

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Volumen
Volume **22**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2002**

Artículo:

Efectos adversos de la exposición a antirretrovirales en el embarazo, el feto y el recién nacido

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Efectos adversos de la exposición a antirretrovirales en el embarazo, el feto y el recién nacido

“El tratamiento preventivo del VIH durante el embarazo es uno de los más hermosos sucesos en la historia de la terapia del VIH”

Dr. Stephane Blanche

LAURA FIGUEROA-MEDRANO,* CARLOS ÁVILA-FIGUEROA**

RESUMEN

Con la aparición de los antirretrovirales y su utilización durante la etapa perinatal representan uno de los más grandes logros en la prevención vertical del VIH; sin embargo, su uso representa también el riesgo de desarrollar efectos adversos tanto en la mujer embarazada, como en el feto y el lactante. En la mujer embarazada se han descrito no sólo náuseas y vómitos, sino también un mayor riesgo de diabetes gestacional y parto pretermeno. En el lactante existe el riesgo de presentar anemia y otros efectos como los trastornos metabólicos, la enfermedad mitocondrial y existe la posibilidad de presentar alteraciones en el neurodesarrollo. Algunos antirretrovirales, como el efavirenz, se han asociado con malformaciones del SNC por lo cual se contraindica su uso durante el embarazo. En la actualidad el beneficio de utilizar antirretrovirales indicados durante el embarazo supera los riesgos de desarrollar algún efecto adverso. No obstante se requieren estudios de corto y a largo plazo que investiguen los diferentes efectos adversos del uso de estos fármacos en la etapa perinatal. La mayor área de incertidumbre actual la plantea el uso de terapias combinadas que representa el estándar de atención en mujeres embarazadas. Este artículo hace una revisión del conocimiento actual del uso de antirretrovirales durante el embarazo, el estado fetal y en el recién nacido.

Palabras clave: terapia antirretroviral, VIH perinatal.

ABSTRACT

The development and use of antiretroviral therapy in perinatal stage is one of the more important advances in prevention of vertical transmission of VIH infection; nevertheless, its use also represents a risk of adverse effects in the pregnant woman, the product or the newborn child. In the pregnant woman it has been described nausea, vomiting, gestational diabetes and preterm delivery. In the child there is risk for anemia, metabolic disorders, mitochondrial disease and neurodevelopment disorders. Some drugs such as efavirenz, have been associated to CNS malformations, therefore it is not administrated during pregnancy. At this moment, the benefits of using the accepted antiretroviral drugs are higher than the risk of adverse effects. Still, there is uncertainty about short and long term side effects of its use during perinatal stage and about the use of combined therapy in pregnant woman. This paper reviews the knowledge about the use of antiretroviral drugs in pregnant woman, fetal age and newborn child.

Key words: antiretroviral therapy, perinatal VIH infection.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en mujeres en edad reproductiva tiene gran trascendencia por el impacto que tiene en el grupo pediátrico, ya que la vía de transmisión perinatal es la principal forma de contagio del VIH en los niños, hasta en más del 90% de los casos reportados a nivel mundial. En los últimos años se ha logrado un gran avance en la preven-

* Alumna de Maestría, Instituto Nacional de Perinatología, División de Estudios de Posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México.

** Investigador, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Correspondencia: Dr. Carlos Ávila-Figueroa. Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, Secretaría de Salud. Dr. Márquez No. 162, Colonia Doctores, CP 06720, México DF.
E-mail: carlosavilaf@usa.net y cavila@ssa.gob.mx

ción vertical del VIH de tal manera que dicha transmisión se reduce hasta en cerca del 70.¹⁻³

Hasta 1994, se consideraba que las mujeres embarazadas e infectadas por el VIH podían infectar a sus hijos en un 25% promedio.⁴ En la actualidad sabemos que con el uso de antirretrovirales en la etapa perinatal y la implementación de otras medidas como la realización de cesárea electiva, la probabilidad de que un niño nazca infectado es menor al 1%,⁵⁻⁷ incluso se señala la posibilidad de que en un futuro se logre erradicar la infección perinatal por VIH en los países desarrollados como Estados Unidos.⁸

