

Profilaxis antirretroviral en 80 embarazadas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana

Ana Carvajal¹, Maribel Morillo¹, José López Mora², Elinor Garrido³, Alberto Aché⁴, Ana Ferreira², Gustavo Salazar², Marisela Silva¹, Adayza Figueredo¹, Napoleón Guevara¹, Martín Carballo¹, Benitez Gidder², Carolyn Redondo¹, María E Landaeta¹, Alejandro Schuller, María Josefina Núñez¹, Amando Martín², María Elena Guerra⁵

Hospital Universitario de Caracas (HUC). Universidad Central de Venezuela (UCV)

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores epidemiológicos y la profilaxis antirretroviral utilizada en embarazadas seropositivas al virus de inmunodeficiencia humana.

Materiales y métodos: El siguiente es un estudio descriptivo, se revisaron 80 historias clínicas (82 embarazos con 83 recién nacidos), que fueron evaluadas en el HUC entre el año 1999 y 2004, se analizaron variables epidemiológicas que se recogieron en un protocolo de recolección de datos que incluían: edad, diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humana, modo de adquisición del virus de inmunodeficiencia humana, inicio y tipo de profilaxis antirretroviral utilizada en la madre y el recién nacido, modo de culminación del embarazo, carga viral, linfocitos TCD4+, infecciones oportunistas y/o neoplasias, transmisión vertical del virus de inmunodeficiencia humana y malformaciones congénitas, entre otros. Las variables se recogieron en un protocolo de recolección de datos. Para el análisis y descripción de los datos se utilizó el programa Epi Info 5. **Resultados:** La mayoría de las pacientes se encontraban en las edades de 20-29 años edad: 52 (63 %). El diagnóstico de virus de inmunodeficiencia humana se realizó durante el embarazo en el 62 % de los casos, 69,5 % de las pacientes eran amas de casa, el promedio del conteo de linfocitos TCD4+ al finalizar la profilaxis antirretroviral fue de 527,6 células/mm³ y el de la carga viral fue de 150,24 copias por mm³.

En el 91,5 % (75/82) de los casos se indicó profilaxis antirretroviral en la etapa prenatal, en la culminación del embarazo y en el recién nacido, 12,5 % casos no lo recibieron. El esquema de ZDV, LMV NFV, 57 (76 %) fue el más utilizado.

De las embarazadas que recibieron la profilaxis prenatal en 49,3 % no se documentó transmisión vertical (PCR-DNA-VIH1 del niño negativo, seguimiento > de 6 meses), en 29,3 % no se ha documentado transmisión vertical, (PCR-DNA-VIH1 del niño negativo a los tres meses), 15 madres se perdieron del control. Se observó una importante asociación con los valores de linfocitos TCD4+ posprofilaxis antirretroviral y la profilaxis antirretroviral en el prenatal con la negatividad del PCR en el niño, P: 0.00001 y P: 0.001 respectivamente. Las drogas antirretrovirales en general, fueron bien toleradas. Se documentó infección en un caso de 8 (12,5 %) embarazos que no recibieron profilaxis antirretroviral en el prenatal. Cesárea electiva fue realizada en 63, 76,8 %. No se observaron muertes maternas ni en el recién nacido. Prematuridad no fue observada. Se ofreció consejería en el 62,5 % de las madres sobre los cuidados bucales en los niños. **Conclusión:** Profilaxis antirretroviral altamente efectiva para prevenir la transmisión vertical por virus de inmunodeficiencia humana fue utilizada en la mayoría de los embarazos, no observándose ninguna infección, se observó asociación entre la profilaxis antirretroviral prenatal y valores de linfocitos TCD4 + mayor de 500 células con PCR negativo en el niño. Se documentó infección en 12,5 % de los embarazos que no recibieron profilaxis antirretroviral prenatal.

Palabras clave: Embarazo. VIH. Profilaxis antirretroviral.

SUMMARY

A descriptive study was undertaken of 82 pregnant women HIV and 83 newborns. Of these women, 69.5 % were housewives and 63 % with ages between 20-29 years. HIV diagnosis was carried out during pregnancy on 62.0 % of them, with average CD4 and VC (viral load) counts after treatment of 527.4 cells/mm³ and 150.24 copies/mm³ respectively. Prenatal treatments was administered to 91.5 % of cases, the combined treatments with ZDV, LMV and NFV were administered

¹ Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto. HUC. UCV

² Cátedra de Ginecología y Obstetricia. HUC.UCV.

³ Pediatría Médica Infecciosa. HUC.UC.

⁴ Universidad Central de Venezuela.

⁵ Facultad de Odontología. UCV.

to 76 % of cases. All treatments were well tolerated. Of those who received prenatal treatment, no vertical transmission (VT) was documented in 49.3 % of cases after 6 months of follow-up, nor in 29.3 % of cases after 3 months of follow-up. 15 women were lost to follow-up. An important association (P: 0.001) was documented for those women who received prenatal antiretroviral treatments that resulted in non-vertical transmission in newborns.

Infection in a case of 8 (12,5 %) pregnancies was documented that did not receive prophylaxis in the prenatal. Caesarean elective it was made in 63 (76,8 %). Maternal deaths were not observed nor in new born. Prematuridad was not observed. Council 62,5 % of the mothers was offered on the bucal cares in the children.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que para finales del año 2006; vivían en el mundo 40 millones de personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), de ellas casi 50 % eran mujeres; observándose una feminización de la enfermedad, con la consiguiente infección en las embarazadas y en los niños debido a la transmisión vertical (1).

Connor y col. el año 1994, demostraron por primera vez la efectividad de la Zidovudina (ZDV) en la prevención de la transmisión vertical del VIH (ACTG 076), en ese estudio se indicó la ZDV desde las semanas 14 -34 en la etapa prenatal, en la culminación del embarazo y en el recién nacido, observándose una disminución en la tasa de transmisión vertical cercana al 70 % (2). El estudio Tailandés demostró el beneficio de la ZDV aún en semanas tardías del embarazo (3), el estudio Petra, primer estudio de terapia combinada, (ZDV más Lamivudina, 3TC), mostró que el mayor éxito se obtiene cuando las drogas ARVs se usan en las tres etapas: prenatal, culminación del embarazo y recién nacido (4). En el estudio HIVNET 012, se utilizó Nevirapina (NVP), en dosis única, en la madre durante el trabajo de parto y en el recién nacido; con una eficacia en reducir la transmisión vertical del VIH en un 50 % (5), lo cual la hace atractiva en países sumamente deprimidos como los de África sub-sahariana.

En los países desarrollados gracias al uso de drogas ARV durante el embarazo, cesárea electiva y otras intervenciones como sustitutos de la leche materna, se ha logrado disminuir significativamente la transmisión vertical del VIH, obteniéndose tasas de transmisión menor a 2 % (6), sin embargo, existe una gran brecha con respecto a los países de recursos limitados

donde un porcentaje importante de mujeres embarazadas infectadas con el virus; no tienen acceso a tratamiento ni a otras estrategias destinadas a disminuir la transmisión vertical (1,7).

