

# Cribado serológico anónimo de infección VIH en sangre de cordón umbilical por el sistema de lotes

C. Ochoa Sangrador<sup>1</sup>, P. Brezmes Valdivieso<sup>2</sup>, A. Carrascal Tejado<sup>1</sup>, J. Pérez Carretero<sup>2</sup>, J.L. Castaño Almendral<sup>3</sup>

**Resumen.** *Objetivos:* Estimar la prevalencia de infección VIH en mujeres gestantes del área de salud de Zamora, mediante un estudio anónimo no relacionado, y valorar el porcentaje de casos de infección no diagnosticados con una pauta de examen no sistemático.

*Sujetos y métodos:* Recogida de las muestras de sangre de cordón umbilical de 2.695 recién nacidos en el Hospital Virgen de la Concha de Zamora (Junio 1994 – Diciembre 1996). Almacenamiento bajo código numérico aleatorio sin datos de identificación. Determinación de anticuerpos anti-VIH en los sueros por el sistema de lotes con ensayo inmunoenzimático y comprobación por Western-Blot. Registro neonatal sistemático de todos los casos conocidos de infección materna por VIH entre los nacimientos de nuestro centro durante el mismo periodo.

*Resultados:* En las 2.695 muestras analizadas se detectaron 4 positivas lo que supone una prevalencia de infección VIH en la gestante de nuestro medio de 0,15 % (IC 95% 0,04-0,37). Durante el mismo periodo sólo se diagnosticaron 3 casos de infección entre mujeres con factores de riesgo que tenían una infección ya diagnosticada. Estimamos que en nuestro medio al menos un 25% de los casos de infección no son diagnosticados.

*Conclusiones:* Consideramos que en nuestro medio debe recomendarse la realización de estudio serológico de infección por el VIH a todas las mujeres embarazadas.

*An Esp Pediatr 1999;50:603-606.*

**Palabras clave:** Seroprevalencia. Virus de la inmunodeficiencia humana. Sistema de Lotes.

## ANONYMOUS SCREENING OF UMBILICAL CORD BLOOD FOR HIV INFECTION BY USING A LOTS SYSTEM

**Abstract.** *Objective:* The aim of this study was to estimate the sero-prevalence of HIV infections in pregnant women of the health area of Zamora, Spain by unlinked anonymous screening and to estimate the percentage of non-diagnosed cases by non-systematic screening.

*Patients and methods:* Umbilical cord blood samples of 2,695 newborns at "Virgen de la Concha" hospital of Zamora collected between January 1994 and December 1996 were stored with a code number and with no personal identification. HIV antibody testing in the serum from the umbilical cord blood was performed with an enzyme-immunoassay using pooled sera and verified with Western blot. All children born to HIV-infected women during the same period were registered.

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. <sup>2</sup>Servicio de Análisis Clínicos. <sup>3</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

*Correspondencia:* Dr. Carlos Ochoa Sangrador. Unidad de Investigación. Hospital Virgen de la Concha. Avd. Requejo 35. 49029- Zamora.

*Recibido:* Enero 1999

*Aceptado:* Abril 1999

*Results:* Four of 2,695 samples were seropositive. HIV prevalence was 0.15% (CI 95%, 0.04-0.37). During the same period only 3 children born to HIV infected women were recognized. We estimate that at least 25% of seropositive women were undetected.

*Conclusions:* We conclude that routine HIV screening should be offered to all pregnant women.

**Key words:** Human immunodeficiency virus. Sero-prevalence HIV. Pooled sera.

## Introducción

La mayoría de los casos de sida pediátrico se originan por transmisión vertical madre-hijo, siendo España el país europeo con mayor número de casos adquiridos por este mecanismo<sup>(1)</sup>. La extensión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre las mujeres en edad fértil, asociada al consumo de drogas inyectadas o al mantenimiento de relaciones sexuales con hombres infectados, ha sido el principal factor implicado en la aparición de altas tasas de incidencia de infección pediátrica.

Resulta, por tanto, de gran importancia conocer la prevalencia de infección materna en nuestro medio y monitorizar su evolución. Esta prevalencia ha podido ser estimada mediante estudios de cribado neonatal anónimo no relacionado. La presencia de anticuerpos anti-VIH en el suero de los recién nacidos es un reflejo de la infección materna; los anticuerpos son adquiridos pasivamente a través de la placenta por lo que no traducen infección neonatal. Estudios realizados entre 1990 y 1994 en distintas áreas geográficas de nuestro país, muestran cifras de prevalencia de infección materna entre un 0,14% y un 0,32%<sup>(2,3)</sup>.

