



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FRECUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO ATRIBUIDOS  
A LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIRUS DE  
INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA EN  
PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TRABAJO DE FIN DE CURSO  
QUE PRESENTA LA  
DRA. VERÓNICA CELAYA VELÁZQUEZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

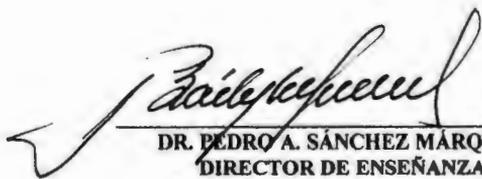


TUTOR:  
DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ

MÉXICO, D.F.

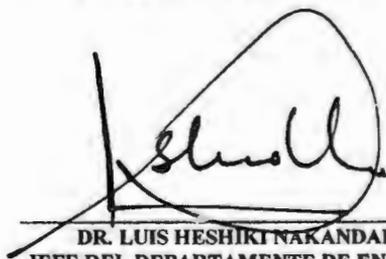
2003

**FRECUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO ATRIBUIDOS A LA  
TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA  
ADQUIRIDA EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



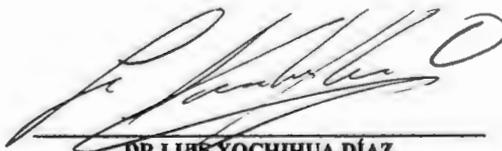
---

**DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



---

**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA  
DE PRE Y POSGRADO**



---

**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
TUTOR DE TESIS**

Con todo mi amor y cariño, a mis padres  
que en todo momento confiaron en mí,  
y me apoyaron. Y a todos aquellos que de  
alguna forma han formado parte de mi  
vida y mi formación.

## **OBJETIVOS:**

Realizar la revisión bibliográfica de tipo narrativo acerca de los factores de riesgo relacionados en la transmisión del Virus de Inmunodeficiencia Humana Adquirida, tales como Factores de Riesgo Maternos, factores locales y factores propios del producto. Sirviendo como Marco teórico para el protocolo de investigación “ Factores de riesgo relacionados en la transmisión del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida” y así poder determinar posteriormente la frecuencia de transmisión del Virus de Inmunodeficiencia Humana Adquirida por la vía perinatal en el periodo comprendido de agosto de 1986 al mes de agosto del 2003 en el Instituto Nacional de Pediatría, identificar los factores de riesgo y factores protectores perinatales , en los pacientes infectados por VIH en el Instituto Nacional de Pediatría y finalmente determinar la incidencia de transmisión del VIH en forma vertical en pacientes que no reportaron factores de riesgo.

## **JUSTIFICACIÓN**

No existen hasta el momento reportes de la frecuencia de la transmisión Perinatal en el Instituto Nacional de Pediatría el cual es considerado un Hospital de tercer nivel de concentración nacional, y que cuenta con un Centro de atención especializada para niños con infección por VIH es una marco de referencia para conocer la frecuencia a nivel Nacional.

Se sabe que los factores de riesgo pueden determinar la transmisión de infección materno-fetal. Por lo que conociendo los factores que se relacionan en nuestro medio podemos plantear así una estrategia para la prevención de la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Para la realización del Marco Teórico se realizará una revisión bibliográfica haciendo uso de la siguiente información.

- Artículos originales y revisiones bibliográficas referentes al tema de transmisión vertical del VIH de los años 1986-2003.
- Consulta en la base de datos de MEDLINE, ARTEMISA, MDCONSULT, LILACS, MEDSCAPE. Se consultaron también la siguientes páginas: [www.censida.com.mx](http://www.censida.com.mx), [www.conasida.com.mx](http://www.conasida.com.mx), [www.ssa.gob.mx](http://www.ssa.gob.mx). Se obtuvieron 310 artículos relacionados al tema a revisar, los cuales fueron obtenidos utilizando la palabra clave: VIH, TRANSMISION PERINATAL, TRANSMISION VERTICAL, VIH EN NIÑOS, EMBARAZO VIH. Se consideraron 99 artículos los cuales cumplieron con los requisitos para su inclusión en este estudio.
- Libros de Infectología, Pediatría, Ginecología y Obstetricia y Neonatología.
- Se revisarán expedientes registrados en el Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Infección por VIH.

Finalmente se plantearán las estrategias posibles para la disminución de estos factores de riesgo y por lo tanto de la transmisión vertical del VIH en nuestro medio.

**INDICE TEMÁTICO:**



1.- Introducción.....	1
2.- Transmisión perinatal.....	3
3.- Vía de parto.....	9
4.- Terapia antiretroviral.....	11
Mecanismo de acción.....	11
Efectos colaterales.....	14
Resistencia.....	15
5.- Seno materno.....	15
6.- Conclusiones.....	16
7.- Bibliografía.....	18

# FRECUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO ATRIBUIDOS A LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA ADQUIRIDA EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## INTRODUCCIÓN:

La infección por Virus de Inmunodeficiencia humana día con día adquiere mayor importancia al incrementar el número de personas que lo padecen, considerándose ya un problema de Salud Pública. Para finales de 1999, el Programa de la Organización de las Naciones Unidas para la Prevención del SIDA (ONUSIDA), estimaba que en el mundo existían 33.6 millones de personas viviendo con el Virus de Inmunodeficiencia Humana Adquirida (VIH) , de los cuales 14.8 millones son mujer y 1.2 millones menores de 15 años. En 1999, 15mil personas se infectaron diariamente con el VIH. Del total de personas con VIH 95% vive en países en desarrollo. Cerca de la mitad de quienes lo contrajeron se infectaron antes de cumplir los 25 años y la tendencia en estos países señala que característicamente fallecen antes de los 35 años.

La epidemia ha dejado un total de 11.2 millones de huérfanos en el mundo. Se estima que viven con VIH/SIDA 1.2 millones de niños y niñas menores de 15 años , produciéndose 570,000 nuevas infecciones en ese mismo año. El número acumulado de defunciones infantiles asciende a 3.6 millones. (65)

En México, hasta el 1° de enero del 2000, de los 42,762 casos acumulados de SIDA reportados, la proporción que corresponde a mujeres es de 14% (6,073 casos), con una relación hombre/mujer de 6 a 1, que se mantiene desde 19996 (66). En 1992, el SIDA constituyó la décimo novena causa de muerte en población general, mientras que en 1998, pasó a ocupar el decimosexto lugar. En 1996, constituyó la tercera causa de muerte en hombre de 25 a 34 años y la sexta en mujeres del mismo grupo de edad. Existe una marcada afectación a población urbana, y los nuevos casos se concentran en subpoblaciones con prácticas de riesgo. De acuerdo a la tipología para definir la pandemia, propuesta por el Banco Mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el ONUSIDA (68), México tiene una epidemia concentrada, ya que existe una

prevalencia de infección mayor o igual a 5% en subpoblaciones con prácticas de riesgo, pero la prevalencia en mujeres embarazadas en control prenatal no alcanza 5%.