MATERIALES Y MÉTODOS

El siguiente es un estudio retrospectivo, descriptivo; en el cual se revisaron 80 historias clínicas que correspondían a 82 embarazos con 83 recién nacidos, un embarazo gemelar, evaluadas en el HUC entre los años 1999 – 2004. Se analizaron variables epidemiológicas recogidas en un protocolo de recolección de datos que incluían: edad, diagnóstico de VIH, modo de adquisición del VIH, inicio y tipo de profilaxis ARV utilizada en la madre y el recién nacido, modo de culminación del embarazo, carga viral (CV), linfocitos TCD4+, infecciones oportunistas y/o neoplasias, transmisión vertical del VIH y malformaciones congénitas, entre otros.

La atención de las pacientes fue realizada en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Adulto (SEIA) y en el Servicio de Obstetricia del HUC, las drogas antirretrovirales (ARVs) fueron suministradas por el Ministerio de Salud, el seguimiento de los niños se realizó en Pediatría Médica infecciosa del HUC, las madres recibieron consejería sobre los cuidados bucales que deben realizarse en los niños expuestos a las drogas antirretrovirales durante el embarazo por profesionales de odontología del Centro de atención de pacientes con enfermedades infecto contagiosas de la Facultad de Odontología de la UCV.

Se utilizó el programa Epi Info versión 5 para el análisis estadístico, tomando en cuenta los embarazos totales (n = 82)

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes fue de 23,91 años, con una desviación estándar de 6,07, el grupo mayor estuvo comprendido entre las edades de 20 - 29 años, 52 (63 %), seguido por las de 15-19 años, 12 (14,6 %). Tabla 1.

El diagnóstico de infección de VIH en estas pacientes se realizó durante el embarazo en 52 casos (63.4 %), antes del embarazo en 24 (29.3 %) y después del embarazo en 6 (7,3 %) casos.

El 69,5 % de las pacientes eran amas de casa, 4,9 % estudiantes, profesionales y obreras 3 (3,7 %) cada una, una sola era trabajadora sexual no carnetizada (1 %) y 15 no especificados (18,3 %).

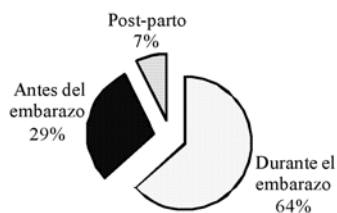


Figura 1. Infección por VIH en 82 embarazos. Distribución según diagnóstico del VIH. HUC. Enero 1999 – Diciembre 2004. Caracas. Venezuela. Fte: Cuestionario de recolección de datos.

Tabla 1

Infección por VIH en 82 embarazos. Según edad. Enero 1999-diciembre 2004

Rango de edad (años)	Frecuencia	Porcentaje
15-19	12	14,6
20-24	30	36,6
25-29	22	26,8
30-34	9	11,0
35-39	5	6,1
Total	82	100

Fuente: Protocolo de recolección de datos.

Una sola pareja sexual fue referida en el 43 % de los casos, dos parejas sexuales en 39 % y más de tres parejas en 18 %. La relación sexual fue el factor de riesgo para adquirir el VIH en estas pacientes, sólo dos embarazadas tenían antecedentes de transfusión de sangre y no se pudo establecer como causa de la infección por el VIH, en un caso había antecedentes de drogadicción por vía inhalada (cocaína).

La profilaxis antirretroviral prenatal fue iniciada entre las semanas 12-19 en 45 (60 %) embarazos, entre las semanas 20 a la 28 en 19 (25,3 %), en 7 (9,23 %) después de la semana 30, en tres (4 %) fue recibida durante todo el embarazo, un caso la recibió sólo en la culminación del embarazo.

Setenta y cinco (91,5 %) embarazadas recibieron profilaxis antirretroviral en el período prenatal, en la culminación del embarazo y en el recién nacido, 7 (8,5 %) embarazadas no recibieron profilaxis antirretroviral en el prenatal, todos los recién nacidos recibieron la profilaxis antirretroviral con zidovudina por 6 semanas.

Las drogas ARVs utilizadas en la etapa prenatal fueron: combinaciones que contenían un inhibidor de proteasa (IP) en 66 (88 %) de los embarazos: ZDV, LMV y NFV en 56 casos; LOP/RIT combinado con dos análogos de nucleósidos en 8 casos y RIT, AZT, 3TC en 1 caso. Terapia combinada sin IP en 2 casos (2,6 %): NVP, AZT, 3TC y AZT, 3TC, ABC; Monoterapia con AZT en 8 (10,6 %) casos. (Figura 2).

Tabla 2

Infección por VIH en 82 embarazos. Características generales HUC. Enero 1999 – Diciembre 2004. Caracas, Venezuela

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad: (20 – 29 años)	52	63
Promedio: 23.91 años,		
Desviación estándar: 6,07		
Profesión (ama de casa)	57	69,5
Culminación del embarazo por		
Cesárea electiva	63	76,8
CD4 antes de la profilaxis antirretroviral		
Promedio: 396.11 cel, desviación estándar: 144,97	53	64,6
CD4 pos-profilaxis antirretroviral		
Promedio: 527,6 cel desviación estándar: 185,77	54	65,8
Carga viral antes de la profilaxis antirretroviral		
Promedio :42.730 cop ,desviación estándar: 124.617	54	65,8
Carga viral después de la profilaxis antirretroviral		
Promedio:150.24 copias, desviación estándar: 451	55	67,0
Profilaxis Antirretroviral recibida en prenatal, culminación del embarazo y en el recién nacido.	75	91,5
Tipo de profilaxis antirretroviral prenatal (en 75)		
ZDV,3TC y NFV	57	76

Fte: Cuestionario de recolección de datos

En dos pacientes la combinación de zidovudine, lamivudine y nelfinavir se cambió a lopinavir/ritonavir y dos inhibidores de la transcriptasa reversa, un caso por falla clínica y otro caso por persistir la carga viral elevada, test de resistencia en el segundo caso mostró resistencia al nelfinavir.

En general las drogas ARVs fueron bien toleradas, no hubo muertes maternas, ni en los recién nacidos.

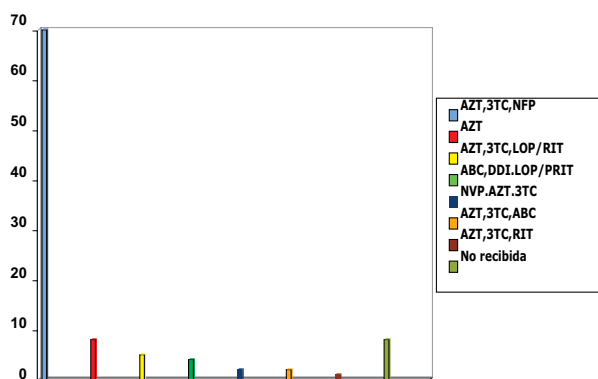


Figura 2. Infección por VIH en 82 embarazos. Distribución según profilaxis antirretroviral en la etapa prenatal. HUC. Enero 1999 – Diciembre 2004.

La droga utilizada en la culminación del embarazo fue la ZDV endovenosa en 76 casos (92,6 %); todos los recién nacidos recibieron ZDV en suspensión según el protocolo ACTG 076.(2), los niños no fueron amamantados.