La tasa de transmisión de infección madre-hijo se sitúa, en ausencia de intervención, en torno al 20%<sup>(4-6)</sup>. El empleo de distintas medidas preventivas, fundamentalmente el tratamiento con zidovudina a las mujeres infectadas durante la gestación<sup>(7)</sup> y la cesárea electiva en el parto<sup>(8)</sup>, ha conseguido reducir llamativamente en los últimos años la incidencia de infección pediátrica<sup>(9)</sup>.

Las recomendaciones en cuanto a la necesidad de realizar cribado de infección por VIH en la mujer gestante han ido cambiando con el tiempo. Inicialmente se consideraba que sólo debía ofrecerse la detección de anticuerpos frente al VIH a aquellas gestantes con factores de riesgo<sup>(10)</sup>. Esta estrategia tenía el inconveniente de que la identificación de embarazadas de riesgo fallaba con frecuencia por infradeclaración o desconocimiento<sup>(11-15)</sup>. Los hallazgos del ensayo clínico ACTG 076, publicado en 1994<sup>(7)</sup>, en

el que se demostraba la eficacia del tratamiento con zidovudina en la prevención de la transmisión vertical, condicionaron que se revisaran las pautas de actuación. En la actualidad, se recomienda ofrecer la detección de anticuerpos frente al VIH a todas las gestantes, tengan o no factores de riesgo, considerándose que la prueba debe ser voluntaria tras consentimiento informado<sup>(16)</sup>.

Previamente a que las recomendaciones actuales fueran establecidas, en nuestro centro sólo se realizaba detección de infección VIH en las mujeres con factores de riesgo conocido. En esa situación nos planteamos estimar la seroprevalencia de infección VIH entre las gestantes que daban a luz en nuestro centro y valorar la proporción de casos de infección no diagnosticados con la pauta que venía utilizándose. Esta información nos permitiría establecer cuál era la pauta más correcta a aplicar en nuestro medio. Con el objetivo de obtener estimaciones válidas realizamos un cribado de infección por VIH anónimo no relacionado, en muestras de sangre de cordón de los recién nacidos en nuestro centro entre los años 1994 y 1996. Para reducir el coste del estudio se recurrió a un sistema de análisis de sueros por lotes<sup>(17,18)</sup>.

## Material y métodos

Se realizó un estudio, de diseño transversal observacional descriptivo, para la estimación de la prevalencia de infección VIH en muestras de recién nacidos anónimas no relacionadas. Se recogieron las muestras de sangre de cordón umbilical de 2.695 recién nacidos en el Hospital Virgen de la Concha de Zamora, entre junio de 1994 y diciembre de 1996. Dichas muestras incluían las de los recién nacidos de madres con infección materna por VIH conocida. En el Hospital Virgen de la Concha tienen lugar la mayoría de los partos del área de salud de Zamora; tan sólo un pequeño porcentaje son atendidos en clínicas privadas.

Las muestras eran recogidas en tubo seco en el momento del parto, manteniéndose en frigorífico a 4°C. Diariamente se trasladaban al Servicio de Pediatría donde se les retiraba cualquier dato de identificación y se les colocaba una etiqueta que contenía un número aleatorio de 6 cifras, que permanecía oculto por otra etiqueta opaca superpuesta. Los listados de etiquetas con los números aleatorios generados por ordenador y ocultos fueron elaborados por un informático ajeno al estudio. Una vez etiquetadas las muestras eran llevadas al Laboratorio del hospital, donde se abría el código de identificación, se centrifugaban, se separaban tres alícuotas de suero por muestra y se almacenaban en congelador a -80°C.

Cada 6 meses, se descongelaban a temperatura ambiente las muestras acumuladas en el periodo previo. Se realizaba una dilución combinada en lotes de 10 sueros de forma aleatoria. En las diluciones resultantes se analizaba la presencia de anticuerpos frente al VIH mediante enzimoimmunoensayo (Laboratorios Behring, HIV-1 y HIV-2). Los lotes con reactividad franca o en el límite (punto de corte situado un 85% por debajo del habitual) se repetían y, tras confirmarse la positividad, se analizaban individualmente cada uno de los sueros componentes. Las muestras individuales positivas se confirmaban mediante Western blot (WB), siguiendo los criterios de positividad propuestos por la OMS<sup>(19)</sup>.