Sin embargo, el uso de antirretrovirales durante la etapa perinatal no sólo evita la transmisión del VIH al niño sino que implica también el riesgo de desarrollar algún efecto adverso secundario a la exposición de dichos fármacos tanto en la madre como en el producto. Los efectos documentados en humanos y en animales de experimentación sugieren diferentes grados de afectación al organismo desde una toxicidad a la médula ósea, miopatías, neuropatías periféricas y trastornos metabólicos, hasta efectos sobre los sistemas reproductivos e inmunológicos, efectos mutagénicos y carcinogénicos. Más recientemente se ha reportado la enfermedad mitocondrial⁹⁻¹¹ y un efecto sobre el neurodesarrollo.^{12,16}

En este artículo se revisan los efectos adversos de la terapia antirretroviral utilizados en la etapa perinatal, los cuales involucran tanto a la madre como al feto y al recién nacido, mencionando los diferentes hallazgos que se han reportado en la literatura hasta el momento actual.

USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO

Con el desarrollo de los fármacos antirretrovirales se ha logrado una reducción importante de la transmisión perinatal del VIH. La historia del uso de antirretrovirales en la etapa perinatal comienza con El protocolo 076 del Grupo de Ensayos Clínicos sobre SIDA Pediátrico (Pediatric AIDS Clinical Trials Group, PACTG) el cual demostró que la transmisión perinatal del VIH-1 se podría disminuir de manera significativa con el uso de zidovudina (AZT) durante

el embarazo, parto y administrado en las primeras seis semanas de vida del lactante. Este protocolo reportó una disminución de la transmisión perinatal en cerca del 70% (de 25% en el grupo placebo a 8.3% en el grupo de zidovudina).⁴ De tal manera desde 1994, el régimen profiláctico con AZT se incorporó a la práctica clínica general en Estados Unidos y Europa, con lo cual disminuyó exitosamente la tasa de transmisión de 25% al 6-9%.¹² Dicho régimen profiláctico posteriormente se implementó en otros países con menos desarrollo como algunos países de América Latina, incluyendo a México.

Algunos estudios prospectivos realizados en Francia, Suiza y Estados Unidos han reportado tasas de transmisión vertical muy bajas, incluso de menos del 1% entre las mujeres que toman antirretrovirales profiláticos y se les realiza cesárea electiva.⁵⁻⁷ Incluso se ha hablado de un nuevo panorama en el cual existe la posibilidad de erradicar la infección perinatal por VIH.⁸

Si bien en un inicio la monoterapia con zidovudina era el tratamiento antirretroviral ideal, en la actualidad se considera subóptima para el tratamiento de la infección por el VIH, y la combinación de fármacos es el estándar ideal para el tratamiento de las mujeres infectadas por VIH embarazadas. Los esquemas terapéuticos se basan en las guías de manejo de adultos e incluyen siempre a la zidovudina en combinación con otros análogos nucleósidos, principalmente con la lamivudina (3TC). Se ha preferido esta combinación ya que diversos estudios han demostrado que la utilización de zidovudina más lamivudina tiene una mayor supresión sobre la carga viral que cualquier otro agente solo, lo cual hace más atractivo este esquema.^{3,11,17,18} Cuando la mujer embarazada tiene altas cargas virales se utilizan tres o cuatro drogas, por lo cual a los fármacos anteriores se les agrega un inhibidor de proteasas como nelfinavir o ritonavir, entre otros.¹¹

