

ARTÍCULO ORIGINAL

Veinte años de experiencia en el manejo de la mujer embarazada infectada por VIH/SIDA en el Instituto Nacional de Perinatología

20 years of experience in the management of pregnant women infected by HIV/AIDS at the Instituto Nacional de Perinatología

Noemí Guadalupe Plazola-Camacho, Federico Javier Ortiz-Ibarra

Departamento de Infectología e Inmunología, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Secretaría de Salud, México, D.F., México.

Resumen

Introducción. Objetivos: revisar las recomendaciones internacionales e informar la experiencia que se tiene en el manejo y seguimiento de mujeres embarazadas infectadas por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER).

Métodos. Se presenta la experiencia clínica de 20 años (1988-2008) en el manejo de una cohorte de mujeres embarazadas infectadas por VIH atendidas en el INPerIER; con un enfoque a diferentes escenarios de mujeres embarazadas con VIH/SIDA y profilaxis antirretroviral, así como los avances para la atención de éstas.

Resultados. El artículo describe el impacto que diversas estrategias a nivel mundial han tenido en los últimos 20 años para disminuir la transmisión perinatal del VIH y se documenta una tasa de transmisión de 0% a partir del año 1998 en la atención de las mujeres embarazadas infectadas por VIH en el INPerIER, lo cual, comparado a nivel mundial, muestra que el manejo es el óptimo.

Conclusiones. Las intervenciones médicas para la detección, el inicio de la profilaxis antirretroviral y del tratamiento durante la gestación, han permitido disminuir la transmisión perinatal a menos de 2%.

Palabras clave. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; virus de inmunodeficiencia humana; embarazo.

Autor de Correspondencia: Dra. Noemí Gpe. Plazola Camacho.
Correo electrónico: noemiplazola76@yahoo.com, dr_javierortiz@yahoo.com

Fecha de recepción: 23-03-2009.

Fecha de aprobación: 21-04-2009.

Summary

Introduction. We undertook this study to review the international recommendations and report the experience at the Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER) in the management of pregnant women with human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

Methods. We reviewed medical records of 200 pregnant women with HIV/AIDS receiving care at INPerIER from 1988-2008 with specific focus on different scenarios of pregnant HIV/AIDS patients and different modes of antiretroviral prophylaxis. Treatment advances are also presented.

Results. The impact of diverse worldwide strategies can serve to decrease perinatal transmission of HIV. We report our experience at INPerIER in demonstrating a decrease in the rate of vertical transmission between 1988 and 1998 to 0%.

Conclusions. Early medical interventions with antiretroviral therapy has allowed us to reduce vertical transmission in pregnant women with HIV/AIDS to <2% over a 20-year period and to 0% since 1998.

Key words. Acquired immunodeficiency syndrome; HIV; pregnancy.

Introducción

Gobtlib y col.¹ en 1981, reportaron en la revista semanal de morbimortalidad del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) las observaciones realizadas en un grupo de pacientes homosexuales masculinos, que de octubre de 1980 a mayo de 1981 presentaron cuadros poco comunes de neumonía por *Pneumocystis carinii* (hoy conocido como *Pneumocystis jirovecii*); este artículo informó la evolución clínica de cuatro pacientes homosexuales masculinos radicados en California, quienes padecieron cuadros de neumonía por *P. carinii*, candidiasis mucocutánea invasiva, e infecciones por citomegalovirus, así como de la participación del sarcoma de Kaposi; lo que fue asociado a una fuerte inmunosupresión celular. Este reporte permitió establecer la aseveración de que existía la evidencia de una nueva inmunodeficiencia celular adquirida.¹

En el año de 1982 aparecieron los primeros reporte de casos de esta inmunodeficiencia en pacientes con antecedentes de hemofilia, así como en personas con antecedentes transfusionales, lo que viraba el componente único de carácter homosexual para la transmisión de la enfermedad, involucrándose la transmisión hematógena; mecanismos de transmisión a los que se sumó, en 1983, la aparición del primer caso sospechoso de transmisión perinatal.²

Epidemiología

La evolución de la epidemia por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha sido dinámica, variando en sus patrones de presentación en la población, y representa uno de los problemas más serios de Salud Pública a nivel mundial, ya que para noviembre de 2007, el reporte global establecido por la Organización de Naciones Unidas-SIDA, muestra datos que ponen de manifiesto que el porcentaje de personas que viven con VIH se ha estabilizado, señalando que el número de nuevas infecciones ha descendido, en parte como resultado del

impacto de los programas de prevención, generados con este fin. Para este año, se estimaba que vivían con VIH 33.2 millones (30.6-36.1 millones) de personas, y que aparecieron 2.5 millones (1.8-4.1 millones) de nuevos casos, además de que 2.1 millones (1.9-2.4 millones) de personas fallecieron como consecuencia del SIDA.³

Actualmente se considera que del total de infectados, más de 50% corresponden a jóvenes entre los 12 a 24 años, y no obstante que en México sigue existiendo un predominio del sexo masculino, el género femenino es el grupo poblacional con el incremento más rápido en incidencia de presentación en los últimos años, siendo el único grupo con aumento en la mortalidad en las últimas décadas.

