavir-containing regimen. *Antivir Ther*. 2009;14:423-32.
31. Haeri S, Shauer M, Dale M, Leslie J, Baker AM, Saddlemire S, et al. Obstetric and newborn infant outcomes in human immunodeficiency virus-infected women who receive highly active antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:315, e1-315 e5.
32. European Collaborative Study; Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS*. 2000;14:2913-20.
33. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: The health of uninfected children born to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32:380-7.
34. Cotter AM, Garcia AG, Duthely ML, Luke B, O'Sullivan MJ. 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.
35. Ravizza M, Martinelli P, Bucciari A, Fiore S, Alberico S, Tamburrini E, et al. Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women. *J Infect Dis*. 2007;195:913-4 [réplica autor 6-7].
36. Martin F, Taylor GP. Increased rates of preterm delivery are associated with the initiation of highly active antiretroviral therapy during pregnancy: A single-center cohort study. *J Infect Dis*. 2007;196:558-61.
37. Grosch-Woerner I, Puch K, Maier RF, Niehues T, Notheis G, Patel D, et al. Increased rate of prematurity associated with antenatal antiretroviral therapy in a German/Austrian cohort of HIV-1-infected women. *HIV Medicine*. 2008;9:6-13.

**IMPACT OF IMMIGRATION IN HIV MOTHER-TO-CHILD  
TRANSMISSION IN WESTERN EUROPE**

Journal:	<i>HIV Medicine</i>
Manuscript ID	HIV-L-11-2016-3634
Manuscript Type:	Letter to the Editor
Date Submitted by the Author:	07-Nov-2016
Complete List of Authors:	Soriano-Arandes, Antonio; 1Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit. Vall d'Hebron Research Institute Noguera, Antoni; Fortuny, Claudia; Hospital San Joan de Déu, Inmuno-Pediatría;
Keywords:	antiretrovirals, human immunodeficiency virus, immigration, mother-to-child transmission

SCHOLARONE™  
Manuscripts

Review

De: on behalf of + HIVedoffice+wiley.com@manuscriptcentral.com en nombre de HIV Medicine

<on behalf of + HIVedoffice+wiley.com@manuscriptcentral.com>

Enviado: domingo, 13 de noviembre de 2016 13:13

Para: Claudia Fortuny Guash

Asunto: HIV Medicine - Decision on Manuscript ID HIV-L-11-2016-3634

13-Nov-2016

Dear Dr Fortuny,

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "IMPACT OF IMMIGRATION IN HIV MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION IN WESTERN EUROPE" in its current form for publication in HIV Medicine. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of HIV Medicine, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Now that your manuscript has been accepted for publication may we point out, please, that a 'snappy' title and better keywords can often make a very significant difference to the number of article citations achieved. If you feel that there is the possibility to improve either or both of these features before publication then we would ask you, please, to communicate this to the publisher (Wiley-Blackwell) when they send you the proofs for approval.

As your paper has been accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper. Please see the author guidelines for more information under the COPYRIGHT ASSIGNMENT section.

Sincerely,

Professor Brian Gazzard

Professor Jens Lundgren

Editors, HIV Medicine

HIVedoffice@wiley.com, HIVedoffice@gmail.com

**IMPACT OF IMMIGRATION IN HIV MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION IN WESTERN EUROPE**

<sup>1</sup>Antonio SORIANO-ARANDES MD, <sup>2,3,4</sup>Antoni NOGUERA-JULIAN MD, PhD, <sup>2,3,4</sup>Clàudia FORTUNY MD, PhD, and the NENEXP Cohort Study Group.

<sup>1</sup>Pediatric Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit. Vall d'Hebron Research Institute. Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Malalties infeccioses i resposta inflamatòria sistèmica en pediatria. Unitat d'Infeccions, Servei de Pediatria. Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu; Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Departament de Pediatria, Universitat de Barcelona; Barcelona, Spain.

<sup>4</sup>CIBER de Epidemiologia y Salud Pública (Ciberesp, Spain).