En los últimos años se ha visto modificada por la mayor concentración de nuevos casos en grandes ciudades. No obstante, se conservan los patrones delineado entonces para las zonas urbanas y rurales. El patrón urbano se presenta en grandes ciudades y en la frontera norte, con predominio en hombres, transmisión por relaciones sexuales hombre-hombre. El patrón rural se caracteriza por una mayor proporción de casos entre mujeres, mayor transmisión a través de relaciones sexuales hombre-mujer, periodos de duplicación de alrededor de ocho meses, observándose en el centro y sur del país (667, 69).

De acuerdo a categorías de transmisión, en los últimos años los casos de ISDA debidos a transfusión sanguínea han disminuido progresivamente, mientras la vía predominante de transmisión entre adolescentes y adultos es la sexual. Del total de casos acumulados, 2.5% corresponde a niños menores de 15 años, de los cuales, 67.5% contrajo el VIH por vía perinatal. A nivel estatal existen variaciones con relación a categoría de transmisión, encontrándose entidades con mayor proporción de casos de SIDA en mujeres debidos a transmisión heterosexual o por transfusión sanguínea, tal como ocurre en Puebla y Tlaxcala, a diferencia de Yucatán, Baja California Sur y Nuevo León, entre otros, donde predomina la transmisión (homo y bisexual) entre hombres (70).

En general, para la región de América Latina, incluyendo México, un mayor número de casos notificados se atribuye a transmisión heterosexual, tanto entre hombres como entre mujeres. Sin embargo, el riesgo que tienen las mujeres de contraer la infección por medio de relaciones sexuales con un hombre infectado es mayor, debido a un conjunto de factores biológicos y sociales, entre los que se cuenta la presencia de infecciones de transmisión sexual, tener una pareja bisexual, tener una pareja infectada con el VIH o que utiliza drogas intravenosas (71).

Para el año 2000, el CONAPO estima que habrá 2,150,000 nacimientos en México (72). En diversas encuestas centinela realizadas en 12 entidades de la República Mexicana entre mujeres gestantes, se ha encontrado una prevalencia por medio acumulada de 0.04% (73), y en los últimos años del 0.09%(106). Lo cual significa que a la fecha, existe la posibilidad de que 9 de cada 10,000 mujeres embarazadas estén infectadas por el VIH. Bajo este supuesto, anualmente se esperaría un mínimo de 860 y máximo de 4,945 mujeres embarazadas con infección por VIH ( IC 95%: 0.04-023).

Al observarse un incremento de los casos debido a la transmisión heterosexual en hombre y mujeres, se da un concomitante aumento de los casos en niños por transmisión perinatal de acuerdo a las tasas de natalidad registradas en cada país. Para finales de 1999, en el mundo existían 1.3 millones de niños menores de 15 años infectados por el VIH (65).

Se denomina transmisión perinatal a la entidad clínica infecciosa de la transmisión del VIH de una mujer embarazada infectada a su hijo, durante el periodo gestacional, el trabajo de parto así como durante el periodo de lactancia.

En México, los casos acumulados de menores de 15 años ,hasta el 1° de enero del 2000, fueron 1,079 (2.5%), de los cuales 67% fueron secundarios a la transmisión perinatal (64). La tasa de transmisión perinatal calculada para países en vías de desarrollo es de 25 a 30% en promedio (75), lo cual varía de acuerdo a diversos factores maternos, observándose que favorecen la transmisión perinatal , como son :

La principal vía de infección en la edad pediátrica es la forma perinatal, la transmisión vertical puede presentarse de diferentes formas: (1,2,10)

**IN UTERO :** Teniendo en cuenta que existe evidencia de la presencia del virus en tejidos fetales, desde el primer trimestre de gestación y en la sangre de cordón en el momento del parto. También se ha aislado del líquido amniótico y de la placenta. (1,2,11,15,28,31)

INTRAPARTO (50 a 70%) : Al tener exposición a sangre materna o secreciones genitales.(18,28,35,39,50,52)

POSTPARTO: Al alimentar al niño con leche materna. Se tiene evidencia de que el virus puede aislarse en la leche humana de mujeres infectadas. Teniéndose como soporte de esto, el hecho, de existir infección transmitida en niños cuyas madres adquirieron el virus posterior al parto.

Tradicionalmente se había pensado que el fenómeno de inmunoadaptación natural en la mujer, establecido por el embarazo mismo, ejercía negativamente sobre la evolución de la enfermedad, incrementando la progresión de la misma, no obstante diversos estudios han fallado en demostrar este supuesto. Actualmente esta situación se relaciona más a la etapa de respuesta inmune de paciente en el momento de la gestación, mencionándose principalmente como factores predisponentes para mala evolución aun nivel bajo de linfocitos CD4+, así como a un número elevado de copias virales circulantes, la suma de estos eventos son los que favorecen la instalación de enfermedades oportunistas graves que afectan la evolución propia del embarazo. Por otra parte la infección per se no se ha podido asociar a un incremento en la mortalidad materna ni a un acortamiento en los periodos de sobrevida.

French y colaboradores en un meta-análisis de siete cohortes prospectivas, realizado en 1997 con el objetivo de conocer el efecto de la infección del VIH sobre el desarrollo del embarazo y su repercusión, demostró que no existía un riesgo mayor para progresión de la enfermedad, muerte materna o caída de los linfocitos CD4+, concluyendo que la gestación por si so0la no revierte un riesgo mayor de efectos adversos en las mujeres infectadas.

En México de una cohorte estudiada en el Instituto Nacional de Perinatología evaluada en dos tiempos de enero de 1988 a diciembre de 1994 y un segundo grupo integrado de enero de 1994 a julio de 1997, de un total de 59 mujeres solo en cuatro de ellas evolucionaron de estadio clínico durante su embarazo

identificándose al menos una enfermedad indicadora de SIDA, el resto se mantuvo asintomática durante la gestación.