La sub-población de linfocitos TCD4+ fue conocida antes de iniciar la profilaxis ARV en 53 (64,6 %), promedio: 396,11 células, desviación estándar 144,97. Después de la profilaxis ARV los valores promedio de linfocitos TCD4+ eran de 527,6 células, desviación estándar de 185,77.

La carga viral (CV) estuvo disponible en 54 (65,8 %) casos, antes de la profilaxis ARV tenía un promedio de 42 730 copias con una desviación estándar de 124 617, al finalizar la profilaxis el promedio era de 150,24 copias, desviación estándar: 451. En 47 casos los valores de CV eran menores de 50 copias por mm³.

Cuatro pacientes (5 %) tenían diagnóstico de SIDA: tres con linfocitos TCD4+ menor de 200/mm³ y un caso con una infección oportunista. Se observó patología asociada en 13 (15,8 %) de los embarazos: Pneumocistis jiroveci (anteriormente Pneumocistis carinii) 1 caso; infección respiratoria baja: 2 casos; Herpes zoster: 1 caso. El resto de las pacientes se encontraban asintomáticas.

Las complicaciones obstétricas, ginecológicas y las ITS no fueron consideradas en este estudio.

Se realizó cesárea electiva en 63 casos (76,8 %), parto vaginal en 13 (15,9 %) y cesárea de emergencia en 6 (7,3 %) (Figura 3).

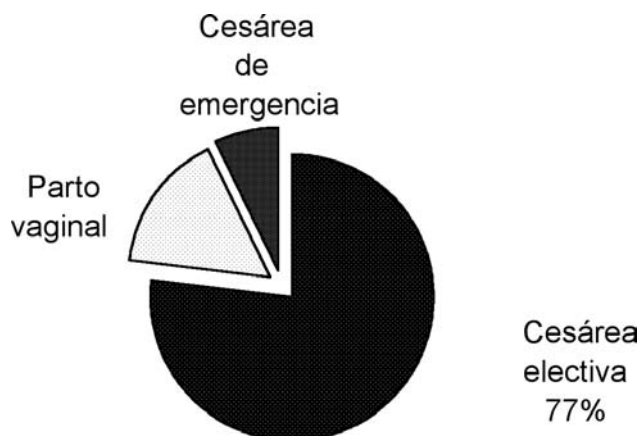


Figura 3. Infección por VIH en 82 embarazos. Distribución según culminación del embarazo. HUC. Enero 1999 –Diciembre 2004. Fte: Protocolo de recolección de datos.

Se observaron complicaciones de la cesárea en 4,3 % (3/69), dos casos con infección leve de la herida operatoria y un caso con sepsis punto de partida ginecológico; esta última paciente presentó anemia y preeclampsia; su niño fue de bajo peso, la cesárea realizada fue de emergencia.

Del total de embarazos estudiados 75 (91,5 %) recibieron profilaxis ARV en la etapa prenatal y en la culminación del embarazo, en 37 (49,3 %) no se documentó transmisión vertical (PCR-VIH del niño negativo, seguimiento mayor de 6 meses), en 22 (29,3 %) no se documentó transmisión vertical en el período de seguimiento (PCR-VIH del niño negativo a los tres meses), 15 niños se perdieron del control.

Se observó una importante asociación con los valores de linfocitos TCD4 + pos-profilaxis antirretroviral y la negatividad del PCR en el niño, con un Chi cuadrado de 68,2, 72 grados de libertad (gl), $P < 0,0001$; también se encontró una fuerte asociación entre la profilaxis ARV en la etapa prenatal y PCR negativo en el niño, con un Chi cuadrado de 15,86; 3gl y una P de 0,001; esta asociación no fue observada con el modo del nacimiento del recién nacido, ni con la carga viral ($P > 0,05$).

Profilaxis antirretroviral prenatal no fue recibida en 8 casos (8,5 %), documentándose seroconversión en un recién nacido, 12,5 % (1/8), cuya madre tenía diagnóstico de SIDA, con una subpoblación de linfocitos CD4 de 16 por mm³, la profilaxis con ZDV en el niño fue irregular.

Tabla 3

Infeción por VIH en 82 embarazos. Distribución según profilaxis antirretroviral y transmisión vertical HUC. Enero 1999 – Diciembre 2004

Embarazadas con profilaxis A-R n: 75 (91,5 %)	Seguimiento mayor de 6 meses: 37 (49,3 %): PCR –ADN VIH 1 del niño negativo Seguimiento de tres meses: 22 (29,3 %): PCR – ADN VIH 1 del niño negativo. 15 niños se perdieron del control
Embarazadas sin Profilaxis A-R n: 8 (9,5 %)	Se documentó transmisión vertical en un caso: 1 (12,5 %)

Fte: Protocolo de recolección de datos.

Tabla 4

Asociación de valores de linfocitos CD4 y profilaxis A-R prenatal con PCR –ADN VIH-1 del recién nacido

Variable	PCR-ADN VIH-1 del recién nacido	Chi cuadrado	P
Valores de CD4> de 500 células. n:54	Negativo	68,2	0,00001
Profilaxis antirretroviral recibida en etapa prenatal. n:75	Negativo	15,86	0,001

Modo de nacimiento y carga viral: P > de 0,05

Todos los niños nacieron vivos, malformación congénita fue observada en dos recién nacidos, el primer caso: conducto arterioso persistente, en un niño no expuesto a drogas antirretrovirales durante el embarazo, y el segundo caso: un niño con pie en equino varo, cuya madre recibió NFV, ZDV y ZDV después del primer trimestre del embarazo.

El 50 (62,5 %) de las madres fueron aconsejadas sobre los cuidados bucales que deben recibir los niños, como limpieza bucal adecuada y colocación de fluor, entre otros.

DISCUSIÓN

La edad de nuestras pacientes se corresponde a lo descrito por otros autores, donde la infección por el VIH en embarazadas se observa principalmente en mujeres jóvenes de 15 a 24 años de edad (1,8,9), el informe de ONUSIDA informa que las nuevas infecciones por el VIH se presentan en jóvenes y adolescentes, 50 % corresponden a mujeres (1). La mujer no solo se embaraza durante las relaciones sexuales; sino que puede adquirir una

infección de transmisión sexual (ITS) como el VIH, de allí que, todo paciente que consulte por una ITS debe realizársele seguimiento en el tiempo para descartar infección por este virus, adicionalmente debe recibir consejo sobre prácticas de sexo seguro como uso de preservativos y disminución del número de parejas sexuales.

La mayoría de nuestras pacientes eran amas de casa, estudios previos realizados en nuestro país han mostrado similar característica epidemiológica, de 125 mujeres infectadas con VIH, evaluadas en el HUC y en el Instituto de Oncología Hematológica de la UCV, más del 60 % se dedicaban a oficios del hogar (10). Las mujeres amas de casa, son vulnerables al VIH, muchas de ellas se encuentran en estado de pobreza, desempleadas o sub empleadas, subordinadas a la pareja desde el punto de vista económico y socio cultural, y por lo general carecen de capacidad para “negociar” el uso del preservativo o condón (1,11), el VIH en la mujer también se ha asociado con pocos años de escolaridad (12) y con violencia doméstica (13,14).