CONSIDERACIONES ESPECIALES

El uso de antirretrovirales durante el embarazo, se usa con dos finalidades. 1) Tratar la infección por VIH y 2) reducir la transmisión perinatal del VIH. La utilización de los fármacos requiere consideraciones únicas que incluyan la necesidad de cambios en las dosis como

resultado de los cambios fisiológicos y el riesgo potencial de efectos adversos tanto a la madre, como al feto y al recién nacido, los cuales pueden ser a corto o a largo plazo. La información que se tiene sobre la seguridad de los antirretrovirales en el embarazo se deriva de datos sobre toxicidad animal y por algunos ensayos clínicos. Hay pocos datos sobre los antirretrovirales en humanos, sobre todo cuando se usan de manera combinada, además de estudios insuficientes tanto a corto como a largo plazo.¹⁹

El daño potencial al feto debido a la ingestión materna de drogas específicas no solamente depende de la propia droga, sino que se ve influenciada por la dosis ingerida, la edad gestacional al momento de la exposición y la interacción con otros agentes a los cuales el feto se expone además de la carga genética que tengan tanto la madre como el feto. Se deben considerar las posibles interacciones medicamentosas con otros fármacos administrados durante el embarazo, como antimicrobianos, antituberculosos e incluso con la adicción a diferentes drogas. Los tratamientos antirretrovirales cuyo beneficio ya se ha probado, no deben suspenderse durante el embarazo a menos que se tenga conocimiento de un efecto adverso durante el embarazo.^{6-8,19-23}

Las decisiones sobre la utilización de antirretrovirales durante el embarazo requieren un análisis sobre el beneficio y riesgo de su uso además de una discusión que incluya:

- Los efectos conocidos y no conocidos de las drogas en la madre, feto y recién nacido, incluyendo la falta de datos a largo plazo sobre dichos efectos.
- Las recomendaciones de tratamiento para la salud de la mujer embarazada VIH positiva.
- La eficacia de la zidovudina para la reducción de la transmisión perinatal del VIH; y d) La adherencia al régimen antirretroviral para que sea eficaz y evite problemas de resistencia viral.^{19,20,23}

EFFECTOS GASTROINTESTINALES

Los efectos adversos más comunes de los antirretrovirales son a nivel gastrointestinal, como náusea, vómito o diarrea, mismos que se pueden presentar tam-

bién durante la gestación. La mujer embarazada puede cursar con hiperemesis y tener problemas para tolerar el tratamiento, en cuyo caso se deben suspender todos los antirretrovirales de manera simultánea para evitar la emergencia de resistencia. Y posteriormente se reintroducen una vez que se considere que serán bien tolerados.¹⁹

Un estudio retrospectivo efectuado en Suiza con 37 mujeres VIH positivas embarazadas que utilizaron terapia combinada con inhibidores de la transcriptasa reversa y con inhibidores de proteasas mostró que casi el 80% de las mujeres desarrollaron algún efecto colateral como anemia, náusea, vómito, elevación de aminotransferasas o hiperglicemia.²⁴

EFFECTOS HEMATOLÓGICOS

El uso de zidovudina puede provocar toxicidad a la médula ósea lo cual condiciona principalmente la presencia de anemia, la cual ya es un problema esperado por el propio embarazo. Cuando se trata de anemia severa se debe suspender el fármaco y reiniciarse una vez resuelto el problema. Una alternativa cuando no se puede utilizar AZT es utilizar estavudina.^{6,25,26}

Los datos a corto plazo de la seguridad de la zidovudina son alentadores. En un estudio realizado por Sperling y cols. para determinar la seguridad de la zidovudina en el régimen utilizado en el protocolo 076, los autores encontraron que la terapia materna fue bien tolerada, no hubo resultados adversos del embarazo con el uso de zidovudina. Entre los lactantes expuestos a la zidovudina, la única toxicidad reconocida fue la anemia dentro de las seis primeras semanas de vida; el riesgo de anemia no se asoció con el parto prematuro, la duración del tratamiento materno, el grado de inmunodepresión materna, o la anemia materna. El tratamiento con zidovudina no se asoció con el incremento de anomalías estructurales en el recién nacido. A los 18 meses de edad, los niños no infectados no difirieron en parámetros de crecimiento ni de la función inmune. Tampoco se reportaron neoplasias.²⁵