La transmisión vertical de la infección, se establece en forma perinatal, es decir abarcando los periodos prenatal, transnatal y posnatal. Dentro de la etapa gestacional, la infección aunque en bajos porcentajes, este fenómeno ha podido ser documentado por la detección del virus infectando a los linfocitos T CD4+, los macrófagos y neutrófilos contenidos en las secreciones cervicales de la madre, así mismo el virus ha podido ser cultivado del líquido amniótico, de mujeres gestantes infectadas. De igual forma se ha encontrado la presencia del VIH en las células endoteliales de la decidua así como en las células de Hofbauer de la placenta. Este último dato ha sido de vital interés de investigaciones realizadas durante los últimos años en relación al papel que puede jugar la placenta ante la infección del VIH. En este sentido, se ha considerado que si bien la placenta puede formar parte de una barrera para la transmisión de la infección al feto durante las fases tempranas de la gestación, la infección de trofoblastos CD4 pueden funcionar como un acumulador de elementos virales y favorecer la transmisión hematogena en el último trimestre del embarazo, especialmente durante el período de trabajo de parto.

Por otra parte hay indicios que hacen suponer la susceptibilidad de ciertas células del hospedero a la infección vertical por el VIH, algunos autores refieren que ésta puede estar influenciada por el tropismo del virus que infecta a la madre y la susceptibilidad de las células blanco de su hijo, específicamente monocitos y macrófagos. Se ha demostrado también que las neuronas en desarrollo, son susceptibles de infectarse por el VIH, poniendo nuevamente en evidencia la posibilidad de la infección de células humanas que no expresan el receptor CD4+, lo que sostiene la tesis de existencia de otros mecanismos de entrada del VIH, diferente a la interacción de la glicoproteína gp120, de la envoltura viral y el receptor celular de superficie CD4+. Como elementos que soporten estas teorías podemos mencionar el estudio descrito en 1998, por el Dr. Roberto Gallo, cuyos hallazgos demostraron la susceptibilidad de los linfocitos T CD8 a ser infectados. Al lograr su activación a través de receptores de antígeno de expresión de novo de células CD4+, lo que elimina la teoría

que estas células no podían ser infectadas. De igual forma existen evidencia de que las células mononucleares no estimuladas del cordón umbilical se infectan preferentemente por el VIH-1 de aislamientos clínicos de macrófagos-trópicos no inductores de sincitios (HIV-1Ba-L), mientras que las células mononucleares de sangre periférica de adulto son infectadas con preferencia por células T linfotrópicas (VIH-1LAI), indicando la probabilidad que ciertos fenotipos virales pueden ser transmitidos de una madre infectada a su hijo y que estos fenotipos, pueden replicarse más eficientemente en fetos y neonatos que en adultos.

No obstante, como ya se mencionó, diversos estudios han demostrado, en hijos de madres infectadas por el VIH que no recibieron tratamiento antirretroviral durante la gestación y que no alimentaron al seno materno a su producto, revelan que en más del 50% de los casos de niños infectados, éstos no tienen niveles detectables de antígeno de VIH en sangre periférica durante los tres primeros días de vida, resultando una evidencia indirecta de que la mayoría de los niños fueron infectados tardíamente en la gestación o durante el momento del nacimiento. Estudios para determinar la presencia del VIH a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de DNA viral en tinos de 100 fetos de más de 15 semanas de gestación que fallecieron en útero, solamente dos fetos fueron identificados no positivos, lo que sigue fortaleciendo la hipótesis de que la infección intrauterina es baja, estableciéndose que el riesgo de infección intrauterina debe ser de alrededor del 8%.

El total de factores que influyen en la transmisión vertical de la infección madre-hijo, aún no son bien conocidos las asociaciones que con mayor frecuencia se mencionan son: la condición clínica de la madre durante el embarazo así como su estado de respuesta inmune (Linfocitos CD4 < 400/mm<sup>3</sup>), viremia importante (carga viral por arriba de 7000 copias), la participación concomitante de enfermedades transmitidas sexualmente en la madre, especialmente aquellas que manifiestan durante su curso clínico, con la presencia de lesiones de tipo ulceroso (sífilis , herpes genital, chancroide) o que favorecen a la lesión del epitelio genital como las infecciones por el Virus del Papiloma Humano y la vaginosis bacteriana entre otras.

No obstante conocer un mayor riesgo de transmisión de la infección en estas mujeres que cumple con estos factores de riesgo, en la actualidad se conoce a un grupo de mujeres que han contagiado a sus hijos, sin que se halla podido identificar algunos de estos factores, lo que deja la posibilidad de otros elementos involucrados, a los que se les hay considerado como de menor riesgo, dentro de los cuales se mencionan a : mujeres fumadoras durante el embarazo, contar con niveles bajos de vitamina A en la madre, la participación de múltiples parejas sexuales, así como a la presencia de prematuridad y bajo peso del recién nacido.

En mujeres quienes ya se encontraban infectadas durante el parto el riesgo se ha considerado aproximadamente del 14%. (30,38,53,44)

Es necesario que se realice oportunamente el diagnóstico de Infección por VIH en la madre para poder iniciar el manejo adecuado con el fin de disminuir los factores que contribuyen a la transmisión de la infección hacia el feto o recién nacido. La dificultad para realizar el diagnóstico en la edad temprana y la progresión rápida de la enfermedad en los niños que adquirieron la infección de forma vertical limita la posibilidad de un tratamiento oportuno.(12,17)

Todas las mujeres que acuden a la primera consulta prenatal, deben recibir consejería sobre los beneficios del tamizaje prenatal para VIH. Los casos con ELISA-VIH reactivo deben ser reportados de inmediato al personal de salud que atendió la consulta prenatal. Con la información del ELISA – VIH se debe citar a la madre, explicarle el resultado y referirla de inmediato a un Hospital de Tercer Nivel que le corresponda.