Similar a lo descrito por otros autores (15) el diagnóstico de VIH en nuestras pacientes se realizó principalmente durante el embarazo, esta prueba debe realizarse por lo menos en el primer y tercer trimestre o en el momento que la gestante acuda por primera vez a una institución sanitaria o a un servicio de salud reproductiva.

La estrategia “opt-out” es un método mediante el cual la prueba de anticuerpos contra el VIH se realiza en la embarazada de forma rutinaria y voluntaria a menos que ella activamente decline (16), esta prueba se diferencia del acercamiento “opt-in” en el cual la prueba se realiza de forma obligatoria. Los estudios realizados demuestran que la aproximación “opt-out” es la más exitosa y ampliamente utilizada, informándose tasas de aceptación cercanas al 100 % (17).

La relación sexual fue un factor de riesgo determinante para la adquisición del VIH en nuestras pacientes, relación sexual no protegida durante el embarazo aumenta el riesgo de coinfección del VIH y otras ITS, estas últimas pueden ocasionar considerable morbilidad en la madre, el feto y el recién nacido, los estudios han determinado que el riesgo de transmisión vertical del VIH se incrementa por estas causas (18-20), por ello, es importante su prevención, identificación y tratamiento. Una sola pareja sexual fue referida en el 43 % de nuestras pacientes, en la India 80 %-90 % de las mujeres que resultan positivas al VIH en sus controles prenatales refieren relaciones a largo plazo con una sola pareja, esa misma tendencia se ha observado en

Tailandia donde un número importante de casos se observa en mujeres casadas (1). En otros estudios el número de parejas sexuales ha sido asociado con riesgo incrementado para adquirir VIH y otras ITS (21,22).

Un solo caso de las pacientes de nuestro estudio tenía antecedentes de uso de drogas psicoactivas por vía inhalada, lo cual refleja la epidemiología del VIH en nuestro país, donde la drogadicción endovenosa no parece ser un factor importante para la transmisión del virus, a diferencia de otros países de Europa, América del Sur y Norteamérica, donde este factor puede ser relevante para la adquisición del VIH (23-25).

Más del 90 % de nuestras pacientes recibieron profilaxis ARV en el prenatal, sólo un pequeño porcentaje no la recibió; debido a que el diagnóstico se realizó en el posparto inmediato. El suministro de la terapia ARV en nuestro país es totalmente gratuito por el Ministerio del poder popular para la Salud (26), las embarazadas son consideradas de prioridad en el acceso de estos medicamentos. A nivel mundial la mayoría de las gestantes que viven con VIH, como en el África Sub Sahariana, el acceso a tratamiento antirretrovírico está limitado (1,7).

El beneficio de la profilaxis ARV en la prevención de la transmisión materno infantil del VIH se pierde cuando no realizamos el diagnóstico de VIH durante la gestación, constituyendo la falta de control prenatal la principal "oportunidad perdida" para que la embarazada infectada no reciba este beneficio (27). Garrido y col., en un estudio realizado en el HUC, en 56 pares de madres VIH + y sus niños, encontraron las siguientes "oportunidades perdidas" de profilaxis ARV en el prenatal: embarazo no controlado 40 %; diagnóstico tardío de VIH 12 %, prueba de ELISA de VIH positiva pero no indicación de profilaxis 10 %, demora en el confirmatorio 7 % (28), estos resultados indican que más de 50 % de estas mujeres no se controlaron el embarazo o lo hicieron tardíamente.

Los derechos reproductivos de las mujeres incluyen, entre otros, acceso a cuidados prenatales, acceso a las pruebas diagnósticas de VIH y de otras ITS, acceso a tratamiento de las patologías asociadas durante el embarazo, incluyendo el VIH y cuidados durante el parto (29). Una de las estrategias en la prevención de la transmisión vertical del VIH es integrar los servicios de salud reproductiva con los servicios de atención de VIH/SIDA, lo cual, facilitaría la atención de estas pacientes (30), adicionalmente los profesionales de la salud encargados del cuidado de la mujer deben estar empoderados en

lo atinente al tema de VIH. Prevención del VIH en la mujer debería ser una estrategia capital de las políticas de salud de los países, al prevenir la infección en las féminas estamos realizando prevención primaria de la transmisión vertical del VIH (31).

Las drogas ARVs de alta efectividad que se indican en la embarazada seropositiva al VIH son similares a las que se ofrecen en la mujer VIH+ no embarazada (32), tomándose en cuenta: efectos teratogénicos (33) de las drogas, farmacocinética, edad del embarazo y combinaciones potencialmente tóxicas (34).

El uso de los IP parece ser seguro en embarazadas infectadas con VIH (35), han sido asociados con prematuridad, bajo peso al nacer y eclampsia también han sido relacionados con hiperglucemia, diabetes mellitus de nuevo comienzo (36,37) y aumento de transaminasas (38); la prematuridad asociada a los IP ha sido descrita principalmente en estudios Europeos (39,40). No obstante, a pesar de los efectos descritos, los beneficios obtenidos en la disminución de la transmisión vertical sobrepasan los riesgos potenciales de estos medicamentos (41), sugiriéndose cuidados prenatales regulares para detectar estas complicaciones.

En nuestros casos, no se encontraron reacciones adversas importantes, sólo una madre presentó preeclampsia y su niño fue de bajo peso, prematuridad no fue observada, dos niños presentaron malformación congénita y sólo uno de ellos fue expuesto a drogas ARVs durante el embarazo (después de la semana 14). El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas serán objeto de otro estudio.

La profilaxis ARV preferiblemente se iniciará después del primer trimestre, en virtud que el mayor período de órgano génesis ocurre en las primeras semanas del embarazo y se desconocen los efectos potenciales de estas drogas sobre el feto; la mayoría de las drogas ARV pertenecen a la clasificación B, C y D del FDA (42), el Efavirenz ha sido reclasificado como categoría D, está contraindicada en la mujer embarazada, especialmente en el primer trimestre, ha sido asociado con malformación congénita a nivel del sistema nervioso central en animales de experimentación (42) y en niños cuyas madres recibieron inadvertidamente la droga durante la gestación (43). Las mujeres en edad fértil que reciben este medicamento deben ser aconsejadas sobre el uso de métodos de anticoncepción y la necesidad de consulta médica de emergencia si sospechan que están embarazadas.

Profilaxis ARV de alta efectividad, incluyendo un

IP en el esquema, fue recibida por la mayoría de nuestras pacientes, con muy buena adherencia a las drogas ARVs (esta última característica no fue mostrada en los resultados), probablemente el deseo de tener un niño sano influye en la mayor adherencia a los medicamentos. Zorrilla Carmen, en Puerto Rico, reportó que la adherencia a la terapia ARV en 37 mujeres embarazadas VIH+, fue mayor cuando se les comparó con 165 mujeres VIH+ no embarazadas, informando una adherencia completa en 91 % de las embarazadas VIH+ y de 70 % en las mujeres VIH+ no embarazadas (test exacto de Fisher 0,009) (44).

La combinación de ZDV, 3TC y NFV fue la más utilizada en nuestras pacientes; ha sido el IP más indicado en embarazadas infectadas con VIH (45). No obstante, su uso se ha visto seriamente afectado a raíz de la contaminación química, reportada por laboratorios Roche, en algunos lotes de este medicamento.