En la mujer, la evolución de la transmisión del VIH ha mostrado cambios dramáticos; en los inicios de los años noventa, el mayor número de mujeres infectadas tenía su origen en la adquisición parenteral de las infecciones a través del intercambio de jeringas durante el uso de drogas endovenosas. Sin embargo, para principios del nuevo siglo, la mayoría de los casos son considerados de transmisión heterosexual.

En México, hasta el 14 de noviembre de 2008, con base al reporte del Centro Nacional para la Prevención y el control del VIH/SIDA (CENSIDA), se ha estimado una prevalencia de infección de 0.2% de la población, con un total de 124 505 casos notificados oficialmente; en donde la relación hombre/mujer se ha ido reduciendo de 20:1 al inicio de la epidemia a una razón de 5:1 a nivel nacional, y de forma preocupante, en algunos estados del país esta proporción ha disminuido hasta 3:1. Situación que se observa porque del total de nuevos casos reportados en el año 2008 en mujeres, 99.2% de ellos tuvieron un origen heterosexual; por otra parte, el grupo pediátrico muestra aún dramáticamente que a pesar de los esfuerzos por la prevención de la transmisión perinatal del VIH, en este año se identificaron 40 casos con este origen, correspondiendo a 100% del total reportado.⁴

Algunas razones que pudieran explicar este incremento en la incidencia y mortalidad en la mujer, son la vulnerabilidad del grupo al tener aún limitaciones sociales sobre sus decisiones individuales en sus prácticas sexuales, como la iniciativa para decidir el uso o no del preservativo (condón), el acceso inequitativo a los servicios de salud que todavía se observa en algunos países en vías de desarrollo, así como al insuficiente conocimiento de los prestadores de salud de las manifestaciones clínicas de la enfermedad en este grupo en especial.

Transmisión perinatal del VIH

Se define a la transmisión perinatal del VIH, como la entidad clínica infecciosa del paso del VIH de una mujer embarazada infectada a su hijo durante el período de la gestación, el trabajo de parto, o bien, durante el período de lactancia.

Período de gestación

Durante la etapa gestacional, el riesgo de transmisión se calcula en 8%; si esto ocurre durante el período gestacional temprano, las intervenciones para interrumpir la transmisión pueden ser difíciles. Además, si la transmisión ocurre durante el período pre-embionario (tres a cinco semanas de gestación [SDG]), el embarazo puede perderse, lo cual se ha demostrado por identificación del VIH en tejidos fetales.⁵

El VIH-1 se ha encontrado por hibridación *in situ* en tejidos placentarios, y se ha documentado en cultivos de líquido amniótico, de células endoteliales de la decidua y en las células de Hofbauer de la placenta. El RNA viral puede ser detectado en el plasma del recién nacido (RN) dentro de las primeras 48 horas de vida, y se considera que el RN, en ausencia de intervenciones, puede tener un inicio temprano de la enfermedad (antes de los 12 meses de edad) en 30% de los casos. Cabe señalar que el RN que se infecta, por lo general se encuentra asintomático al nacimiento

to, pudiendo presentar el curso bimodal del padecimiento referido para la población pediátrica, describiéndose tres grupos de pacientes:

- a) Progresores rápidos (20%): manifestaciones clínicas graves en los primeros seis meses de vida y en promedio, SIDA al año de edad. Mortalidad a la edad de tres años.
- b) Progresores promedio (75 a 80%): la edad media de diagnóstico es a los tres años, con manifestaciones clínicas menos agresivas.
- c) Progresores lentos (1 a 5%): permanecen asintomáticos por más de ocho años con una situación inmunológica estable⁶ (Cuadro 1).

Trabajo de parto

Se considera la fase más importante por varias razones: la transmisión puede ocurrir durante el trabajo de parto a través de microtransfusiones transplacentarias de la madre al producto, o por contacto directo con secreciones durante el período expulsivo. Además, el virus se ha aislado del líquido amniótico en secreciones cervicovaginales. El riesgo en este período se calcula de 14 a 16%; sin embargo, factores como la vía de nacimiento, ruptura prematura de membranas, desprendimiento de placenta, y procesos invasivos de monitoreo fetal, entre otros, introducen porcentajes de riesgo adicional. También se ha comprobado el mayor riesgo de infección en nacimientos gemelares, dobles para el segundo gemelo, debido presuntamente al mayor tiempo de exposición intraparto. La concentración del virus en sangre de los RN, a quienes se atribuye la transmisión en esta etapa, es inicialmente baja, se eleva en los siguientes dos meses de vida y disminuye posteriormente. Se calcula en 70% la presentación tardía de síntomas de la enfermedad (después de 12 meses) en estos niños. La transmisión intraparto ha sido el foco de la mayor parte de las estrategias para prevenir la transmisión vertical.^{7,8}