Como control de calidad de la técnica, todos los sueros positivos para VIH procesados en el laboratorio del hospital durante el periodo de estudio y 4 controles negativos para cada uno, se analizaron mediante enzimoimmunoensayo de forma ciega en diluciones 1:2, 1:5, 1:10, 1:25 y 1:50.

Simultáneamente a la realización del estudio anónimo, se registraron todos los casos de infección VIH materna conocidos y los identificados mediante cribado selectivo en mujeres con factores de riesgo.

En el diseño del estudio se planteó la posibilidad de recoger información sobre factores de riesgo de infección VIH, que fue desestimada para garantizar al máximo el anonimato de las muestras. No se consideró necesaria la solicitud de consentimiento informado por tratarse de un estudio anónimo y utilizarse muestras de sangre recogidas rutinariamente por otros motivos. El protocolo del estudio fue revisado y evaluado positivamente por la Comisión de Investigación del Hospital.

Se estimó la prevalencia de infección materna por VIH calculando el porcentaje de muestras positivas. Los intervalos de confianza se calcularon por método exacto utilizando el programa EpiInfo 6.

## Resultados

En las 2.695 muestras analizadas se detectaron 4 positivas lo que supone una prevalencia de infección por VIH entre las gestantes que dan a luz en nuestro centro del 0,15% (IC 95% 0,04-0,37), o de 1,5 casos por cada 1.000 mujeres. Durante el mismo periodo sólo se registraron 3 casos de infección entre mujeres con factores de riesgo que tenían una infección ya conocida. Fueron muy pocas las gestantes sin factores de riesgo a las que se les realizó estudio serológico, no detectándose en ninguna de ellas anticuerpos frente al VIH.

Considerando que mediante el cribado selectivo en mujeres de riesgo sólo pudieron diagnosticarse tres casos de infección materna, podemos estimar que en nuestro medio, con dicha pauta, al menos un 25% de los casos no son diagnosticados.

## Discusión

En la decisión de realizar rutinariamente o no cribado de infección por el VIH en la mujer embarazada intervienen diversas circunstancias. La primera circunstancia a considerar es la prevalencia esperada de infección en el área geográfica y grupo poblacional al que pertenece la gestante. También tendrá que cuantificarse el riesgo que exista de infradeclaración o desconocimiento de factores de riesgo de infección entre las embarazadas. Asimismo, habrá que valorar si se podrán instaurar o no en las mujeres diagnosticadas medidas preventivas que reduzcan el riesgo de transmisión vertical de la infección. Por último, tendremos que considerar los costes y beneficios éticos y sanitarios del diagnóstico.

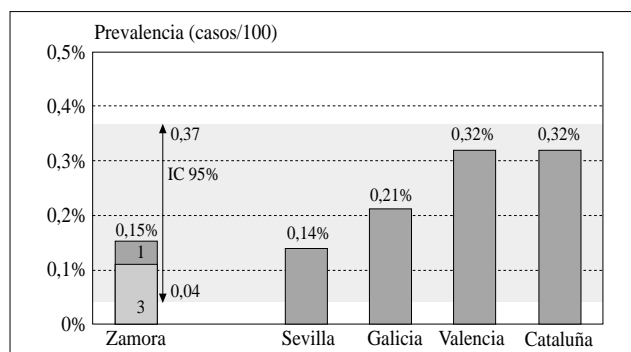
Las estimaciones de prevalencia de infección por el VIH en mujeres en edad fértil presentan grandes diferencias entre las distintas áreas geográficas. Estudios realizados en Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.) han revelado cifras de 0,21% en el estado de Massachusetts<sup>(11)</sup> y de 0,66% en el estado de Nueva

York<sup>(20)</sup>; si sólo se incluían las áreas urbanas de ambos estados las estimaciones se elevaban hasta 0,8% y 1,25%<sup>(11,20)</sup>. Una muestra global de los Estados Unidos reportó un 0,015%<sup>(21)</sup>. En el Reino Unido se han comunicado cifras del 0,24%<sup>(12)</sup>, en Italia del 0,124%<sup>(22)</sup>, en Noruega del 0,012%<sup>(23)</sup> y en Suecia del 0,001%<sup>(24)</sup>. En Africa Central, donde el mecanismo de adquisición de la infección es principalmente heterosexual, el 5-7% de las mujeres en edad fértil son seropositivas<sup>(25)</sup>.