El virus se ha detectado en tejidos fetales desde el primer trimestre de gestación y en la sangre de cordón en el momento del parto aislándose también del líquido amniótico en algunos casos.(15,,27,28,30)

Los factores que se han relacionado con la transmisión vertical del virus de Inmunodeficiencia humana son una interrelación entre factores virales, inmunológicos y farmacológicos. La tasa de transmisión perinatal calculada para países en vías de desarrollo es de 25 a 30% en promedio (75), lo cual varía de acuerdo a diversos factores , observándose que favorecen la transmisión perinatal , como son :

#### **FACTORES MATERNOS:**

- Carga viral elevada (95% CI, 2.0-8.2)
- Número bajo de CD4 y linfocitos periféricos maternos (95% CI, 0.8-4.9)
- Ausencia de profilaxis con zidovudina (95% CI, 2.2-7.2)
- Presentación de infección aguda durante la gestación
- Seroconversión durante el embarazo
- Cultivo viral cuantitativo o concentración de RNA (RR 21.8; 95% CI, 2.3-211.0)
- Infección avanzada materna (95% CI, 2.2-7.2)
- Uso de drogas intravenosas

#### **FACTORES LOCALES:**

- Parto vaginal (OR, 2.4; 95% CI, 1.3-4.4)
- Ruptura de membranas mayor de 4 horas (95% CI, 0.8-2.3)
- Enfermedades ulcerativas genitales (OR, 2.7; 95% CI, 1.2-5.8)
- En transmisión por seno materno (OR 1.7, 95% CI, 1.0-2.9)
- Mastitis. (RR, 21.8; 95% CI, 2.3-211.0)
- Abscesos mamarios (RR, 51.6; 95% CI, 4.7-571.0) pezones con úlceras o sangrantes. (95% CI, 0.4-19.2)
- Procedimientos invasivos (amniocentesis)

#### **FACTORES PROPIOS DEL PRODUCTO:**

- Prematurez (33,23,25,30) (OR, 16.0; 95% CI, 1.9-134.9)
- En embarazo gemelar el primer gemelo es más susceptible (33,23,30)
- Peso menor de 2.5kg (95% CI, 0.7-5.6)

La etapa en la que con mayor frecuencia se transmite la infección vertical es el periodo de trabajo de parto, al exponerse las secreciones o sangre maternas o mucosas fetales como la conjuntiva, mucosa oral o nasofaríngea o de manera parenteral al existir contacto de la sangre materna con la del recién nacido mediante la barrera materno -fetal. (18,26,39,50,60)

Se ha observado que existe una relación elevada entre los niveles de RNA del VIH-1 y la infección perinatal ,y esta relación es independiente de la concentración viral en plasma materno.

El manejo con el fin de disminuir el riesgo de transmisión vertical debe iniciarse durante el embarazo incluyendo terapia antiretroviral para disminuir los niveles de RNA del VIH y la programación de una cesárea electiva. (20,31,49)

La transmisión ocurre cerca de un 3 a un 6.7% en mujeres que cuentan con una carga viral indetectable (500 copias/ml o menos), durante el embarazo, 95% de las cuales recibieron al menos zidovudina y el 50% de este porcentaje se encontró en terapia combinada de dos o más antiretrovirales. (35,39,42,52)

## **PROGRAMACIÓN DE CESÁREA**

Diferentes estudios han demostrado que el programar una cesárea evitando así el trabajo de parto y la ruptura de membranas disminuye considerablemente el riesgo de transmisión del VIH (entre un 55 y un 80%), esto con base en la disminución del contacto con secreciones o sangre. (39,49)

La morbilidad y mortalidad materna son mayores después de una cesárea que de un parto vaginal en pacientes no infectadas con VIH.

Las complicaciones, especialmente infecciones postparto son de 5 a 7 veces más frecuentes después de una cesárea con labor de parto o con ruptura de membranas. (42,50)

Los factores que incrementan el riesgo postoperatorio de complicaciones incluyen nivel socioeconómico, infecciones genitales, obesidad o desnutrición, tabaquismo o trabajo de parto prolongado o ruptura de membranas. (20,28,39,42,50,60)

Las complicaciones en una cesárea de mujeres infectadas con VIH son similares en frecuencia y magnitud que los reportes en mujeres no infectadas, por lo que el riesgo de complicaciones postoperatorias se incrementa, sin embargo es un hecho que la interrupción del parto por vía abdominal disminuye considerablemente la transmisión vertical del VIH por lo que tomando en cuenta este hecho, al realizar una cesárea deben de reducirse al mínimo los factores de riesgo implicados en el incremento de la morbimortalidad, de esta manera debe de llevarse un adecuado control prenatal, reconocimiento de signos o síntomas que nos hablan de infecciones incipientes, cuidado de la herida quirúrgica, prever el adecuado manejo de maduración pulmonar en caso de prematuridad, así como de la planeación en el tratamiento de casos específicos, manteniendo un ambiente óptimo quirúrgico. (20,52,60)

La cesárea electiva ofrece beneficios a los niños de madres que se encuentran recibiendo una combinación de medicamentos antiretrovirales y tienen baja o indetectables niveles de RNA del HIV-1 (5,15,27). Los estudios que evalúan la transmisión vertical de acuerdo al número de copias de RNA del HIV-1, han utilizado un gran número de ensayos con diferentes niveles de RNA maternos y se ha visto que aunque los niveles de RNA materno sean indetectables puede existir transmisión del virus al niño (15,28,39). Por lo que no se puede asegurar el nivel de RNA HIV-1 maternos relacionado cuantitativamente en la transmisión vertical aunque está bien identificado la relación de mayor carga - mayor frecuencia de transmisión (31,40,62).

Se ha observado sin embargo que en mujeres con altos niveles de carga viral y que iniciaron oportunamente el tratamiento antiretroviral y se programó cesárea electiva y el beneficio es significativo. (51,61)

## TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Estudios han reportado que la transmisión vertical en mujeres que reciben altas dosis de terapia combinada de antiretrovirales va desde un 1% a un 5.8% (mujeres que recibieron triple terapia incluyendo inhibidor de proteasa) (3,9,19,54,59).

Los inhibidores del nucleósido de transcriptasa reversa son generalmente bien tolerados y atraviesan la placenta. Estos agentes no han mostrado efectos teratogénicos en animales a concentraciones similares a las usadas en humanos (6,18,19,31).

El mecanismo de protección conferido por la terapia con zidovudina implica la disminución de la carga viral sin embargo como se ha mencionado anteriormente puede existir transmisión vertical a pesar de una disminución considerable de ésta, la posibilidad de transmisión por lo que el medicamento también puede ofrecer otras medidas de protección que aún se encuentran en estudio sin embargo se han considerado la profilaxis directa al feto con la preexposición de la droga al niño mediante su paso por la barrera transplacentaria (7,8,13,21).

Los resultado de estudios realizados indican que la transmisión vertical ocurre en un 25.5% de pacientes de mujeres que se encontraban recibiendo placebo sin embargo en aquellas mujeres a las que se les administró zidovudina el porcentaje fue de 8.3%. Esto representa una reducción del 67% de riesgo en la transmisión de VIH perinatal. La droga ha sido bien tolerada tanto en la madre como en el niño (11,21,22,54)

Los inhibidores del nucleósido de transcriptasa reversa se unen a la gama mitocondrial DNA polimerasa y puede causar disfunción mitocondrial, la cual puede manifestarse como miopatía, cardiomiopatía, neuropatía, acidosis láctica o hígado graso (21,45,58). La hepatomegalia y la esteatosis ocurren en un 1.3 de 1000 casos

y la hiperlactemia ocurre en 8 de 1000 personas que se encuentran bajo este tratamiento. Se ha observado que los medicamentos que mayor afinidad a la gamma polimerasa han mostrado son zalcitabina, didanosina, stavudina, lamivudina zidovudina y abacavir en orden decreciente (3,4,9,32,54).