Cuadro 1. Factores de riesgo que se han relacionado con la transmisión perinatal

Virales

Fenotipo
Diversidad viral
No inducción de sincio
Tropismo de macrófagos

Maternos

Carga viral materna alta
Infección aguda por VIH
Enfermedad avanzada
Porcentaje bajo de CD4
Porcentaje alto de CD8
Niveles bajos de anticuerpos neutralizantes
Uso materno de drogas
Coito sin protección durante el embarazo
Deficiencia de vitamina A
Enfermedades de transmisión sexual

Placentarios

Expresión de CD4 entre las células placentarias
Pérdida de integridad de la barrera placentaria
Corioamnionitis
Tabaquismo

Obstétricos

Duración de la ruptura de membranas
Cantidad de transfusión materna-fetal
Desprendimiento de placenta
Tipo de parto: vaginal, abdominal, uso de fórceps
Exposición sanguínea del feto
Pruebas fetales invasivas: electrodos internos, toma de muestra de piel cabelluda, amniocentesis, toma de muestra percutánea umbilical

Fetales y neonatales

Susceptibilidad genética
Hipofunción inmunitaria
Susceptibilidad celular fetal
Integridad cutánea
Baja acidez gástrica
Prematurez
Peso bajo al nacer

De la leche materna

Carga viral en la leche
Anticuerpos específicos

Modificado de: Landers DV, Duarte G, Crombleholme WR. Virus de la inmunodeficiencia humana en el embarazo. En: Faro S, editor. Enfermedades infecciosas en la mujer. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 525-41

Período de lactancia

La transmisión postparto es debida básicamente a la alimentación al seno materno, estimándose que hasta una tercera parte de los casos de SIDA pediátrico en el mundo tienen su origen en la exposición prolongada de esta práctica. Sin embargo, no obstante que el riesgo de esta transmisión se ha estimado entre 4 y 22%,⁹ un número importante de lactantes no infectados, expuestos al seno materno, presentan más de 700 000 copias virales diarias en la mucosa oral y gastrointestinal;¹⁰ y la documentación de que en 200 mujeres en período de lactancia, e infectadas, y que se haya detectado la presencia del virus en la lecha materna en 58% de ellas,¹¹ hasta el día de hoy se continúa discutiendo sobre las ventajas y desventajas de la lactancia al seno materno, sobre todo en países de bajos recursos, en los cuales no se puedan dar fórmulas de seguimiento. Estos mecanismos de transmisión, o de protección, a través de la lactan-

cia materna no están aún bien definidos, considerándose que el VIH puede ser introducido durante ésta al epitelio de la mucosa gastrointestinal a través de minúsculas soluciones de continuidad.¹²

En los años ochenta y noventa, México se había caracterizado por presentar prevalencias bajas de infección por VIH en los grupos de mujeres embarazadas estudiadas; en 1988, en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER), se realizó uno de los primeros esfuerzos por conocer estos datos, donde de una muestra de 600 sueros de mujeres embarazadas provenientes de los estados de Oaxaca, Tabasco, y de las pacientes que acudían a la consulta externa del Instituto, se reportó una prevalencia de 0.04%.¹³ Años más tarde, en un estudio centinela realizado por CENSIDA en nuestro país, se documentó una prevalencia de 0.09 en mujeres embarazadas;¹⁴ sin embargo, preocupante resulta el hecho de que en el año 2004, en la ciudad fronteriza

de Tijuana, Baja California, en el Hospital General, del total de mujeres embarazadas que fueron atendidas en esa institución, se identificó un porcentaje de 1.3% de infección por VIH.¹⁵ Situación que debe ser parecida a otras áreas de la frontera norte de país, y donde es imperante la necesidad de establecer programas de escrutinio constantes; desafortunadamente, en México aún existen barreras legales que limitan la realización de estas pruebas de escrutinio en forma abierta, obligando a contar con consejería, además de consentimiento informado y firmado, para la realización de la prueba, situación que retarda la oportunidad de detectar un mayor número de mujeres infectadas.

El estudio ACTG 076, realizado en 1994, mostró la utilidad del tratamiento profiláctico con zidovudina (ZDV), que permitió por primera vez “observar la luz al final del túnel”, ya que al disminuir en más de 70% la transmisión materno-infantil, abrían la posibilidad de impactar positivamente a la pandemia, al poner un freno a la principal vía de diseminación en el grupo pediátrico.¹⁶

Durante la onceava reunión mundial del SIDA en 1996, celebrada en Vancouver, Canadá, se estableció el compromiso del esfuerzo mundial para que a finales del siglo XX se lograra disminuir los porcentajes de transmisión de la infección a niveles menores de 2%. Este compromiso fortaleció los esfuerzos mundiales que fueron conjuntados en un proyecto global de estrategias generadas con este fin.^{17,18}