En nuestro país las cifras de prevalencia oscilan entre un 0,14% y un 0,32%<sup>(2,3)</sup>. La prevalencia encontrada entre las gestantes que dan a luz en nuestro centro, un 0,15%, puede considerarse baja si la comparamos con las de otras áreas (Fig. 1). A pesar de ser una prevalencia relativamente baja creemos que es la suficiente como para considerar rentable un cribado de infección por VIH en la gestación. En un momento en el que todavía no se había aclarado la eficacia de las distintas medidas preventivas de transmisión vertical de la infección, la Academia Americana de Pediatría recomendaba realizar cribado voluntario en áreas con prevalencias superiores al 0,1%<sup>(26)</sup>. Hay que tener en cuenta que enfermedades congénitas con mucho menor prevalencia son sometidas a cribado sistemático.

Merece un comentario la metodología empleada en nuestro estudio para la estimación de la prevalencia. La utilización de un sistema de lotes para la realización de las determinaciones serológicas, resulta apropiada para mejorar la eficiencia de los estudios de seroprevalencia, al reducir los costes de material y personal<sup>(17)</sup>. Su fundamento radica en que muestras positivas mediante enzimoensayo frente al VIH, siguen siéndolo incluso a diluciones de 1/50; ello nos permite mezclar sueros y realizar la técnica por grupos, repitiendo solamente de forma individual los sueros de grupos positivos. En la práctica se ha mostrado áltamente sensible la técnica de enzimoensayo para la infección por el VIH con diluciones 1/10<sup>(17,18)</sup>, resultando especialmente eficiente cuando se aplica a grupos de baja prevalencia. La Organización Mundial de la Salud ha recomendado específicamente el empleo del sistema de lotes para áreas donde la prevalencia sea inferior al 2%<sup>(27)</sup>. Aunque la estrategia de análisis por lotes podría incrementar el riesgo de encontrar falsos negativos, motivo por el que no debe ser utilizada con fines diagnósticos, ese riesgo es mínimo en los estudios de cribado en zonas de baja prevalencia.

La alternativa entre realizar cribado de infección sistemático a toda gestante o limitarlo a aquellas con factores de riesgo de infección depende en gran manera del riesgo de infradeclaración o desconocimiento de dichos factores de riesgo entre las embarazadas. Se ha estimado que el cribado selectivo en mujeres con factores de riesgo puede dejar sin detectar un 25-50% de los casos de infección<sup>(11-15)</sup>. En nuestro trabajo ese porcentaje alcanzó el 25%. En un estudio recientemente publicado, realizado en el Hospital Severo Ochoa de Leganés, se encontró que entre 10.169 mujeres que participaron en un cribado sistemático voluntario de infección por VIH, el 0,27% eran seropositivas, de las que solo el 55,6% reconocieron prácticas de riesgo<sup>(28)</sup>. En el mismo estudio, en una muestra de 852 mujeres que no accedieron al estudio voluntario o que no habían sido estudiadas



**Figura 1.** Prevalencia de infección VIH materna estimada mediante cribado serológico anónimo en muestras de sangre de cordón entre junio de 1994 y diciembre de 1996 en Zamora: 0,148% (4 casos / 2695 sueros; IC .95%: 0,04-0,37). Comparación con otras estimaciones nacionales realizadas mediante cribado anónimo.

previamente al parto, se realizó un cribado anónimo no relacionado, encontrando una prevalencia del 0,47%, más alta que la encontrada en el cribado voluntario. Este hallazgo podría estar en relación con el hecho de que con frecuencia las mujeres con factores de riesgo de infección no controlan sus embarazos o no declaran sus factores de riesgo.

Ante cualquier estrategia de cribado o diagnóstico precoz de una enfermedad uno de los planteamientos que es prioritario es si el conocimiento o adelanto del diagnóstico ofrece alguna ventaja sobre el curso de la enfermedad o su difusión. En el momento actual existe evidencia científica suficiente sobre la eficacia de distintas medidas preventivas de la transmisión vertical de la infección por el VIH<sup>(7,8)</sup>. El tratamiento con zidovudina durante la gestación, el parto y el periodo neonatal consigue reducir a un tercio el riesgo de transmisión<sup>(7)</sup>. Si se combina este tratamiento con una cesárea electiva el riesgo disminuye drásticamente<sup>(8)</sup>. Esta información resulta crucial a la hora de justificar el cribado sistemático en la embarazada. Es preciso tener en cuenta que habrá circunstancias en las que estas medidas preventivas no podrán aplicarse por falta de consentimiento o, en zonas desfavorecidas, por limitaciones económicas.