Las Agencias Europeas de Medicamentos el 5 de junio de 2007 (46), fueron informadas por Laboratorios Roche sobre la presencia de una contaminación química en el IP: nelfinavir (Viracept®), el éster etílico del ácido metanosulfónico, potencialmente dañino para el ADN; el cual fue detectado en algunos lotes de la mencionada droga ARV, portal motivo Laboratorios Roche procedió al retiro inmediato de (Viracept)^R de Europa y de otros países de América Latina, incluyendo Venezuela. Estados Unidos, Canadá y Japón recomendaron el retiro del producto en septiembre de ese mismo año. Las actividades de farmacovigilancia al respecto incluyen: seguimiento a largo plazo de los niños expuestos a las drogas ARV durante el embarazo (infectados con el VIH y no infectados) con la finalidad de vigilar el desarrollo psicomotor, presencia de malformaciones congénitas y de neoplasias (47). A nivel mundial la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el principal ente encargado de la farmacovigilancia de los medicamentos, involucrándose otros actores como: médicos tratantes, sociedades científicas, farmacéuticos, comunicadores sociales, industria farmacéutica, las Organizaciones No Gubernamentales, los propios pacientes y los ministerios de salud de los países (48).

El IP: LOP/RIT, combinado con otras drogas ARV, actualmente es recomendado como primera elección en mujeres embarazadas infectadas con el VIH (32), en nuestro estudio fue el segundo IP más utilizado. Se ha observado variabilidad farmacocinética en el último trimestre del embarazo con la presentación en cápsulas de este medicamento. Los estudios con la nueva

co-formulación en tabletas de LOP/RIT durante la gestación no están disponibles, por ello, algunos expertos sugieren incrementar la dosis a 3 tabletas cada 12 horas en el último trimestre del embarazo o medir la concentración de este ARV en sangre (32).

Los datos son insuficientes para recomendar Amprenavir, Fosempranavir. Ninguna de nuestras pacientes recibió atazanavir, series de embarazadas con VIH que han recibido este medicamento muestran que ha sido bien tolerado tanto en las madres como en los niños, sin cambios en la farmacocinética durante el embarazo y en el posparto (49).

Monoterapia con ZDV se utilizó en 10,6 % de nuestros casos, esta droga es una alternativa válida en países de recursos limitados, la ZDV, en lo posible, se incluirá en el régimen de profilaxis antirretroviral escogido; pues atraviesa la barrera placentaria, y se ha comprobado su efectividad en prevenir la transmisión vertical del VIH(2). Utilizada como monoterapia es un régimen infeccioso para controlar la enfermedad y se asocia con mayor desarrollo de resistencia (50). Control hematológico regular antes de la consulta prenatal o cuando el médico lo considere necesario, es esencial en embarazadas que reciben zidovudina en el esquema de profilaxis ARV, la anemia es uno de los efectos colaterales asociados a este medicamento (51).

La toxicidad mitocondrial es una de las reacciones adversas más preocupantes relacionada con el uso de drogas ARV en el embarazo; los análogos de nucleósidos tienen afinidad por la DNA gamma polimerasa mitocondrial, la cual interfiere con la replicación mitocondrial causando depleción y disfunción de la mitocondria, este severo efecto colateral parece ser poco frecuente, fue descrito por primera vez por Blanch y col. (52), el mismo puede presentarse aún en niños sero negativos que han sido expuestos a estas drogas durante el embarazo.

La toxicidad mitocondrial es mayor cuando se utiliza didanosina y estavudina simultáneamente, reportándose casos de muerte en embarazadas (34), por lo cual esta combinación debe ser evitada.

La nevirapina es el único inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido aprobado para ser usado durante el embarazo, no se recomienda cuando los niveles de linfocitos TCD4+ son mayores de 250 células por su asociación con toxicidad hepática, este efecto ha sido descrito en gestantes que reciben esta droga como parte del esquema de la profilaxis ARV en el prenatal (53), no ha sido descrito con la dosis única.

Dos embarazadas de nuestro estudio presentaron falla clínica y virológica con la combinación de ZDV, 3TC y NVP; en ambas pacientes el IP incluido en el cambio de tratamiento fue LOP/RIT, lográndose niveles de CV indetectable al final del embarazo.

Los estudios de resistencia del VIH a los ARV en embarazadas son limitados, la mayoría se han realizado en gestantes que han recibido dosis única de nevirapina (54) y más recientemente con terapia combinada (55). El embarazo es una condición formal para indicar el test de resistencia del VIH a los ARV, el acceso a este examen se dificulta en países de recursos limitados como África, Asia y América Latina. En Venezuela, las Pautas Nacionales lo recomiendan en gestantes que mantienen una carga viral de VIH detectable posterior al inicio de la profilaxis ARV y en las que cursan con carga viral detectable estando previamente indetectable (56).

Entre los factores asociados a transmisión vertical del VIH se encuentran: carga viral elevada, niveles de linfocitos CD4 bajos, no uso de drogas ARV durante el embarazo, ITS, corioamnionitis, rotura de membranas mayor de 4 horas, parto prolongado, parto vaginal; bajo peso, prematuridad y lactancia materna, entre otros (57-59).

El único caso documentado de seroconversión en nuestro estudio presentaba factores asociados a transmisión vertical del VIH: no terapia ARV en la etapa prenatal, bajo conteo de linfocitos TCD4+ e infección avanzada del VIH.

La transmisión vertical del VIH puede ocurrir intra útero, en el peri parto y por lactancia materna, estimándose que esta ocurre mayormente en el peri parto en un 60 %-70 % (60). En general, no es fácil definir el tiempo de la transmisión, especialmente si no se realiza un PCR- DNA-VIH los primeros días de vida del RN.

En las primeras semanas del embarazo la placenta puede actuar como una barrera para el virus (61), no obstante aislamiento del VIH en timo de fetos de pocas semanas de gestación son evidencias concluyentes de transmisión intra útero (62), la cual es definida si el RN tiene un PCR- DNA-VIH positivo los primeros siete días de nacido (63). Infección intra útero se ha asociado con carga viral elevada, no terapia ARV en el prenatal, prematuridad y bajo peso (64).

Micro transfusión materno-fetal durante el trabajo de parto se ha sugerido como uno de los mecanismos implicados en la transmisión vertical en el periparto o intraparto (65), de allí el efecto protector de la cesárea electiva. El parto vaginal implica mayor contacto de la piel del RN con secreciones maternas, el RN en su paso por el

canal del parto puede presentar micro abrasiones en la piel las cuales facilitan el paso del VIH; por otra parte, los estudios han demostrado que en el parto gemelar, el primer RN tiene mayor probabilidad de infectarse (66).

Los niños del presente estudio no fueron amamantados, la lactancia materna está asociada con riesgo de transmisión vertical del VIH en un 17 % a 20 % (67), el virus se ha aislado de la leche materna de la fracción celular y del sobrenadante, el riesgo por esta vía se incrementa cuando la seroconversión ocurre durante la lactancia o cuando hay presencia de infecciones en las mamas como abscesos y mastitis (68).