En el INPerIER, como parte de un programa de atención integral a la mujer embarazada infectada por VIH, se han establecido los objetivos de proporcionar tratamiento antirretroviral apropiado a todas las mujeres infectadas atendidas en esta institución, tanto para el manejo propiamente del VIH como para disminuir los porcentajes de transmisión perinatal. Esta experiencia del INPerIER se inició desde diciembre de 1988, mostrando que hasta diciembre de 2008 se han atendido un total

de 241 mujeres embarazadas infectadas por VIH. Este período podría ser dividido en tres etapas: la primera, en la de atención obstétrica a la madre y vigilancia pediátrica de sus productos, donde los resultados perinatales mostraron una incidencia de 22% de transmisión.^{19,20} Una segunda etapa, donde la acción intervencionista fue la de administrar monoterapia antirretroviral profiláctica con ZDV en estas mujeres, lográndose una disminución al 10% de la transmisión perinatal;^{21,22} y una tercera fase iniciada en 1998, donde, como parte de estas estrategias, se inició terapia antirretroviral combinada, la realización de cesárea electiva e inhibición de la lactancia materna, que lograron, en más de 210 mujeres ingresadas a este programa, reducir la transmisión perinatal a tal grado que todos los niños nacidos hasta el momento actual han sido diagnosticados como libres de la infección; actualmente se encuentran tres mujeres embarazadas y cuatro niños en fase de seguimiento, con la primera determinación de carga viral de menos de 50 copias/mL.²³

Tratamiento profiláctico vs terapia antirretroviral altamente activa

El uso de la azidotimidina (AZT), hoy conocida como ZDV, considerada como el primer fármaco antirretroviral con eficacia corroborada en 1987, permitió en 1994, a través del estudio ACTG 076, conocer el gran beneficio para la prevención de la transmisión materno-fetal del virus, estudio que mostró la reducción de este riesgo en más de 70% de los casos.²⁴ Los resultados observados, permitieron establecer a este hallazgo como el parte aguas del conocimiento, en relación con el beneficio de la terapia antirretroviral como preventivo de la transmisión de la infección materno-infantil, incrementado en muy pocos años el número de estudios generados a nivel mundial con este objetivo principal.

La implementación de estos esfuerzos favorecieron que los últimos 14 años se caracterizaran por un cambio diametral en el manejo de la mujer

embarazada infectada por VIH, ya que este manejo ha pasado de una fase pasiva de atención obstétrica expectante a una sumamente agresiva de tipo intervencionista, misma que ha permitido ofrecer mejores resultados para contener la pandemia en el grupo pediátrico.

Dos son los grupos que clasifican los esfuerzos científicos realizados; el primero ubica los estudios de carácter profiláctico enfocados sólo a disminuir la transmisión materno-infantil con el uso de fármacos antirretrovirales, y el segundo grupo, que no sólo trató de disminuir esta transmisión, sino que además ofrecía una mejor alternativa de manejo médico a las madres, buscando favorecer una mejor supervivencia, elevando la calidad de la misma, además de disminuir el riesgo de resistencias tempranas a los antirretrovirales, inducidas por el uso de monoterapias, mencionándose que esta segunda conducta, hoy por hoy, es considerada por algunos grupos como la mejor alternativa de manejo.

Estudios de períodos de tratamiento acortados

El interés por acortar los tiempos de administración de la terapia antirretroviral durante el embarazo se fundamentó en la limitación de recursos de los países en vías de desarrollo, que por factores, tanto de orden social como económicos, presentaron dificultades para establecer en forma completa el protocolo 076; dentro de éstos, se mencionó la problemática para contar con una identificación temprana de las mujeres embarazadas, que permitieran incluirlas dentro de un esquema contemplado desde el segundo trimestre de la gestación, así como a la ausencia, en muchos países, de un control prenatal estricto, y quizás el problema más importante fue de orden económico, en relación con el costo directo del tratamiento requerido por cada mujer.

La terapia acortada se utilizó en los estudios realizados en Tailandia, Costa de Marfil y Burkina Faso,^{25,26} en los que se incluyeron mujeres embarazadas infectadas por VIH entre las semanas 36 y

38 de gestación. El estudio de Tailandia demostró que bajo este esquema, en el grupo que recibía ZDV el porcentaje de transmisión fue de 9.2 vs 18.6% del grupo que recibió placebo, representando una disminución de 51% del riesgo de transmisión de la infección.

El estudio de Costa de Marfil y Burkina Faso²⁶ replicó este esquema, con la característica que en éste se permitió el ingreso de mujeres a partir de la semana 38 de gestación, y los RN fueron alimentados al seno materno; observándose otra diferencia en el estudio de Burkina Faso, ya que se continuó con terapia postparto en la madre por una semana. Ambos estudios lograron demostrar una reducción de 37 y 38%, respectivamente, del porcentaje de transmisión esperado.

En septiembre del año 1999, se presentaron los resultados del estudio HIVNET 012 o Uganda. En este estudio se evaluaba la utilidad de ZDV a altas dosis transparto, comparada contra nevirapina (NVP) en dosis única transparto; los resultados mostraron la ausencia de utilidad de la ZDV en este régimen, pero sin embargo, mostró una eficacia de la NVP para reducir hasta 13% el total de transmisión del grupo de madres que recibieron este esquema,²⁷ lo que significó una excelente alternativa como opción de “último minuto”.