Las mujeres sometidas a este tratamiento deben ser informadas de los síntomas no específicos de falla hepática y acidosis láctica. Y en caso de mostrar sintomatología se debe determinar lactato sérico.

También se ha sugerido la presencia de disfunción mitocondrial en niños que fueron expuestos a inhibidores de la transcriptasa reversa. Sin embargo el riesgo de efectos mitocondriales tóxicos en niños expuestos a estos agentes durante el embarazo se han presentado en menor frecuencia y deben de ser analizados comparativamente con los beneficios considerando la transmisión perinatal (4,21,45,58).

La carcinogénesis transplacentaria en animales es otro de los efectos estudiados en el uso de inhibidores de la transcriptasa reversa in útero, observándose que con el uso de dosis elevadas (30 veces mayores que las usadas en humanos) se ha visto relación con la presencia de Cáncer, sin embargo no se ha presentado utilizándose dosis terapéuticas utilizadas en humanos (21,45).

En los recién nacidos el efecto tóxico más observado con el uso de zidovudina fue anemia leve a moderada; la cual fue reversible a la discontinuación de medicamento. Esto se observó en mujeres que recibieron el tratamiento con zidovudina durante el embarazo. (sin haber tomado ningún tratamiento inicial con ZDV u otro agente antiretroviral) y aquellas cuya cuenta basal de linfocitos CD4 fue mayor de 22/uL (31,41,42).

Aunque existen otros estudios multicéntricos que demuestran que la Zidovudina reduce el riesgo de transmisión vertical de VIH a pesar de que la madre haya recibido previamente tratamiento con ZDV o se encontrara en una etapa avanzada de infección (19,36,55).

Se han reportado ya casos en donde la susceptibilidad a la zidovudina, se relaciona con la duración de la terapia con dicho medicamento, el estadio de la enfermedad y la cuenta linfocitaria de C4+, llegándose a encontrar resistencia al medicamento e inclusive incremento en la cuenta viral (45,54,56).

La disminución de la carga viral materna es uno de los fines buscados con el uso de zidovudina, la que puede anticipar la eficacia de la zidovudina en la prevención de la transmisión de la infección de madre a hijo durante le seguimiento del embarazo (45,58,59,64).

La transmisión de resistencia a la zidovudina en algunos países con amplio acceso a antiretrovirales se ha reportado hasta un 9%.

Por otro lado en aquellas madres en donde no se mantuvo en adecuado control prenatal y por lo tanto no se hizo uso de la zidovudina durante el embarazo es posible utilizar zidovudina durante el trabajo de parto considerando que una transmisión considerable de la infección ocurre durante el parto, el mantener niveles de zidovudina sistémica en el recién nacido durante esta etapa puede proveer una profilaxis significativa (4,8,21,22).

Debido al rápido transporte transplacentario, se puede iniciar una dosis de impregnación y posteriormente dejar en infusión continua el medicamento. El beneficio del uso de zidovudina postparto para la prevención de la transmisión vertical aún no ha sido bien determinado.

De esta manera se compilan las medidas que pueden prevenir la transmisión vertical del Virus de Inmunodeficiencia adquirida (18,31,32,54,79).

**USO DE ZIDOVUDINA** en mujeres infectadas por VIH y el uso de dicho medicamento en los recién nacidos. Administrándose de la siguiente manera (3,2,6,,7,37,41):

**ANTEPARTO:** 100mg vía oral cinco veces al día

**INTRAPARTO:** 2mg/kg intravenosa en una hora y posteriormente 1mg/kg por hora vía intravenosa durante el parto

**RECIÉN NACIDO:** 2mg/kg vía oral cada seis horas por seis semanas.

**ANTEPARTO:** Zidovudina 300mg vía oral dos veces al día, al inicio de las 36 semanas de gestación.

**INTRAPARTO:** Zidovudina 300mg vía oral cada tres horas, sin el tratamiento para el recién nacido se redujo el riesgo en un 50% en un estudio realizado en Tailandia (54).

El manejo de la infección por VIH en mujeres embarazadas que previamente recibían terapia antiretroviral depende de la edad gestacional del feto., si el embarazo es detectado en el primer trimestre la terapia debe continuar, es necesario realizar un USG en la semana 18 a 20 de gestación para confirmar la edad gestacional del feto y anomalías detectables (3,7,9,46).

Las opciones durante el primer trimestre incluyen continuar el tratamiento ya establecido, o cambiar éste si se incluyen medicamentos que acarrearán riesgo tales como efavirenz o delavirdine, otra opción es interrumpir todos los antiretrovirales y restituirlos después del primer trimestre. Esta última estrategia puede conllevar el riesgo de un rebote en la carga viral y aumentar durante este lapso el riesgo de transmisión. Por lo que la decisión del tratamiento debe realizarse considerando todos los factores y evolución clínica en cada caso específico (13,41,42).

La zidovudina como monoterapia fue el primer esquema que mostró disminución de la transmisión perinatal de la infección por VIH -1, encontrándose actualmente diferentes investigaciones con esquemas cortos de zidovudina, intraparto y tratamiento neonatal con nevirapina y tratamientos combinados con zidovudina-lamivudina (6,13,18,22,31).

La resistencia a zidovudina puede presentarse. La frecuencia se ha visto incrementada en aquellas madres en quienes ya se había tenido exposición previa al medicamento, aunque la transmisión perinatal de virus

resistente a la zidovudina se ha reportado no está aún claro que la presencia de mutación incrementa el riesgo de transmisión (2,4,58,59).

Actualmente se siguen estudiando diferentes esquemas antiretrovirales como la nevirapina que aunque aún no se ha determinado la eficacia total como monoterapia se ha propuesto como tratamiento conjunto a otros antiretrovirales (zidovudina) (13,19,22,32,42).

## SENO MATERNO

La alimentación con seno materno de mujeres infectadas es asociado significativamente en la transmisión del VIH-1. Reportándose una diferencia del 16% en la probabilidad de transmisión de la infección entre los niños que se alimentaron con leche materna y los niños que fueron alimentado con fórmula . No se conoce aún el tiempo requerido de exposición a la leche materna para poder inducir infección (2,23,38,53).