Se sugiere monitorizar a los hijos de madres con VIH que se han expuesto *in utero* a antirretrovirales con una biometría hemática y pruebas de función hepática posterior al nacimiento por la posibilidad de

desarrollar algún efecto secundario, sobre todo anemia y elevación de transaminasas. Dado que los niños que reciben zidovudina durante las seis primeras semanas de vida tienen el riesgo de desarrollar anemia durante el periodo en que se administra el medicamento, por lo que es conveniente que se realice una nueva determinación de hemoglobina al término de dicho esquema y se continúe el monitoreo de hemoglobina al cumplir los tres meses de edad.^{6,19}

EFFECTOS TERATOGÉNICOS, MUTAGÉNICOS Y CARCINOGÉNICOS

Los datos disponibles en la actualidad son insuficientes para apoyar o refutar el riesgo de teratogenicidad de los antirretrovirales, por lo cual estas drogas se deben evitar durante el periodo de organogénesis que sucede durante las primeras 10 semanas de gestación; por lo tanto se debe considerar iniciar la terapia antirretroviral hasta después de las 10 ó 12 semanas de gestación. En los casos en que se requieran utilizar los fármacos en el primer trimestre se debe valorar el riesgo beneficio de su administración durante ese periodo.

Los datos preclínicos derivan del escrutinio para teratogenicidad realizados *in vitro* o *in vivo* en animales de experimentación. Existen también pocos datos que consideren el paso trasplacentario y la carcinogenicidad a largo plazo en animales. Ante esta situación subrayamos la necesidad del seguimiento a largo plazo de los niños con exposición *in utero* y en etapa perinatal a antirretrovirales.

De acuerdo con el Registro de Uso de Antirretrovirales en el Embarazo y con el protocolo PACTG 076 no se ha mostrado incremento en el riesgo de anomalías congénitas en niños expuestos y no expuestos a zidovudina, así como en el riesgo de estos niños en comparación con la población general. Algunos medicamentos se deben evitar durante el embarazo, como lo son la hidroxiurea y el efavirenz, dado que se consideran teratógenos. En el caso del efavirenz se han descrito malformaciones en el SNC en monos *Rhesus*.^{6,8,19}

No se han observado neoplasias en un seguimiento a corto plazo de más de 727 niños del PACTG 076 seguidos hasta los seis años de edad ni tampoco se reportaron éstas en otra cohorte prospectiva de niños

con exposición prenatal a zidovudina. Sin embargo, el seguimiento es muy limitado para proporcionar una conclusión definitiva respecto al riesgo de carcinogenicidad.¹⁹⁻²⁶

TRASTORNOS METABÓLICOS

El uso de inhibidores de proteasas se ha asociado con el desarrollo de hiperglicemia, la aparición o exacerbación de diabetes mellitus y con acidosis diabética en pacientes VIH positivos. El embarazo por sí mismo constituye un riesgo para el desarrollo de hiperglicemia y se desconoce si ante este estado el uso de inhibidores de proteasas pudiera incrementar dicho riesgo, por lo cual se sugiere un monitoreo más estrecho de la glucosa en las mujeres embarazadas que toman estos fármacos. El indinavir se ha asociado con algunos casos de hiperbilirrubinemia neonatal por lo cual se debe considerar este riesgo si se decide su uso durante el embarazo.²⁷

TOXICIDAD MITOCONDRIAL

Los análogos nucleósidos inducen disfunción mitocondrial explicado por su afinidad por la DNA gamma polimerasa que interfiere con la replicación mitocondrial, resultando en depleción y disfunción del DNA mitocondrial. Los trastornos que se han vinculado con esta toxicidad incluyen neuropatía, miopatía, cardiomielitis, pancreatitis, esteatosis hepática y acidosis láctica. Dichas alteraciones deben considerarse en mujeres embarazadas y sus lactantes, principalmente la acidosis láctica sintomática y la esteatosis hepática.