Un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos de Norteamérica, Europa, Brasil y las Bahamas, que incluyó un total de 1 270 mujeres con estas características, de las cuales 642 y sus RN recibieron una dosis extra de NVP a la terapia estándar que estaban recibiendo, y un grupo de 628 mujeres que recibió placebo como agregado a su terapia estándar. Los resultados encontrados mostraron que en el grupo que recibió NVP, se documentaron nueve casos de infección, contra 10 del grupo placebo; concluyéndose que no se encontró un beneficio adicional cuando esta terapia se agregaba a la terapia estándar en la fase del trabajo de parto.²⁸ Por otra parte, un estudio presentado en la onceava reunión de retrovirus, realizada en San Francisco, California, puso en discusión el

beneficio real de esta práctica preventiva, ya que si bien la utilización de NVP, combinada con ZDV, administradas como dosis única durante el trabajo de parto, lograba disminuir a 2% la transmisión de la infección, en contraparte, esta combinación incrementaba la aparición de mutaciones de resistencia a este fármaco, siendo detectadas hasta en 39% de las madres y en más de 42% de los RN expuestos. Siendo las mutaciones K103N y Y181C, las más frecuentemente observadas; situación que colleva el riesgo de establecer una resistencia cruzada de grupo, lo que dificultaría un manejo subsiguiente de estos pacientes.²⁹

La utilización de una terapia combinada con dos fármacos antirretrovirales análogos nucleósidos, ZDV + lamivudina (3TC), fue una propuesta que desde 1998 buscaba mejorar la potencia del tratamiento y disminuir los riesgos de la monoterapia.³⁰ El estudio PETRA (transmisión perinatal), proyecto realizado en países africanos, evalúo esta combinación en tres modalidades, lo que permitió conocer la eficacia de ésta en un grupo de mujeres infectadas por VIH y que continuaron la alimentación de sus productos al seno materno;³¹ la combinación de ZDV más 3TC, que mostró resultados similares al ACTG 076, al día de hoy es una conducta cuestionada por su potencia menor para lograr la remisión de la carga viral, con el riesgo de realizar terapias subóptimas y el desarrollo de mutaciones asociadas a la resistencia de 3TC, por lo que su recomendación como tratamiento profiláctico o médico es cada vez más limitada.³²⁻³⁴ Por lo anterior, no se recomienda en la actualidad utilizar tratamientos acortados.

Terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) durante la gestación

Con la necesidad de contar con un tratamiento ideal que permita no sólo disminuir al máximo la carga viral materna circulante, situación que ha sido demostrada como fundamental para disminuir la transmisión en útero de la infección,³⁵ además de ofrecer el beneficio de un esquema

terapéutico a la madre y que disminuya el riesgo de presentación de resistencias a los antirretrovirales al usarse éstos como monoterapias, en la actualidad el consenso hacia un manejo antirretroviral altamente activo en la mujer gestante es la tendencia. Uno de los primeros informes que permitió re-direccionalizar el pensamiento de atención, recomendando el inicio de este tipo de terapias en embarazadas infectadas por VIH, fue el análisis de diversos resúmenes presentados en congresos médicos de la especialidad, realizados durante el año 1999 por Stringer,³⁶ quien integró a un grupo de 553 mujeres que habían sido sometidas a TARAA, observando que sólo dos de ellas transmitieron la infección a sus productos, con un riesgo de transmisión inferior a 1%. Thorne,³⁷ del Reino Unido de Gran Bretaña, en la treceava conferencia mundial del SIDA celebrada en Durban, Sudáfrica, en el año 2000, describió los resultados del análisis de 2 633 mujeres embarazadas atendidas en ocho países, observando durante su seguimiento que ya para el 2000, 41% de estas mujeres recibían TARAA con tres o más antirretrovirales.

Por otra parte, el importante decremento en la transmisión de la infección materno-fetal del VIH en los Estados Unidos de Norteamérica, que pasó de 4.3% en 1988 a 1.3% en el año 2000, mostró como al principal factor de intervención que 86% de las mujeres atendidas recibieron TARAA durante el embarazo, reduciendo a sólo 29% el total de las cesáreas electivas.³⁸

Datos del estudio PCTG 316, en un total de 2 756 mujeres que recibían TARAA, demostraron que sólo 1.3% de los RN se contagieron de la infección.³⁹

En nuestro país, en el INPerIER, a partir de 1999, dio inicio el uso de terapias combinadas de antirretrovirales como parte del programa de atención integral de la mujer embarazada con VIH, utilizándose actualmente el esquema TARAA, apegado a las recomendaciones de las guía de manejo antirretroviral de las personas que viven

con VIH/SIDA, predominando el esquema de ZDV/3TC más nelfinavir, con resultados sumamente favorables al mantener hasta el 2008 una tasa de 0% de transmisión en los hijos de las mujeres que recibieron tratamiento durante al menos cuatro semanas; a partir de este año, con base a la alerta internacional generada para nelfinavir, se decidió su cambio por lopinavir/ritonavir.⁴⁰

Las mujeres embarazadas infectadas con VIH deben recibir TARAA de acuerdo al escenario clínico en que se encuentre cada una de ellas, conforme a la información contenida en los cuadros 2 y 3, tomada de la guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH 2008.⁴⁰

Estrategias para disminuir la transmisión perinatal

La transmisión perinatal del VIH es una entidad susceptible de prevenirse y, como consecuencia, también la mayoría de los casos de SIDA pediátrico; por lo que las políticas de prevención deben incluir, de acuerdo a las recomendaciones de CENSIDA, lo siguiente:

1. Tratamiento óptimo a la madre, es la mejor medida para evitar la transmisión al niño y preservar la salud de ambos por mayor tiempo.
2. La monoterapia tiene mayor riesgo de fracaso por la posibilidad de existir resistencia previa y, además, limita la utilidad del antirretroviral en el tratamiento futuro de la madre o del hijo.
3. Que en México exista disponibilidad de tratamiento combinado para todas las mujeres que lo requieran durante y después del embarazo.