En países en vías de desarrollo, con altas tasas de enfermedades infectocontagiosas, malas condiciones de higiene, educación y pobreza, se sigue promoviendo la lactancia materna como política general, ya que son más los beneficios que los riesgos, aunque se recomienda particularizar en cada país tomando en cuenta las condiciones y recursos existentes (78,79). En México, se deberá hacer todo lo posible para brindar lactancia artificial.

Por otro lado existen factores que pueden influenciar a que incrementa la posibilidad de transmisión como lo son: mastitis, abscesos mamarios o presencia de úlceras, o sangrado del pezón (23,44,49). Estas patologías predisponen la reclutamiento de células secundario a la inflamación que se cree pudieran regular la expresión local del VIH-1 y así elevar los niveles de virus en la leche materna. Así mismo en aquellas lesiones que provocan sangrado la exposición a la sangre contaminada también eleva el riesgo de transmisión.

Se ha observado que infecciones de transmisión sexual que provocan úlceras genitales pueden incrementar significativamente la transmisión del virus de VIH-1 describiéndose casos de infección por Herpes y

Gonorrea en donde la transmisión vertical, se vió favorecida, no encontrándose esta relación con otras enfermedades de transmisión sexual o infecciones genitales (2,10,20,23,28,31,39,49,50).

En caso de iniciar el trabajo de parto o de no contar con los medios para realizar un cesárea se ha reportado en algunos estudios que el uso de hexaclorofeno con una asepsia exhaustiva del canal de parto reduce también la transmisión en caso de interrumpirse el embarazo por vía vaginal (2,10,38,44,49).

## CONCLUSIONES

El objetivo de este estudio es el conocimiento de los factores que en nuestro medio se han relacionado con la transmisión de la infección por VIH y de esta manera poder planear tempranamente los métodos terapéuticos con el fin de evitar en lo posible la transmisión vertical del VIH.

Se ha mencionado a lo largo de la revisión que existen diferentes y numerosos factores que se ven involucrados en la transmisión vertical y que en su mayoría pueden ser evitados o disminuidos de manera tal que el riesgo de transmisión disminuya considerablemente (1,2,3,5,10,44).

De esta manera se compilan las medidas que pueden prevenir la transmisión vertical del Virus de Inmunodeficiencia adquirida.

- Programación de cesárea realizándose de forma electiva y con el fin de evitar ruptura de membranas o inicio de trabajo de parto temprano. En caso de no poder realizarse tomar las medidas necesarias para mantener el menor contacto del producto con secreciones y lesiones durante el trabajo de parto (uso fórceps y maniobras invasivas), así como una adecuada antisepsia del canal de parto.
- Tratamiento antiretroviral con el fin de disminuir carga viral.
- Manejo y tratamiento de infecciones genitales.
- Tratamiento oportuno de infecciones maternas que pudieran arriesgar a un parto prematuro.
- Evitar procedimientos invasivos (amniocentesis)

- Adecuada nutrición materna
- Evitar el seno materno: Con lo ya mencionado anteriormente se evidencia ya claramente la transmisión de la infección por medio de la leche materna. Esta medida sin embargo es difícil de llevar a cabo en países subdesarrollados en donde la alimentación al seno materno es la única vía nutritiva asegurada al recién nacido. Por lo que debe de realizarse también un Programa en donde se considere el aporte de un sustituto de leche materna en los países en vías de desarrollo.
- También se ha visto ya la relación en cuanto al incremento de frecuencia en madres que presentan procesos inflamatorios mamarios por lo que deben también de ser tratados oportunamente y sin reserva.

Conociendo ya los antecedentes necesarios y considerando el riesgo de transmisión vertical de Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, se realizará este estudio con el fin de determinar los factores de riesgo relacionados en la Población Pediátrica infectada por VIH en el Instituto Nacional de Pediatría y así buscar la manera de disminuir el riesgo de transmisión del Virus de Inmunodeficiencia Adquirida en aquellos casos que cuenten con factores de riesgo y buscar la mejor forma de prevenirlo.

Tomando en cuenta que actualmente ya no solo se debe enfocar el manejo hacia un terapia antirretrovírica perinatal sino también a prevenir lesiones del pezón de la madre, mastitis, aftas del recién nacido, suspensión de la lactancia materna en las madres infectadas, programación de cesárea, adecuada higiene en el manejo y procedimientos así como evitar que éstos sean invasivos. Manejo de las infecciones maternas durante el embarazo para evitar partos prematuros y complicaciones.

Se debe difundir información sobre la transmisión perinatal del VIH y la manera de prevenirla en la población general y el personal de salud. Promover la atención prenatal oportuna, con investigación de factores de riesgo para que la mujer puede optar por la prueba de detección de anticuerpo al VIH. El recién nacido debe tener un seguimiento adecuado, ya que en los primeros meses de vida. Requiriendo una atención multidisciplinaria de la mujer y del recién nacido.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



- 1.- American Academy of Pediatrics: Human immunodeficiency virus screening: Joint statement of the American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Pediatrics*, 1999; 104: 128.
- 2.- Arredondo J, Hernández Trejo, et al. SIDA y embarazo. *Ginecología y Obstetricia de México*, 1998; 66: 8-12.
- 3.- Berdeguez A, Mofenson LM, Fowler Mg, et al. Lack of clinical or immunologic disease progression with transient use of zidovudine (ZDV) to reduce perinatal HIV transmission in PACTG 076. In: Conference record of the 12th World AIDS Conference, Geneva, June 28-July 3, 1998: 58.
- 4.- Brinkman K, Ter Hofstede HJM, Burger DM, et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998; 12: 1735-44.
- 5.- Burns DN, Landesman S, Minkoff H, et al. The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type 1 infection: antepartum and postpartum changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 355-9.
- 6.- Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy: European Collaborative Study, Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. *AIDS* 2000; 14: 2913-20.
- 7.- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, 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: 484-94.
- 8.- Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. JAMA* 1999, 281: 151-7.