Un grupo francés reportó ocho casos de lactantes no infectados con exposición *in utero* y/o neonatal a AZT/3TC (4 niños) o a zidovudina sola (4 lactantes) quienes desarrollaron disfunción mitocondrial después de los primeros meses de vida. Dos de estos lactantes desarrollaron enfermedad neurológica severa y murieron (ambos se expusieron a AZT/3TC), tres tuvieron síntomas leves a moderados y tres no tuvieron síntomas pero presentaron anormalidades transitorias de laboratorio. Es importante mencionar que la asociación entre estos hallazgos y la exposición a antirretrovirales no se ha establecido, lo cual enfatiza la impor-

Cuadro 1. Datos clínicos y preclínicos relevantes sobre el uso de antirretrovirales en el embarazo.

Fármaco	Categoría *	Paso placentario	Carcinogenicidad (en animales)	Teratogenicidad (en animales)
Zidovudina	C	Sí	Positiva (tumores epiteliales en roedores)	Positiva (roedores)
Zalcitabina	C	Sí	Positiva (linfomas tímicos en roedores)	Positiva (hidrocefalia en roedores)
Didanosina	B	Sí	Negativa	Negativa
Estavudina	C	Sí	No completada	Negativa (disminución en el calcio esternal en roedores)
Lamivudina	C	Sí	Negativa	Negativa
Abacavir	C	Sí	No completada	Positiva (anasarca y malformaciones esqueléticas en roedores)
Nevirapina	C	Sí	No completada	Negativa
Delavirdine	C	Desconocido	No completada	Negativa
Efavirenz	C	Sí	No completada	Positivo (anencefalia, anoftalmia y microftalmia en monos)
Indinavir	C	Sí	No completada	Negativa (costillas extras en roedores)
Ritonavir	B	Sí	Adenoma y carcinoma hepático en roedores	Negativo (criptorquidia en roedores)
Saquinavir	B	Mínima	No completada	Negativo
Nelfinavir	B	Desconocido	No completado	Negativo
Amprenavir	C	Desconocido	No completado	Negativo (osificación deficiente y mayor crecimiento tímico en roedores)
Lopinavir/ritonavir	C	Desconocido	No completado	Negativo (osificación esquelética retardada)

Categorías de la FDA

- A. Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que no demuestran riesgo para el feto durante el primer trimestre del embarazo (y no hay evidencia de riesgo durante otros trimestres).
- B. Los estudios reproducidos en animales no muestran riesgo para el feto y no se han realizado estudios bien controlados de mujeres embarazadas.
- C. La seguridad en el embarazo humano no se ha determinado, los estudios en animales son positivos para un riesgo fetal o no se han conducido, y la droga no debe usarse a menos de que el beneficio potencial supere el riesgo para el feto.
- D. Hay una evidencia positiva de riesgo fetal humano basado en datos de efectos adversos de investigación o experiencias de mercado, pero los beneficios potenciales de su utilización durante el embarazo pueden ser aceptables a pesar de dichos riesgos.
- E. Los estudios en animales o los reportes de reacciones adversas han indicado que el riesgo asociado con el uso de la droga para la mujer embarazada claramente superan cualquier beneficio.

tancia de estudios de seguimiento neurológico para cualquier niño con exposición *in utero* a medicamentos antirretrovirales.^{19,28,29,30}

EFFECTOS SOBRE EL NEURODESARROLLO

En animales de experimentación (ratones) prenatalmente expuestos a antirretrovirales se han observado alteraciones en el desarrollo de los reflejos ontogénicos y en el desarrollo conductual, las cuales son más severas ante el efecto sinérgico de un tratamiento antirretroviral combinado.^{21,22}

Culnane y col. evaluaron la función del desarrollo/cognitivo en 209 niños no infectados con una edad promedio de 4.2 años (108 en el grupo de AZT y 101 en el grupo placebo). El neurodesarrollo se evaluó mediante la escala de Bayley II y la escala de Mc Carthy. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos para el índice de desarrollo mental y para el índice de desarrollo psicomotor.²⁶ Sin embargo, el seguimiento es limitado para proveer una conclusión sobre los riesgos de la exposición *in utero* a uno o más antirretrovirales.