La utilización de TARAA debe ser una constante, sumando a estos razonamientos los beneficios ya conocidos de reducción de la transmisión madre-hijo en mayor de 98%, mayor probabilidad de preservar y restaurar la función inmune materna y, con ello, retardar la progresión de la

enfermedad en la madre. Además de la disminución del riesgo de desarrollar resistencia a antirretrovirales, tanto a la madre como en su producto.

En el INPerIER, a partir de octubre de 2007 se diseñó un programa de detección oportuna de infección por VIH con pruebas rápidas de raspado de células bucales, bajo un sistema de consentimiento facilitado en el servicio de la consulta externa y en la consulta de infecciones de transmisión sexual, entregándole el resultado a la paciente en 20 minutos. Hasta el 31 de enero de 2009 se habían realizado un total de 5 983 pruebas rápidas, detectándose a cinco mujeres que desconocían que tenían la infección por VIH, tres embarazadas, las cuales se integraron para su atención dentro del programa.

Seguridad y eficacia de los antirretrovirales durante la gestación

A pesar del beneficio documentado de la terapia altamente activa, tanto para la prevención de la transmisión de la infección de madre a hijo como para mejorar la supervivencia y calidad de la misma de las madres infectadas, existen aún temores sobre el riesgo de teratogenicidad o daño, tanto al RN como a la madre, que estos fármacos puedan causar.

Dentro de los fármacos que han demostrado ser más seguros y eficaces para este propósito se encuentran los análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, mencionándose a ZDV y a su combinación con 3TC como los dos que más experiencia han aportado a este propósito.

Estos fármacos son bien tolerados y atraviesan en forma adecuada la placenta, no habiéndose demostrado hasta el momento teratogenicidad en estudios humanos ni en animales cuando las concentraciones utilizadas son similares a las recomendadas en humanos, requiriendo para observarse daño en animales de experimentación, concentraciones por arriba de 30 veces las recomendadas para estos fármacos durante el primer trimestre de la gestación.⁴¹

En un grupo de 400 mujeres que fueron expuestas a la combinación de ZDV más 3TC, durante el primer trimestre de la gestación, no se presentó mayor índice de alteraciones o de defectos congénitos de los reportados en el programa metropolitano de defectos congénitos del CDC de Atlanta Georgia.⁴²

No obstante, existen reportes de por lo menos ocho casos que apoyan la posibilidad de disfunción mitocondrial, manifestada por miopatía, miocardiopatía y neuropatía en pacientes pediátricos expuestos en útero a estos dos fármacos análogos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa.⁴³ Aún así, el beneficio logrado en más de 16 000 niños expuestos, sólo en los Estados Unidos de Norteamérica, y que han librado la infección, supera con mucho el contrapeso de este riesgo.⁴⁴ Además, pese a este riesgo potencial, los expertos no logran aún explicar bajo qué situación biológica, tanto el feto como el RN expuesto a estos antirretrovirales, escapan de muchos de sus efectos adversos.⁴⁵

Pueden hallarse estas mismas manifestaciones de toxicidad en la madre, siendo las más habituales: miopatía, cardiomielopatía, neuropatía y pancreatitis.

Otro riesgo que debe ser contemplado con el uso de antirretrovirales en la mujer embarazada, es el de desarrollar hígado graso o acidosis láctica, con riesgo potencial de muerte, en especial cuando se utiliza la combinación de didanosina (ddI) más estavudina (d4T), asociadas a algún otro antirretroviral; por lo que esta combinación debe ser proscrita como parte del tratamiento de la infección por VIH.⁴⁶ Por otra parte, ddI ha mostrado asociarse hasta en 6.3% de las malformaciones observadas en un grupo de RN expuestos a este fármaco durante el primer trimestre de gestación vs 1.1% de los casos que fueron expuestos en forma más tardía.⁴⁷ Aún no se cuenta con suficiente experiencia clínica en otro grupo de fármacos, como emtricitabina (FTC) y tenofovir, para poder ser recomendados durante la gestación.⁴⁸

Del grupo de fármacos análogos no nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, NVP es el antirretroviral que ha mostrado mayor eficacia durante su uso en el embarazo; no obstante, 1% de las mujeres embarazadas que reciben este fármaco pueden presentar hepatitis tóxica que puede ser fatal.⁴⁹ Además, se han demostrado elevados niveles de resistencia en los tratamientos cortos, y mayores niveles de toxicidad materna cuando se comparó contra esquemas que en su lugar agregaban un inhibidor de proteasas.⁵⁰