- 9.- Dabis F, Elenga N, Meda N et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001; 15: 771-9.
- 10.- De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000; 283: 1175-82.
- 11.- De José M, Ramos T et al, Vertical transmission of HIV-1 variants resistant to reverse transcriptase and protease inhibitors, *Archives Internal Medicine*. 2001; 161: 22
- 12.- Desinor MO, González SN, Palacios SG, Gutiérrez OB. Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida en niños. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1992; 49:566-72.
- 13.- Dorenbaum A. Report of results of PACTG 316: an international phase III trial of standard antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine (NVP) for prevention of prenatal HIV transmission. In: Proceedings of the Eighth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 4-8, 2001: 277.
- 14.- Figueroa ML, Xochihua DL, Figueroa DR, et al. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA: Informe de 124 pacientes. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2001; 58:771-80.
- 15.- García PM, Kalish LA, Pitt J et al: Maternal plasma HIV-1 RNA levels and risk of perinatal transmission. *N Engl J Med* 1999; 341: 394-402.
- 16.- Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactaemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 2723-30.
- 17.- Glenn F, Simonds RJ, et al. HIV/AIDS in infants, children, and adolescents, *Pediatric Clinics of North America*, 2000, 47 21-38.
- 18.- Grubert TA, Reindell D, Kastner R, et al. Complications after cesarean section in HIV-1 Infected women not taking antiretroviral treatment. *Lancet* 1999; 354: 1612-3.
- 19.- Guay LA, Masoka P, Fleming T, et al: Intrapartum and neonatal nevirapina compared with zidovudina for prevention of mother-to infant transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. *Lancet* 1999; 354: 795-802.

- 20.- Hannah M et al, Elective cesarean section halves the risk of vertical transmission of HIV-1, Evidence-based Obstetrics and Gynecology, 1999 ; 1: 69-72.
- 21.- Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal-neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 463-7.
- 22.- Hayashi S, Beckerman K, Homma M, et al. Pharmacokinetics of indinavir in HIV-positive pregnant women. *AIDS* 2000; 14: 1061-2.
- 23.- Heather Watts, M.D. et al, Management of Human Immunodeficiency virus infection in pregnancy, *N Engl J Med* 2002; 346: 1879-1891.
- 24.- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, D'Aquila RT, et al . Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 2000; 283: 2417-26.
- 25.- HIV- infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986: European Collaborative Study. *AIDS* 2001; 15: 761-70.
- 26.- International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001; 15: 357-68.
- 27.- Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183: 539-45.
- 28.- John G, Nduati R 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, *The Journal of Infectious Disease* 2001; 183: 206-212.
- 29.- Johnson VA, Petropoulos CJ, Woods CR, et al. Vertical transmission of multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and continued evolution of drug resistance in an HIV-1 infected infant. *J Infect Dis* 2001; 183: 1688-93.
- 30.- Krist A, Crawford-Faucher MD, et al. Management of newborns exposed to maternal HIV infection, *American Family Physician*, 2002, 65: 10.

- 31.- Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, et al: Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum HIV transmission and consequences for disease progression in infected children. *J. Infect Dis* 1999; 179:52.
- 32.- Lallemand M, Jourdain G, Le Cocur S, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 343: 982-91.
- 33.- Lambert JS, Watts DH, Mofenson L, et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. *AIDS* 2000;14: 1389-99.
- 34.- Lindegren ML, Byers RH, Thomas P, et al: Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 1999; 282: 531-538.
- 35.- Maiques-Montesinos V, Cervera-Sanchez J, Bellyer-Pradas J et al. Postcesarean section morbidity in HIV-positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 789-92.
- 36.- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekeciewicz C ,et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1 *JAMA* 2001; 285: 2129-31.
- 37.- Minkoff H, Ahdieh L, Watts DH, et al. The relationship of pregnancy to the use of highly active antiretroviral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1221-7.
- 38.- Miotti PG, Taha TE, Kumweda NI, et al : HIV transmission from breastfeeding: A study in Malawi. *JAMA* 1999; 282: 744-749.
- 39.- Mirochnick M, Dorenbaum A, Holand D et al. Cord Blood protease inhibitor (PI) concentrations following in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 803-5.
- 40.- Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, et al: Maternal viral load and timing of mother -to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand . *AIDS* 1999; 13: 407.
- 41.- Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. *N Engl J Med* 1999; 341: 385-93.
- 42.- Moodley D. The SAINT trial: nevirapine(NVP) versus zidovudine (ZVD) + lamivudine (3TC) in prevention of peripartum HIV transmission. In : Programme supplement of the XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa, July 9-14, 2000: 16.

- 43.- Morales A, Gómez D, et al. Panorama y tratamiento del SIDA en Pediatría. *Rev Enf Inf Ped.*, 2001; 15: 59-61.
- 44.- Nduati R, John G, Mdiri-Ngacha D, et al. Effect of breastfeeding and formula on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1167-74.
- 45.- Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 261-8.
- 46.- Palumbo P, Holand B, Dobbs T, et al. Antiretroviral resistance mutations among pregnant human immunodeficiency virus type 1- infected women and their newborns in the United States: vertical transmission and clades. *J Infect Dis* 2001; 184: 1120-6.
- 47.- Pérez-Rodríguez E, Gorbea-Robles M, et al. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida en niños. Experiencia de 8 años en el Hospital de Infectología del Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social, *Bol Med Hosp. Infant. Mex.* 1992; 49: 581-585.
- 48.- Porras M, Paz L, et al. Recomendaciones para la prevención de la Transmisión Perinatal del Virus de la Inmunodeficiencia Humana en Costa Rica. *Acta Médica Costarricense*, 2001; 43 (2).
- 49.- Read J, Kpamegan E, Tuomala R, et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: the Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Acquir Immun Defic Syndr* 2001; 26: 236-45.
- 50.- Rodriguez EJ, Spann C, Jamieson D, Lindsay M. Postoperative morbidity associated with cesarean delivery among human immunodeficiency virus-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1108-11.
- 51.- Saada M., Le Chenadec J, Berrabi A, et al. Pregnancy and progression to AIDS: results of the French prospective cohorts. *AIDS* 2000; 14:2355-60.
- 52.- Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Committee opinion. No. 234. Washington, D.C.: American College of Obstetricians and Gynecologists, May 2000.

- 53.- Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, et al: Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis and mother-to child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 180: 93.
- 54.- Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al: Short -course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: A randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353:773-80.
- 55.- Stiehm ER, Lambert JS, Mofenson L et al. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV- infected women with advanced disease. *J Infect Dis* 1999; 179: 567-75.
- 56.- Stratton P, Tuomala RE, Abboud R, et al. Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the Women and Infants Transmission Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 20: 179-86.
- 57.- The EuroGuidelines Group for HIV Resistance. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. *AIDS* 2001; 15: 309-20.
- 58.- The Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine, in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1178-86.
- 59.- Van Dyke RB, Korber BT, Popok E, et al: The Ariel project: A prospective cohort study of maternal-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the era of maternal antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 179:319.
- 60.- Vimercati A, Geco P, Loverro G, et al Maternal complications after cesarean section in HIV infected women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90:73-6.
- 61.- Watts DH, Lambert JS, Stiehm ER, et al. Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus-infected women with CD4 lymphocyte counts of  $< \text{or} = 500/\mu\text{L}$ . *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 100-7.