**Running head:** Migration and HIV mother-to-child transmission

**Corresponding author:**

Prof. Clàudia Fortuny

Infectious Diseases Unit, Pediatrics Department

Passeig Sant Joan de Déu 2, 08950 Esplugues de Llobregat (Spain)

Phone number: +34932804000 (ext. 80052)

Fax number: +34932033959

E-mail address: [cfortuny@sjdhospitalbarcelona.org](mailto:cfortuny@sjdhospitalbarcelona.org)

**Keywords:** antiretrovirals, human immunodeficiency virus, immigration, mother-to-child transmission

**Wordcount:** 518 words

The authors have no conflicts of interest to disclose.

In their recent article [1], French and colleagues nicely describe improvements in the timeliness of antenatal care booking and antiretroviral (ART) initiation in HIV-infected pregnant women in the UK in recent years, that have allowed the rates of HIV mother-to-child (HIV-MTCT) to consistently fall below 0.5%. Notably, three-quarters of their population are women from sub-Saharan Africa (SSA). In 2014, 57.1% of newly diagnosed HIV-infected women in Spain were immigrants, mainly from SSA and Latin America [2]. Both figures reflect the impact of immigration in the current epidemiology of HIV-MTCT in Western Europe.

The NENEXP Cohort of HIV-exposed mother-child pairs in Catalonia (Spain; see **Appendix**) prospectively included 909 pregnant women, 1,009 pregnancies and 1,032 children from 2000 to 2014 [3]. Overall, 32.7% of the mothers were of foreign origin (mostly from SSA, 53.4%) and this rate increased over time ( $p < 0.0001$ ). When compared to autochthonous mothers, immigrant women were younger at HIV diagnosis, mainly heterosexually-infected and also more often diagnosed during their first pregnancy, younger at delivery of the first child and less co-infected with hepatitis C virus. During pregnancy, they were less prone to drug use, and more often used antenatal ART and reached delivery with undetectable HIV viral loads. No differences were observed in the immunological situation during pregnancy, gestational age at birth or HIV-MTCT rate, which was 1.4% (95%CI 0.8 to 2.3) in the whole cohort. In multivariable analysis, only detectable viral load at delivery was associated with a higher risk for HIV-MTCT ( $p = 0.01$ ) [3], as in other cohort studies in Europe [4].

The earlier ART is initiated during pregnancy, the lower the risk for HIV-MTCT [5]. Current Spanish guidelines recommend ART initiation at 12-14 gestational weeks in untreated HIV-infected pregnant women [6], earlier than UK ones (by 24 gestational weeks) [7]. In the UK, in previously diagnosed women, late booking of first antenatal appointment was associated with foreign origin. In newly diagnosed women, late booking was also associated with SSA origin and women from most African regions started ART later than those UK-born. Twelve of 16 perinatally-infected children (HIV-MTCT crude rate, 0.4%) were born to women booking late, 11 of whom were not on ART at conception. Immigrant mothers in the NENEXP Cohort were more commonly diagnosed with HIV infection during their first pregnancy but, in contrast to UK

pregnancies of foreign origin, were more likely to deliver with optimal control of HIV replication than autochthonous Catalan women. Unfortunately, data on timing of booking for antenatal care or antenatal ART initiation were not available in NENEXP. Different study periods and methods make comparison between studies difficult. However, it should also be kept in mind that the HIV/AIDS epidemic in Spain, especially in the early years, was mainly driven by intravenous drug use, a condition associated with social inequalities (educational and economic level, and health service availability) that increase risk of HIV-MTCT [8]. While social and cultural barriers need to be overcome to warrant the access of migrant HIV-infected pregnant women to optimal antenatal care services, our results emphasise the need to identify the risk factors of HIV-MTCT at a local level, in order to implement specific interventions.