Uno de los criterios más universalmente aceptados con respecto al cribado de infección VIH en la embarazada es la voluntad del mismo. No se ha considerado ético obligar a la gestante a realizar una prueba diagnóstica cuyo resultado tiene importantes implicaciones sociales, aún a costa de un posible perjuicio por privar al hijo de medidas preventivas de demostrada eficacia. En un estudio recientemente publicado se evaluaron, mediante análisis de decisión, los riesgos y beneficios de una estrategia de cribado obligatorio con respecto a los de una de cribado voluntario<sup>(29)</sup>. Los resultados del estudio mostraron que en áreas con tasas de prevalencia de infección por VIH entre el 0,17% y el 0,58%, los riesgos debidos a que algunas mujeres no recibieran cuidados prenatales por eludir el cribado obligatorio, superaban a los riesgos de no evitar la transmisión de infección en algunos recién nacidos si el cribado sólo era voluntario. Los autores concluyeron que en áreas en las

que el cribado voluntario tiene una alta aceptación los beneficios de una estrategia obligatoria eran mínimos<sup>(29)</sup>.

Considerando nuestros resultados y todos los razonamientos expuestos, nos parece válida y aplicable a nuestro entorno la recomendación de ofrecer a todas las gestantes la detección de anticuerpos frente al VIH, tengan o no factores de riesgo<sup>(16)</sup>. Dicha detección debe ser voluntaria, solicitando a la gestante consentimiento informado. La información que se tiene que facilitar a la gestante ha de incluir datos sobre la prevalencia de la infección, la probabilidad de encontrar casos de infección en ausencia de factores de riesgo, y especialmente los beneficios de las distintas medidas preventivas disponibles para reducir la transmisión vertical de la infección por el VIH.

Es preciso advertir que nuestros resultados no pueden ser extrapolados directamente a otras áreas de salud, aunque reflejan una situación epidemiológica que puede ser muy común en nuestro país. Para poder establecer recomendaciones concretas se deben realizar estudios de seroprevalencia de infección por el VIH en las distintas áreas geográficas. Los estudios de cribado anónimo no relacionado, aprovechando muestras recogidas con otros fines, resultan apropiados para este propósito. En cualquier caso, la trascendencia de esta infección y la eficacia de las medidas preventivas disponibles, hacen aconsejable recomendar a toda embarazada la detección de la infección por el VIH.