En países de recursos limitados los niños de madres infectadas con VIH son amantados, la no lactancia materna en esos países está asociada con mayor riesgo de desnutrición y muerte infantil por enfermedades diarreicas, además del estigma implicado por no amamantar. Los trabajos realizados en África muestran que el riesgo de transmisión es menor cuando la alimentación del niño se realiza exclusivamente con lactancia materna que cuando se utiliza alimentación mixta (69). Estudios más recientes demuestran que el uso de ARVs en la madre durante la lactancia disminuye el riesgo de transmisión vertical por leche materna (70), lo cual puede convertirse en una estrategia a utilizar en países de recursos limitados. En países con suficientes recursos la madre debe ser aconsejada sobre el uso de sustitutos de la leche, en nuestro país el Programa Nacional de VIH/SIDA suministra sustitutos de leche materna a los niños expuestos a las drogas ARVs durante los primeros 12 meses de vida (26).

Uno de los efectos de la terapia ARV es el incremento de los linfocitos TCD4+ y la disminución de la carga viral de VIH, en nuestro estudio se encontró una asociación significativa con el uso de profilaxis ARV en la etapa prenatal y valores de linfocitos TCD4+ mayores de 500 células con negatividad del PCR en el recién nacido, es de hacer notar que la gran mayoría de nuestras pacientes se encontraban asintomáticas con un promedio de linfocitos TCD4+ de 396 células antes del inicio de la profilaxis ARV. En países de recursos limitados con acceso limitado a las drogas ARVs, los niveles de linfocitos TCD4+ son utilizados para decidir esquemas "en escalación"; gestantes con niveles por debajo de 200 células, se les ofrece terapia combinada con ZDV más 3TC, o lo anterior más NVP, indicándosele dosis única de NVP a las gestantes con linfocitos TCD4+ > de 200 células (71).

La carga viral y la sub-población linfocitaria

realizada en la consulta inicial y en el seguimiento (durante el control prenatal regular) interesan para evaluar la respuesta a la profilaxis ARV, predecir el riesgo de transmisión vertical, aconsejar sobre el modo de nacimiento, indicar profilaxis contra infecciones oportunistas y recomendar test de resistencia si se considera que hay falla a los medicamentos (72,73).

Los estudios muestran que la mayoría de las embarazadas infectadas con el VIH se encuentran asintomáticas (74), de modo que no presentan evidencias clínicas que denoten enfermedades oportunistas asociadas, en general las patologías observadas en dichas pacientes no difieren de las que se observan en gestantes VIH negativas, referidas principalmente a la esfera genito urinaria, sumándose las asociadas a complicaciones obstétricas (75) y las relacionadas con el uso de las drogas antirretrovirales.

La mayoría de nuestras pacientes se encontraban asintomáticas, una de nuestras pacientes presentó un Herpes Zoster, esta infección puede ser la primera manifestación de infección por el VIH (76), las otras patologías observadas en nuestros casos, excepto la Pneumocitosis, fueron similares a las que se informan en mujeres embarazadas VIH negativas; sólo 4 de nuestros casos tenían diagnóstico de SIDA, una presentó infección oportunista por *Pneumocistis jiroveci*, en las tres restantes la condición indicadora de SIDA se relacionó con los niveles de linfocitos TCD4+ < de 200 mm³.

Profilaxis contra pneumocitosis y toxoplasmosis con trimetropin sulfa (TMP-SMZ) está indicada en toda embarazada con VIH y linfocitos TCD4+ por debajo de 200 células (77), muchos médicos rechazan esta aproximación por temor a los potenciales efectos teratogénicos de esta droga cuando es utilizada en el primer trimestre del embarazo y por la posibilidad de hiperbilirrubinemia (78) cuando es indicada en fecha cercana a la culminación del embarazo o durante el amamantamiento temprano; en todo caso, la decisión de su uso en las primeras semanas del embarazo, se realizará tomando en cuenta los niveles de linfocitos TCD4+ y la condición clínica de la paciente, de ser necesaria será indicada por el médico experto en VIH.

Infección latente por tuberculosis es otra indicación de profilaxis en embarazadas con VIH, la prueba de tuberculina (PPD) en los pacientes infectados con VIH, se considera positiva cuando la induración es mayor de 5 mm. Las embarazadas que viven en regiones de alta prevalencia de VIH y de tuberculosis están expuestas a sufrir ambas infecciones, cada una de ellas es un factor

independiente de mortalidad materna. Estudios realizados en África y la India demuestran que las embarazadas coinfectadas con VIH y tuberculosis tienen mayor riesgo de morir durante el embarazo y en el posparto (79,80).

Los reportes de enfermedades oportunistas en embarazadas con SIDA en los países desarrollados son escasos, las mujeres en edad fértil son jóvenes y presentan infección por VIH reciente o con muy pocos años de evolución, adicionalmente el acceso de la mujer en esos países a los servicios de salud, a las pruebas diagnósticas y al tratamiento ARV contribuye a un mejor control de la enfermedad (81), los estudios no han demostrado asociación del embarazo con progresión del VIH (82).

La mayoría de nuestras pacientes (> del 60 %) culminaron el embarazo por cesárea electiva (a las 38 semanas de gestación). La cesárea electiva está indicada en mujeres que tienen una carga viral de VIH por encima de 1 000 copias por mm³ y en gestantes que no cuentan con un control de carga viral en fecha cercana a la culminación del embarazo (32), la misma es un factor protector en la transmisión vertical del virus (83), evita contacto del recién nacido con secreciones vaginales maternas y si no hay rotura prematura de membranas, la embarazada culmina su embarazo con membranas intactas, el riesgo de transmisión vertical del VIH se incrementa aproximadamente en 2 % por cada hora de aumento en la duración de la rotura de membranas (84), además evita contacto potencial de la sangre materna con sangre fetal durante las contracciones uterinas en el trabajo de parto. La efectividad de la cesárea no está bien establecida en mujeres que tienen una carga viral menor de 1 000 copias por mm³, el Comité de Expertos opina que pudiera considerarse parto vaginal en embarazadas con esta condición (32), conducta que debe ser discutida con la paciente, balanceando riesgo-beneficio del procedimiento, realizando consentimiento informado y respetando el derecho de autonomía de la paciente (85). Un pequeño porcentaje de nuestras pacientes presentó morbilidad asociada a la cesárea. Marcollet A y col. en Francia, encontraron que la morbilidad posparto era más frecuente después de cesárea de emergencia (86).

Se necesitan mayores estudios en embarazadas infectadas con el VIH en nuestro país para definir: coinfección con otras ITS incluyendo coinfección con el virus de papiloma humano (VPH), progresión o no del VIH durante el embarazo, patologías asociadas e incidencia de abortos, entre otros. Es importante además, que las autoridades

sanitarias competentes establezcan las medidas y estrategias necesarias para evitar el VIH en la mujer, empoderen a los trabajadores de la salud en temas relacionados al VIH y embarazo y se redoblen los esfuerzos para que las embarazadas tengan acceso a control prenatal y por ende a las pruebas diagnósticas de VIH durante el embarazo.

CONCLUSIÓN

La profilaxis ARV altamente efectiva fue utilizada en la mayoría de los embarazos resultando exitosa en la prevención de la transmisión vertical por VIH; se observó asociación entre la profilaxis ARV prenatal y valores de CD4 mayor de 500 cel, con PCR negativo en el niño. Se documentó infección en 12,5 % de los embarazos que no recibieron profilaxis ARV en el prenatal. Dos casos de malformación congénita fueron observados, uno de ellos asociado al uso de las drogas ARV. La mayoría de nuestras pacientes se encontraban asintomáticas.