- 62.- Weisser M, Rudin C, Bartegay M, et al. Does pregnancy influence the course of HIV infection. Evidence from two large Swiss cohort studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 15: 404-10.
- 63.- Welles SL, Pitt J, Colgrove R, et al. HIV-1 genotypic zidovudine drug resistance and the risk of maternal-infant transmission in the Women and Infants Transmission Study. *AIDS* 2000; 14: 263-71.
- 64.- Wiktor SZ, Ekpini E, Karon J et al. Short-course zidovudine for prevention of mother-to child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 781-5.
- 65.- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *AIDS Epidemic Update: December 2002*. Geneva: UN AIDS, 2000.
- 66.- World Health Organization. *The World Health Report 2002*. Geneva: World Health Organization, 2002.
- 67.- Pan American Health Organization (PAHO). *HIV and IDS in the Americas: an epidemic with many faces*. Washington: PAHO, 2001.
- 68.- Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA). *Informe sobre la epidemia mundial de VIH-sida 2002*. Ginebra: Onusida, 2002.
- 69.- Magis-Rodríguez C, Bravo-García E, Rivera Reyes P. El SIDA en México en el año 2000. En: Uribe, P y Magis, editores. *La respuesta mexicana al SIDA, mejores prácticas*. México: SSA, CONUSIDA, 2000 p 13-22.
- 70.- Organización Panamericana de la Salud (OPS). *Vigilancia del SIDA en las Américas (Informe bianual)*. Washington: OPS, abril 2001.
- 71.- Organización Mundial de la Salud (OMS). ONUSIDA. *Guías sobre la vigilancia de VIH de segunda generación*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- 72.- Magis Rodríguez C., Bravo-García E, Anaya López L, Uribe Zúñiga P. La situación del SIDA en México a finales de 1998, 4 (11): 29-33.
- 73.- Magis Rodríguez C, Rivera P, Bravo-García E. People living with HIV estimate in México, XIV Int Confon HIV-AIDS . Barcelona, July 2002.

- 74.- Uribe Zúñiga P, Magis Rodríguez C., Bravo-García E. AIDS in México. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1998; 4 (11): 29-33.
- 75.- Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Protección a la Salud. Programa de acción: VIH/SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) México: SSA, 2002.
- 76.- Ortiz-Mondragón R, Magis-Rodríguez C, Ferreira- Pinto J, Ruíz-Badilb A. HIV/AIDS risk acceptability among drug injectors in México. XIV Int Confon HIV-AIDS. Barcelona, July 2002.
- 77.- Estimaciones de CENSIDA con base de datos de mortalidad de las Direcciones Generales de Estadística y de Epidemiología de la Secretaría de Salud.
- 78.- Estimaciones de CENSIDA con base en datos de Registro Nacional de Casos de SIDA.
- 79.- Arredondo García JL, Hernández Trejo M, Ortiz Ibarra FJ, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida en pediatría. Ed Academia Mexicana de Pediatría A.C. PCA P-1. Intersistemas, México 1997.
- 80.- Arredondo García JL, Hernández Trejo M, Figueroa Damian et al. SIDA y Embarazo. *Ginec Obstet Mex* 1997, 66: 8-12.
- 81.- Bartlett JG. 1998 Medical Management of HIV Infection. J Ed. Johns Hopkins University. Baltimore 1998.
- 82.- Conference on Global Strategies for the prevention of the HIV transmission from mother to infant. Abstracts. Washington DC 3 Septiembre 1997.
- 83.- 12a World AIDS Conference. Abstracts. Ginebra Suiza Junio 28 1998.
- 84.- CDC. Administration of zidovudina during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission- Thailand 1996-1998. *MMWR* 1998, 47-8: 151-154.
- 85.- CDC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 1998; 47 RR4: 1-38.
- 86.- Coonor EW, Sperling RS, Gelber R. y cols. Reduction of maternal- infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudina treatment. *NEJM* 1994; 331: 1173-1180.

- 87.- Guía para la atención médica de pacientes con infección por el VIH/SIDA en consulta externa y hospitales, 3ª Ed. CONASIDA, México 1997.
- 88.- Mirochnick M, Fenton T, Gagnierj P y cols. Pharmacokinetics of Nevirapine in human immunodeficiency virus type 1 infected pregnant woman and their neonates. *JID* 1998; 178: 368-374.
- 89.- Lambert JS, Mofenson LM y cols. Safety and pharmacokinetics of hyperimmune antihuman immunodeficiency virus 8(HIV) immunoglobulin administered to HIV- infected pregnant woman and their newborns. *JID* 1997; 175: 238-291.
- 90.- UNAIDS/WHO. Report on the global HIV/AIDS epidemic. Junio 1998.
- 91.- USPHS. Task force recommendations for use the antiretroviral agents during pregnancy for maternal health and reduction of perinatal transmission. *MMWR* 1988; 47 RR-2.
- 92.- Ammanon AJ, et al. Perinatal HIV intervention research in developing countries WORKSHOP Participants, science , ethics and the future of research into maternal infant transmission of HIV-1. *Lancet* 199, 353: 832-35.
- 93.- 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 cohorts studies. *N. Engl J Med* 1999, 340: 977-87.
- 94.- Jackson B, Fleming T. Aphase IIB, randomized, controlled trial to evaluated the safety, tolerance, and HIV vertical transmission rates associated with short course nevirapine (NVP) vs short course zidovudina (ZDV) in HIV infected pregnant women and their infant in Uganda. National Institute of Allergy and Infectios Diseases, July 12, 1999.
- 95.- Starr ST, Fletcher CV, Spector SA, et al. Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type-1. *N Engl J Med* 1999, 341: 1874-81.

- 96.- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. N Engl J Med 1988, 338: 853-60.
- 97.- Schneider MM, Borleffs JC, Stolk RP Jasper CA. Discontinuation of prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1 infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. Lancet 1999, 353: 201-3.
- 98.- Connor EM, Sperling rs, Gelber R, et al. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudina treatment. N Engl J Med 1994, 331: 1173-80.
- 99.- CDC. 1999 USPHS/DSA Guidelines for the prevention of opportunistic Infections in Persons Infected with human Immunodeficiency Virus. MMWR 1999, 48 (RR10): 1-59.