Debe evitarse el uso de efavirenz durante la gestación, ya que en estudios en primates embarazadas se documentaron alteraciones congénitas del tipo de anencefalia, anoftalmia, y sindactilia.⁵¹ Por otra parte, para enero de 2005, en un análisis de reportes prospectivos de mujeres que fueron expuestas en el primer trimestre a este fármaco, en cinco de 206 productos se detectaron defectos al nacimiento, lo que sumado a los tres casos previos de defectos del tubo neural, asociada a esta exposición, justifican esta prohibición. Una situación similar fue observada con el uso de delavirdine, que se asoció a defectos cardíacos en roedores expuesto en útero a este fármaco.

Se ha incrementado en forma importante el uso del grupo de los inhibidores de proteasas durante el embarazo, y son el complemento más potente para disminuir la carga viral materna al máximo durante la gestación; éstos parecen presentar un paso mínimo transplacentario,⁵² y hasta el momento no se han presentado efectos teratogénicos en humanos.

Esquemas antirretrovirales que combinen seguridad y alta eficacia

No obstante que durante el embarazo, la dosis óptima de los nuevos antirretrovirales aún está en estudio, el efecto tóxico a la mujer embarazada parece ser similar al de la mujer no gestante si se utiliza el esquema de dos nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa, ZDV más 3TC, asociadas al inhibidor de proteasas. Hasta el año 2007,

nelfinavir era el inhibidor de proteasas que había presentado amplios márgenes de seguridad durante la gestación; sin embargo, su eficacia fue discutida por su baja potencia para suprimir cargas virales elevadas, además de presentar un bajo nivel de barrera genética de resistencia. Por lo que, ante la alerta internacional de posible contaminación y retiro temporal de este inhibidor del mercado comercial en México, la recomendación de sustituir éste por lopinavir/ritonavir, o saquinavir/ritonavir, ha sido una alternativa que no sólo mejorará la eficacia en el tratamiento médico materno de la infección por VIH, sino que además permitirá confirmar su seguridad de uso en la embarazada en una fase clínica abierta. En el tercer trimestre del embarazo, en el último mes de la gestación, es importante reajustar la dosis, aumentando a 600 mg de lopinavir y 150 mg de ritonavir cada 12 horas de acuerdo a los estudios de biodisponibilidad farmacológica, ya que se encontró una concentración subóptima, dada al parecer por las mismas condiciones fisiológicas de la gestación⁵³⁻⁵⁵ (Cuadros 2 y 3).

En el INPerIER se realizó un estudio descriptivo, observacional, con seguimiento de 26 niños no infectados, hijos de mujeres que recibieron terapia antirretroviral durante la gestación, y donde todos los pacientes participantes fueron sometidos a examen médico completo y evaluación del desarrollo ponderal, usando los paráme-

tos de peso y talla, y comparándolo contra las tablas de desarrollo del niño mexicano, además de realizarles evaluación neurológica con la escala de Amiel-Tison, valoración del desarrollo del lenguaje, medición del nivel de coeficiente intelectual y un estudio audiométrico. Los resultados observados mostraron que 25/26 fueron RN obtenidos con edad gestacional a término, la media de edad de los niños evaluados fue de 1.5 años, con un intervalo de 1 a 10 años, observándose alteraciones en el desarrollo en 23% de los pacientes; dos niños presentaron alteraciones en el tono muscular pasivo, dos tuvieron alteraciones del lenguaje, y otro dislalia; asimismo, siete de los niños presentaron alteraciones leves a la estimulación neuromotora. La evaluación auditiva fue normal en los pacientes estudiados. No obstante el pequeño número de casos seguidos, el tipo de alteraciones observadas son consideradas, en general, como comunes en el paciente pediátrico; además de que varias de ellas pueden ser transitorias y recuperables, y de una etiología multifactorial, con un bajo nivel de asociación al riesgo de exposición en útero a fármacos antirretrovirales. Por lo que, al analizar la información obtenida y comparándola con la existente en la literatura médica internacional, nos mostró que no existió un aparente incremento de daño neurológico asociado a la exposición a VIH o a los antirretrovirales en útero, superior a lo reportado en niños no expuestos.⁵⁶

Cuadro 2. Recomendaciones del manejo antirretroviral en embarazadas sin tratamiento previo y en sus hijos