+

1. OMS, UNAIDS, Resumen mundial de la epidemia de SIDA, diciembre de 2006.
2. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1173-1180.
3. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Shortcourse zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: A randomized controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9155):773-780.
4. Gray J. PETRA Trial Study Team. The PETRA study: Early and late efficacy of three short ZDV/3TC combination regimens to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. "Breaking the Silence", XIII International AIDS Conference, Durban, South Africa - 9-14 July 2000.
5. Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET012 randomised trial. *Lancet.* 1999;354(9181):795-802.
6. L Mofenson, AW Taylor, M Rogers, M Campsmith, NM Ruffo, J Clark, et al. Achievements in Public Health: Reduction in perinatal transmission of HIV Infection --- United States, 1985-2005 *MMWR.* 2006;55(21):597-603.
7. Vermund SH. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Africa. *Top HIV Med.* 2004;12(5):130-134.
8. Perry D, Reid M, Thame M, Fletcher H, Mullings A, McCaw-Binns A, et al. HIV infection seroprevalence and risk factor study among pregnant women attending the Antenatal Clinic at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. *West Indian Med J.* 2002;51(2):80.
9. Villalobos N. Características de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana en la región zuliana. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002;62(3):175-187.
10. Carvajal A, Castillo S, Suarez R, Sánchez M, González N. Epidemiological and clinical features in 124 HIV-infected women XII Conferencia mundial de SIDA. Ginebra. Suiza 1998.
11. López Mora JA. Aspectos clínicos y fármaco terapéuticos del VIH/SIDA en la mujer. Trabajo de ascenso en el escalafón universitario. Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela, mayo 2004.
12. Millennium Project. 2004. Task Force 3 Interim Report on Gender Equality. www.unmillenniumproject.org/documents/tf3genderinterim.pdf
13. Koenig LJ, Whitaker DJ, Royce RA, Wilson TE, Ethier K, Fernandez MI. Physical and sexual violence during pregnancy and after delivery: A prospective multistate study of women with or at risk for HIV infection. *Am J Public Health.* 2006;96(6):1052-1059.
14. James N. Kiarie, Carey Farquhar, Barbra A. Richardson Grace C. John-Stewart. Domestic violence and prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2006;20:1763-1769.
15. Dal Fabbro MM, Cunha RV, Paniago AM, Lindenberg Ade S, Freitas GM, Nogueira SA. Prospective study on the prevention of vertical transmission of HIV in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, from 1996 to 2001. *Braz J Infect Dis.* 2005;9(1):20-27.
16. Floridia M, Ravizza M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Maccabruni A, et al. Diagnosis of HIV infection in pregnancy: Data from a national cohort of pregnant women with HIV in Italy. *Epidemiol Infect.* 2006;134(5):1120-1127.
17. Breese P, Burman W, Shlay J, Guinn D. The effectiveness of a verbal opt-out system for human immunodeficiency virus screening during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104(1):134-137.
18. Mwapasa V, Rogerson SJ, Kwiek JJ, Wilson PE, Milner D, Molyneux ME, et al. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi. *AIDS.* 2006;20:1869-1877.
19. Harding A, et al. Herpes infection may increase risk of perinatal HIV Transmission. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1341-1348.
20. Kabura MN, John FN, Nduati RW, Taha TE, Gray RH. Genital tract infections and perinatal transmission of HIV. *Ann NY Acad Sci.* 2000;918:84-98.
21. Perry D, Reid M, Thame M, Fletcher H, Mullings A, McCaw-Binns A, et al. HIV infection seroprevalence and risk factor study among pregnant women attending the Antenatal Clinic at the University Hospital of the West Indies, Kingston, Jamaica. *West Indian Med J.* 2002;51(2):80.
22. Carvajal A, Aché A, Ferreira A, López Mora J, Silva M. Coinfección del VIH con otras infecciones de transmisión sexual en embarazadas Hospital Universitario de Caracas. UCV. VII Congreso Venezolano de Infectología "Dr. Belisario Gallegos" XVI. Jornadas Guayanesas de Infectología. 2006.
23. Thorne C, Newell ML. Injecting drug use in pregnant HIV-infected women in Europe. *Med Wieku Rozwoj.* 2006;10(4):1005-1016.
24. Estebanez PE, Russell NK, Aguilar MD, Béland F, Zunzunegui MV. Women, drugs and HIV/AIDS: Results of a multicentre European study. *Int J Epidemiol.* 2000;29(4):734-743.

25. Cintra AM, Caiaffa WT, Mingoti SA. Characteristics of male and female injecting drug users of the AJUDE-Brasil II Project. *Cad Saude Publica*. 2006;22(4):791-802.
26. Programa Nacional de ITS y VIH/SIDA. Ministerio del poder popular para la salud. Venezuela. 2006
27. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. *Pediatrics*. 2003;111(5 Part 2):1186-1191.
28. Garrido E, Carvajal A, Troncote Á, Benítez H, Martín A. Oportunidades perdidas en la prevención de la transmisión vertical del VIH -Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. VII Congreso Venezolano de Infectología "Dr. Belisario Gallegos". XIV Jornadas Guayanesas de Infectología Cd Bolívar. 2006.
29. Shalev C. Rights to sexual and reproductive health: The ICPD and the Convention on the elimination of all forms of discrimination against women *Health Hum Rights*. 2000;4(2):38-66.
30. Etiebet MA, Fransman D, Forsyth B, Coetzee N, Hussey G. Integrating prevention of mother-to-child HIV transmission into antenatal care: Learning from the experiences of women in South Africa. *AIDS Care*. 2004;16(1):37-46.
31. Carvajal A. Modelo de un diseño de gestión en la atención de la mujer embarazada con VIH/SIDA y otras ITS. Conferencia de Población y Desarrollo. Caracas. 2004.
32. CDC. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States. Nov 2007.
33. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to Efavirenz. *J Perinatol*. 2005;25:555-556.
34. Food and Drug Administration. FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with Zerit and Videx in pregnant women. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; Jan 5, 2001.
35. Tempelman C, Timmermans S, Godfried MH, Dieleman JP, Boer K, van der Ende ME. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in HIV-positive pregnant women in the Netherlands, 1997-2003: Safe, effective and with few side effects. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004 Oct 9;148(41):2021-2025.
36. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, Pat A. Tookey Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 2007;21(8).
37. Lumpkin MM. Reports of diabetes and hyperglycemia in patients receiving protease inhibitors for the treatment of HIV. Rockville (MD): FDA Public Health Advisory; 1997.
38. Cicconi P, et al. Different grades of liver enzyme elevation (LEE) in 88 HIV positive pregnant women receiving antiretroviral therapy (ARV): AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference: Abstract no. CDB0718.
39. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004;18(17):2337-2339.
40. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: A meta-analysis. *AIDS* 2007;21:607-6.
41. Mokotoff ED, Malamud BH, Kent JB, et al. Progress toward elimination of perinatal HIV infections -- Michigan, 1993-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:93-97.
42. CDC. Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy Nucleoside & Nucleotide Analogue Reverse Transcriptase Inhibitors. Supplement: Safety and Toxicity of Individual Antiretroviral Agents in Pregnancy. NIH. Gov. USA. October 12, 2006 disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGLSafetyTox_Sup.pdf
43. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol*. 2005; 25(8):555-556.
44. Zorrilla C D, Santiago LE, Knudson D, Liberatore K, Estronza G, Colón O, Acevedo M. Greater adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART) between pregnant versus non-pregnant women living with HIV. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2003;49(8):1187-1192.
45. Morris AB, Rua Dobles A, RN ACRN, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Jean Anderson, et al. Protease Inhibitor Use in 233 Pregnancies *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(1):30-33.
46. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Nota informativa sobre la retirada de Viracept (Nelfinavir). 6 de junio de 2007. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/viracept-nota.pdf>
47. Comunicado de la Comisión de SIDA de la Sociedad Venezolana de Infectología. 13 de Junio de 2007. Disponible en: <http://www.svinfectologia.org/>
48. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos Ginebra. Octubre de 2004.
49. Natha M, Hay P, Taylor G, et al. Atazanavir use in pregnancy: A report of 33 cases. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 25-28, 2007; Los Angeles, California. Abstract 750.
50. 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 Group. *AIDS*. 2000;14(3):263-271.
51. Moyle G, Sawyer W, Law M, Amin J, Hill A. Changes in hematologic parameters and efficacy of thymidine analogue-based, highly active antiretroviral therapy: A meta-analysis of six prospective, randomized, comparative studies. *Clin Ther*. 2004;26(1):92-97.
52. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354:1084-1089.
53. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman ShA, Baker D. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: Results from PACTG 1022 *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(3):772-776.
54. Martinson NA, Morris L, Gray G, Moodley D, Pillay V, Cohen S, et al. Selection and persistence of viral resistance in HIV-infected children after exposure to single-dose nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44(2):148-153.
55. Lyons FE, Coughlan S, Byrne ChM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of Antiretroviral Resistance in HIV-Positive Women Receiving Combination Antiretroviral Therapy in Pregnancy. *AIDS*. 2005;19(1):63-67.