## Bibliografía

- 1 Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Epidemiología del Sida en España. Año 1996. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997.
- 2 Vall Mayans M, Maya A, Matas L, Casabona J y Grupo VIHADO. Prevalencia de la infección materna por el VIH en Cataluña (1994): resultados del cribado anónimo no relacionado. *Med Clin (Barc)* 1998; **110**:128-131.
- 3 Canosa CA, Grady GF, Cabello ML, Comeau A, Willoughby A, Contreras T et al. Cribado anónimo no ligado de infección VIH en el recién nacido. *Pub SEISIDA* 1995; **7**:477-478.
- 4 European Collaborative Study. Risk Factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; **339**:1007-1012.
- 5 Gabiano C, Tovo PA, de Martino M, Galli L, Giaquinto C, Loy A, et al. Mother-to-Child Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type-1: Risk of Infection and Correlates of Transmission. *Pediatrics* 1992; **90**:369-374.
- 6 Sánchez E, Casabona J, Fortuny C, Curell N, Martí C, et al. Transmisión vertical del VIH: epidemiología descriptiva, factores de riesgo y supervivencia (II). *An Esp Pediatr* 1992; **37**:443-448.
- 7 Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; **331**:1173-1180.
- 8 Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; **280**:55-60.
- 9 Secretaría del Plan Nacional sobre SIDA. Vigilancia Epidemiológica del Sida en España. Balance de la epidemia a 30 de Septiembre de 1998. Informe Trimestral Nº 3, año 1998. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1998.
- 10 Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre el Control Serológico de Infecciones de Transmisión Vertical en la Mujer Embarazada. Madrid: Febrero de 1993.
- 11 Hoff R, Berardi VP, Weiblen BJ, Mahoney-Trout L, Mitchell ML, Grady GF. Seroprevalence of human immunodeficiency virus among childbearing women. *N Engl J Med* 1988; **318**:525-530.
- 12 Peckham CS, Tedder RS, Briggs M, Ades AE, Hjelm M, Wilcox AH, Parra-Mejía N, O'Connor C. Prevalence of Maternal HIV infection based on unlinked anonymous testing of newborn babies. *Lancet* 1990; **335**:516-519.
- 13 Bird AG, Snow MH. HIV monitoring of pregnant women. *Lancet* 1988; **i**:713.
- 14 Hsu HW, Moye J, Kunches L, NG P, Shea B, Caldwell B, Demaria A, Mofenson L, Grady GF, et al. Perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: extent of clinical recognition in a population-based cohort. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **11**:941-945.
- 15 Barbacci M, Repke JT, Chaisson RE. Routine prenatal screening for VIH infection. *Lancet* 1991; **337**:709-711.
- 16 Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre Sida. Diagnóstico y tratamiento de la infección por VIH en la infancia. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1996, nº 6.
- 17 Cahoon-Young B, Chandler A, Livermore T, Gaudino J, Benjamin R. Sensitivity and specificity of pooled versus individual sera in a human immunodeficiency virus antibody prevalence study. *J Clin Microbiol* 1989; **27**:1893-1895.
- 18 Ortiz de Lejarazu R, Eiros JM, Almaraz A, Castrodeza J, Martín FJ, Rodríguez Torres A. Anticuerpos VIH en un servicio de Urgencias hospitalario. Detección mediante sistema de lotes. *Rev Clin Esp* 1992; **191**:468-472.
- 19 WHO. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Proposed criteria for interpreting results from Western blot assays for HIV-1, HIV-2 and HTLV-I/HTLV-II. *Wkly Epidem Rec* 1990; **65**:281-283.
- 20 Novick LF, Berns D, Stricof R, Stevens R, Pass K, Wethers J. HIV seroprevalence in newborns in New York state. *JAMA* 1989; **261**:1745-1750.
- 21 Gwinn M, Pappaioanou M, George JR, et al. Prevalence of HIV infection in childbearing women in the United States: Surveillance using newborn blood samples. *JAMA* 1991; **265**:1704-1748.
- 22 Stegagno M, Ippolito G, Costa F, Aebischer ML, Guzzanti E. Anti-HIV 1 antibodies prevalence in parturients through newborn testing: results of the Italian anonymous serosurvey. The Italian Collaborative Study Group of HIV Prevalence in Newborns. *Eur J Epidemiol* 1993; **9**:430-435.
- 23 Brattebø G, Wiseborg T. HIV monitoring of pregnant women. *Lancet* 1988; **i**:713-4.
- 24 Lindgren S, Bohlin AB, Forsgren M, Arneborn M, Ottenblad C, Lidman K, Anzén B, von Sydow M, Böttiger M. Screening for VIH antibodies in pregnancy: results from the Swedish national programme. *BMJ* 1993; **307**:1447-1451.
- 25 Ryder RW, Nsa W, Hassig SE, et al. Perinatal Transmission of the human immunodeficiency virus type 1 to infants of seropositive women in Zaire. *N Engl J Med* 1989; **320**:221-224.
- 26 Task Force on Pediatric AIDS. Perinatal Human Immunodeficiency Virus (HIV) Testing. *Pediatrics* 1992; **89**:791-794.
- 27 WHO. WHO News and activities. Testing for HIV antibody in serum pools. *Bulletin of the World Health Organization* 1992; **70**:277-280.
- 28 Delgado-Iribarren A, Cañedo T, Arribi A, Pérez A, del Álamo M, Padilla B, Rayado B, Gómez-Cedillo A. Necesidad del estudio serológico sistemático del virus de la inmunodeficiencia humana durante la gestación. *Med Clin (Barc)* 1998; **110**:450-452.
- 29 Nackchbandi IA, Longenecker C, Ricksecker A, Latta RA, Heaton C, Smith DG. A Decision Analysis of Mandatory Compared with Voluntary HIV Testing in Pregnant Women. *Ann Intern Med* 1998; **128**:760-767.