PARTO PRETÉRMINO

Algunos reportes señalan como efecto adverso de la terapia antirretroviral el parto pretérmino. En un estudio retrospectivo en Suiza se estableció una posible asociación entre la terapia antirretroviral combinada con inhibidores de la transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas y el nacimiento pretérmino de 10 de 30 bebés.²⁸ Otro estudio realizado con 3,920 pares de madre-hijos reportó el doble de posibilidad de desarrollar parto prematuro en aquellas mujeres que utilizan

zaron terapia combinada previo al embarazo. La exposición a monoterapia no se asoció con prematuros. Un estudio en Estados Unidos (PACTG 367) no encontró asociación entre el uso de terapia combinada y la presencia de prematuros.¹⁹

Las dosis de antirretrovirales como la zidovudina se derivaron de estudios farmacocinéticos en lactantes de término, por lo cual en niños prematuros se deben reajustar las dosis por la posibilidad de inmadurez del metabolismo hepático y prolongación del tiempo de eliminación renal, lo cual puede exacerbar los efectos colaterales como anemia o daño hepático.^{6,19}

EFFECTOS DIVERSOS

La eficacia del uso de la terapia antirretroviral para la prevención de la transmisión del VIH-1 a través de la leche materna y la toxicidad secundaria en el lactante del uso de un esquema como éste no se conoce. Otros efectos adversos descritos con el uso de antirretrovirales se pueden presentar también en la mujer embarazada, tales como las reacciones alérgicas cutáneas asociadas principalmente con el uso de nevirapina. Recientemente se ha encontrado que los niños expuestos a antirretrovirales en el periodo perinatal tienen un riesgo mayor para desarrollar crisis convulsivas febriles durante la infancia.³¹

CONCLUSIÓN

En las mujeres embarazadas el tratamiento ideal de la infección por VIH incluye la terapia antirretroviral combinada, lo cual aunado a otras intervenciones como la cesárea electiva han logrado que si bien tenemos niños expuestos al VIH materno estos niños estén libres de la infección por VIH. Sin embargo, la terapia antirretroviral no está libre de efectos indeseables, los cuales pueden manifestarse en los diferentes aparatos y sistemas. En la actualidad aún no tenemos información suficiente sobre estos efectos y la mayoría de los estudios reportados se han efectuado en animales de experimentación. Es importante mencionar que aun ante la presencia de efectos adversos estos medicamentos siguen siendo de elección como medida preventiva para evitar la infección por VIH en los niños y subrayamos la ne-

cesidad de realizar investigaciones en humanos que incluyan estudios de seguimiento tanto a corto, como a largo plazo sobre los efectos secundarios de la exposición perinatal a antirretrovirales. También se recomienda que los especialistas que atienden a mujeres embarazadas infectadas por VIH y a sus hijos reporten los casos de exposición prenatal mediante un Sistema de Registro de Uso de Antirretrovirales Durante el Embarazo.

La utilización de antirretrovirales durante la etapa perinatal representa quizás el más grande logro en la prevención del VIH; sin embargo, también representa un riesgo de desarrollar efectos adversos en la mujer embarazada, el feto y el lactante. En general podríamos concluir que en la actualidad el beneficio de utilizar antirretrovirales indicados durante el embarazo supera los riesgos de desarrollar algún efecto adverso.