56. Pautas Nacionales de tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/SIDA. Ministerio del poder popular para la Salud. 2006.
57. O'Shea S, Newell ML, Dunn DT, Garcia-Rodriguez MC, Bates I, Mullen J, et al. Maternal viral load, CD4 cell count and vertical transmission of HIV-1. *J Med Virol*. 1998;54(2):113-7 CDC.
58. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: A meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS*. 2001;15:357-368.
59. St. Louis ME, Kamenga M, Brown Ch, Nelson AM, Mauzila T, Batter V, et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors. *JAMA*. 1993;269(22):2853-28.
60. Laurence S, 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 [letter]. *AIDS*. 1997.
61. Schwartz DA. The placenta as a barrier or facilitator of HIV transmission. En: Program book of Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants (Crystal City, Virginia). Nueva York: American Foundation for AIDS Research; 1998.p.57-59.
62. Kashkin JM, et al. Detection of human immunodeficiency virus in human fetal tissues. *Pediatric Research*. 1988;23(part 2):355A.
63. Kalish LA, Pitt J, Lew J, Landesman S, Diaz C, Hershov R, et al. Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection on the basis of age at first positive culture. Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Infect Dis*. 1997.
64. Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE, et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;38(1):87-95.
65. Kanada T, Shiraki K, Hirano K, et al. Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. *J Pediatr*. 1997;130:730-735.
66. Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ. High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-exposed Twins. *Lancet*. 1991;338:1471-1475.
67. Mok J. Breast milk and HIV-1 transmission. *Lancet*. 1993;341:930-931.
68. Willumsen JF, Filteau SM, Coutoudis A, Uebel KE, Newell ML, Tomkins AM. Subclinical mastitis as a risk factor for mother-infant HIV transmission. *Adv Exp Med Biol*. 2000;478:211-223.
69. Coutoudis A, Pillay K, Spooner E, Kuhn L, Coovadia HM. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: A prospective cohort study. *South African Vitamin A Study Group*. 1999;354:471-474.
70. Giuliano M, Guidotti G, Andreotti M, et al. Triple therapy during pregnancy and after delivery significantly reduces breast milk viral load: A substudy of the DREAM program. Program and abstracts of the 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 5-8, 2006; Denver, Colorado. Abstract 727.
71. Yersin I, et al. Moving from single dose nevirapine (sdNVP) to more complex regimens in PMTCT programs. : 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract no. CDB304. 2007."
72. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(1):113-128.
73. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med*. 1999;341:394-402.
74. Carvajal A, López Mora J, Garrido E, Aché A, Ferreira A, Morillo M, et al. Antiretroviral prophylaxis in 110 HIV-infected pregnant women in Venezuela. *AIDS 2006 - XVI International AIDS Conference: Abstract no. CDC0588*.
75. Martí C, Peña JM, Bates I, Madero R, de José I, Pallardo LF, et al. Complications 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(4):409-415.
76. Petrozza JC, Monga M, Oshiro BT, Graham JM, Blanco JD. Disseminated herpes zoster in a pregnant woman positive for Human Immunodeficiency Virus. *Am J Perinatol*. 1993;10(6):463-464.
77. Walter J, Mwiya M, Scott N, Kasonde P, Sinkala M, Kankasa C, et al. Reduction in preterm delivery and neonatal mortality after the introduction of antenatal cotrimoxazole prophylaxis among HIV-infected women with low CD4 cell counts. *J Infect Dis*. 2006; 194(11):1510-1518.
78. Forna F, McConnell M, Kitabire FN, Homsy J, Brooks JT, Mermin J, Weidle PJ. Systematic review of the safety of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis in HIV-infected pregnant women: Implications for resource-limited settings. *AIDS Rev*. 2006; 8(1):24-36.
79. Amita Gupta HIV, TB Co-Infection Increases Postpartum Mother-Child Mortality *Clin Infect Dis*. 2007;45:241-249.
80. Pillay, et al. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV coinfection in Durban, South Africa. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;918:367-369.
81. Walensky RP, Paltiel D, Losina E, Mercincavage LM, Schackman BR, Sax PE, Weinstein MC, Freedberg KA. The Survival Benefits of AIDS Treatment in the United States. *J Infect Dis*. 2006;194:11-19.
82. Weisser M, Rudin C, Battegay M, Pfluger D, Kully C, Egger M. Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large Swiss cohort studies. *J Acquir Immune Defic Syndr. Hum Retrovirol*. 1998;17(5):404-410.
83. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomized clinical trial. *Lancet*. 1999;353(9158):1035-1039.
84. Garcia-Tejedor A, Perales A, Maiques V. Duration of ruptured membranes and extended labor are risk factors for HIV transmission. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;82(1):17-23.
85. Ferrer J. SIDA y Bioética: de la autonomía a la justicia. Madrid, 1997.
86. Marcollet A, Goffinet F, Firtion G, Pannier E, Le Bret T, Brival ML, et al. Differences in postpartum morbidity in women who are infected with the human immunodeficiency virus after elective cesarean delivery, emergency cesarean delivery, or vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(4):784-789.