## References

1. French CE, Thorne C, Byrne L, Cortina-Borja M, Tookey PA. Presentation for care and antenatal management of HIV in the UK, 2009-2014. *HIV Med* 2016. Epub ahead of print.
2. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2015 [Accessed November 2016]. Available from: [https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH\\_SIDA\\_2015.pdf](https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf)
3. Soriano-Arandes A, Noguera-Julian A, López-Lacort M *et al.* [Pregnancy as an opportunity to diagnose human-immunodeficiency virus immigrant women in Catalonia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016. Epub ahead of print.
4. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J *et al.* Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22: 289-299.
5. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M *et al.* Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. *AIDS* 2014; 28: 1049-1057.
6. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical, GESIDA, 2013. [Accessed November 2016]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2013/gesidadcyr2013-SeguimientoInfVIHEmbarazo.pdf>
7. de Ruiter A, Taylor GP, Clayden P *et al.* British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2012 (2014 interim review). *HIV Med* 2014; 15 (Suppl 4): 1-77.
8. Palladino C, Bellón JM, Perez-Hoyos S *et al.* Spatial pattern of HIV-1 mother-to-child-transmission in Madrid (Spain) from 1980 till now: demographic and socioeconomic factors. *AIDS* 2008; 22: 2199-2205.

**Appendix.**

The NENEXP Cohort Study is still ongoing and includes HIV-exposed mother-child pairs provided that maternal HIV infection is diagnosed before or during pregnancy, at birth or within 72 hours after delivery. Maternal informed consent is also required. The Study was partially funded by FIPSE Grants 3081/99, 36352/02, 36535/05 and 36721/08 (Spanish Ministry of Health). Current participating centres and investigators are: Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona (Pere Soler-Palacín, Antoinette Frick), Hospital Universitari del Mar, Barcelona (Antonio Mur), Hospital Universitari Germans Trías I Pujol, Badalona (María Méndez, Carlos Rodrigo), Hospital Universitari Josep Trueta, Girona (Lluís Mayol), Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida (Teresa Vallmanya), Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona (Olga Calavia), Consorci Sanitari del Maresme, Mataró (Lourdes García), Hospital General de Granollers (Maite Coll), Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell (Valentí Pineda), Hospital Universitari Sant Joan, Reus (Neus Rius), Fundació Althaia, Manresa (Núria Rovira), and Centre d'Estudis Epidemiològics de Catalunya (Jordi Casabona, Dolors Carnicer-Pont).



Esplugues, 20 de Gener de 2015

Per la present com a Investigadora del Estudi NENEXP (Nens Exposats al VIH i a fàrmacs antiretrovirals), estudi prospectiu que inclou els principals Hospitals catalans, faig contar que:

- El Dr. **Antoni Soriano Arandes**, es co-investigador del estudi des de l'any 2007, i a partir del 2012 es el Coordinador i responsable de la base de dades i del seu anàlisi.

Atentament

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'CF' or similar, written over a light blue rectangular background.

Dra. Clàudia Fortuny Guasch

Coordinadora Unitat malalties Infeccioses

Investigadora NENEXP

## **Anexo 6. Grupo de investigadores colaboradores del estudio de la cohorte NENEXP**

- Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat): Dra. Claudia Fortuny Guasch, Dr. Antoni Noguera-Julian
- Hospital Universitari Vall d'Hebrón (Barcelona): Dra. Concepció Figueras Nadal, Dr. Pere Soler-Palacín
- Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona): Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Lliria, Dra. María Méndez Hernández
- Hospital del Mar (Barcelona): Dr. Antonio Mur Sierra
- Hospital de Mataró (Mataró): Dra- Lourdes García Rodríguez
- Hospital de Granollers (Granollers): Dra. Maite Coll Sibina
- Hospital Arnau de Vilanova (Lleida): Dra. Teresa Vallmanya Cucurull
- Hospital Parc Taulí (Sabadell): Dr. Valentí Pineda Solas
- Hospital Joan XXIII (Tarragona): Dra. Olga Calavia Garsaball
- Hospital Sant Joan (Reus): Dra. Neus Rius Gordillo
- Hospital Josep Trueta (Girona): DR. Ll. Mayol
- Hospital Sant Joan de Déu de Manresa: Dra. Núria Rovira