REFERENCIAS

1. Chadwick EG, Yoger R. Pediatric AIDS. Pediat Clin of North Am 1995; 42:969-92.
2. Nielsen K. Pediatric HIV infection. Clinical Management 1999.
3. Andiman WA. Medical management of the pregnant woman infected with HIV-1 and her child. Sem Perinatol 1998;22:72-86.
4. 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: 1173-80.
5. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF et al. Perinatal HIV-1 transmission-interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. J Am Med Assoc 1998;280:55-60.
6. Thorne C, Newell ML. Epidemiology of HIV infection in the newborn. Eur Hum Develop 2000;58:1-16.
7. Kind C, Rudin C, Siegrist C-A, Wyler CA, Biedermann K, Laufer U et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. AIDS 1998;12:205-10.
8. Miller R. Anti-HIV therapy during pregnancy: Risk-benefit ratio. Teratology 2000; 62:288-290.
9. Minkoff H, Augernbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. AM J Obstet Gynecol 1997;176:478-89.
10. Brinkman K, Hadewych JM, Burger DM, Smetink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. AIDS 1998;12: 1735-44.
11. Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 in the United States. MMWR 1998;47(R-R-2): 1-30
12. Calamandrei G, Venerosi A, Valanzano A, Alleva E. Effects of prenatal AZT+3TC treatment on open field behavior and responsiveness to scopolamine in adult mice. Pharmacol Biochem Behav 2000;67:511-7.

13. Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Valanzano A, Puopolo M, Alleva E. Neurobehavioral effects of prenatal lamivudine (3TC) exposure in preweaning mice. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:365-73.
14. Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Valanzano A, Puopolo M, Alleva E. Prenatal exposure to anti-HIV drugs, long-term neurobehavioral effects of lamivudine (3TC) in CD-1 mice. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:369-79.
15. Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Chiarotti F, Verdina A, Bucci F et al. Effects of prenatal AZT on mouse neurobehavioral development and passive avoidance learning. *Neurotoxicol Teratol* 1999;21:29-40.
16. Venerosi A, Valanzano A, Alleva E, Calamandrei G. Prenatal exposure to anti-HIV drugs: neurobehavioral effects of zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) treatment in mice. *Teratology* 2001;63:23-37.
17. Mofenson LM, Fowler MG. Interruption of materno-fetal transmission. *AIDS* 1999;13 (Suppl A): S205-14.
18. Taylor G, Lyall H, Mercey D, Smith R, Chester T, Newell M et al. British HIV Association Guidelines for Prescribing Antiretroviral Therapy in Pregnancy (1998). 1999;75:90-97.
19. Public Health Service Task Force Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 in the United States August 30, 2002. <http://www.hivatis.org>.
20. Reiff-Eldridge R, Heffner C, Ephross A, Tennis P, White A, Andrews E. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: A pharmaceutical commitment. *Am J Obstetr Gynecol* 2000;182.
21. Shetty A, Maldonado Y. Preventing mother to child transmission of HIV-1: An international perspective. *Neo Reviews* 2001;2:E75-E82.
22. Mofenson. Perinatal exposure to zidovudine-benefits and risks. *N Engl J Med* 2000;343: 803-805.
23. Cooper ER, Charurat M, Burns D, Blattner W, Hoff R. Trends in Antiretroviral therapy and mother-infant transmission of HIV. 1999 *J Acquired Immuno Deficiency Syndromes* 2000;24:45-47.
24. Lorenzi P, Spicher VM, Laubeeau B, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: Maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS* 1998;12:F241-7.
25. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998;12:1805-1813.
26. Culnane M, Fowler MG, Lee SS et al. Late effects of *in utero* exposure to zidovudine among uninfected infants born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; 281:151-7.
27. Eastone JA, Decker CF. New-onset diabetes mellitus associated with use of protease inhibitor therapy (letter). *Ann Intern Med* 1997;127(10):948.
28. 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;354:1084-9
29. Lindgren M, Rhodes P, Gordon L, Fleming P. Drug safety during pregnancy and in infants. Lack of mortality related to mitochondrial dysfunction among perinatally HIV-exposed children in pediatric HIV surveillance. *Ann NY Acad Sci* 2000;918:222-35.
30. Buttery M, Nesheim S, Abrams EJ, Palumbo P, Farley J et al. Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women. Retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the perinatal AIDS collaborative transmission study. *Ann NY Acad Sci* 2000;918:212-21.
31. French Perinatal Cohort Study Group. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet* 2002;359: 583-4.