Escenarios	Tratamiento recomendado	Alternativo	Tratamiento en recién nacido	Conducta postparto en la mujer
CD4s >350	ZDV 250-300 mg VO c/12 hr + 3TC 150 mg VO c/12 hr + LPV/r 600/100 mg VO c/12 hr dosis Tercer trimestre: incrementar la dosis	LPV/r 600/150 mg VO c/12 hr y reducirla nuevamente 2 semanas postparto#	ABC 300 mg VO c/12 h + 3TC 150 mg VO c/12 h + SQV/r 1 000/100 mg VO c/12 h	Suspender Tx ARV y remitirla a un centro especializado de adultos en el transcurso del primer mes postparto Evitar lactancia materna
Identificación de la infección antes de la semana 36 de gestación	ZDV 250-300 mg VO c/12 hr + 3TC 150 mg VO c/12 hr + LPV/r 400/100 mg VO c/12 hr dosis Tercer trimestre: incrementar la dosis	LPV/r 600/150 mg VO c/12 hr y reducirla nuevamente 2 semanas postparto#	CV próxima al parto < 1 000 c/mL (Si hay intolerancia a VO iniciar ZDV 1.5 mg/kg/IV /6 hr)	Continuar Tx ARV y remitirla a un centro especializado de adultos en el transcurso del primer mes postparto Evitar lactancia materna
CD4s < 350	ZDV 250-300 mg VO c/12 hr + 3TC 150 mg VO c/12 hr + LPV/r 600/150 mg VO c/12 hr dosis Tercer trimestre: incrementar la dosis	LPV/r 600/150 mg VO c/12 hr y reducirla nuevamente 2 semanas postparto#	ZDV a 4 mg/kg c/12 hr + 3TC 2 mg/kg c/12 hr a partir de la 6 ^a hora de vida por 7 días CV próxima al parto < 1 000 c/mL (Si hay intolerancia a VO iniciar ZDV 1.5 mg/kg/IV /6 hr)	Continuar Tx ARV y remitirla a un centro especializado de adultos en el transcurso del primer mes postparto Evitar lactancia materna
Identificación de la infección después de la semana 36 de gestación	ZDV 250-300 mg VO c/12 hr + 3TC 150 mg VO c/12 hr + LPV/r 600/150 mg VO c/12 hr hasta la evaluación virológica-inmunológica postparto#	C u a l - qui e r cuenta de CD4s	No se administró tratamiento a la madre	Remitirla a un centro especializado de adultos en el transcurso del primer mes postparto sin suspender el tratamiento Evitar lactancia materna

#Si CV > 1 000 c/mL próxima al parto, extender la profilaxis a 4 semanas
+Si el recién nacido es <34 semanas de gestación, iniciar dosis de 1.5 mg/kg/6 hr y se ajustará a 2 mg/kg/hr al cumplir 14 días de vida

#La dosificación de lopinavir/ritonavir se hace a la nueva formulación de Kaletra tabletas 200/50 mg AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; LPV/r: lopinavir/ritonavir; ABC: abacavir; SQV: saquinavir/ritonavir CV: carga viral; c/mL: copias/mlilitro; CD4s: subpoblación linfocitaria CD4; VO: vía oral; IV: intravenoso; Tx: tratamiento Modificado de: CENSIDA: Guía para el manejo de las personas que viven con el VIH/SIDA. 4^a ed. 2008. Disponible en: www.salud.gob.mx/conasida

Cuadro 3. Recomendaciones del manejo antirretroviral en embarazadas con tratamiento previo y en sus hijos

Escenarios	Tiempo de gestación	Manejo de la embarazada	Manejo de la embarazada
En tratamiento	Independientemente del momento de gestación: medir CV y CD4s	Continuar tratamiento ARV si CV < 50 c/mL, evitando usar ARV de riesgo como efavirenz, estavudina o didanosina Si CV >50 y <1 000 c/mL identificar problemas de adherencia y ajustar TARAA de ser necesario Si CV >1 000 c/mL después de un período de control adecuado (falla en la supresión viral) realizar una prueba de resistencia y referirla a un centro especializado en la atención de adultos; y si está próxima la fecha de parto, se debe planear una cesárea	ZDV a 4 mg/kg c/12 hr + 3TC 2 mg/kg c/12 hr a partir de la 6 ^a hora de vida por 7 días, si CV próxima al parto <1 000 c/mL [‡] Si hay intolerancia a VO, iniciar ZDV 1.5 mg/kg/IV c/6hr* Evitar lactancia materna
Sin tratamiento	Independientemente del momento de gestación: medir CV y CD4s	Iniciar por lo menos triple terapia de acuerdo con historia de ARV, evitando los de riesgo De no tenerse esta historia iniciar ZDV 250-300 VO c/12 hr + abacavir 300 mg VO c/12 hr + lopinavir/ritonavir 400/100 mg VO c/12 hr, aumentando la dosis de este último en el tercer trimestre del embarazo Programar cesárea Si existe toxicidad documentada a ZDV, sustituir por tenofovir; y en caso de contraindicación a lopinavir/ritonavir, considerar saquinavir/ritonavir Si presenta falla virológica realizar prueba de resistencia y referirla a un centro especializado	ZDV a 4 mg/kg c/12 hr + 3TC 2 mg/kg c/12 hr a partir de la 6 ^a hora de vida por 7 días, si CV próxima al parto <1 000 c/mL [‡] Evitar lactancia materna

ARV: antirretrovirales; TARAA: terapia antirretroviral altamente activa; ZDV: zidovudina; 3TC: lamivudina
CV: carga viral; c/mL: copias/mlilitro; CD4s: subpoblación linfocitaria CD4; VO: vía oral; IV: intravenoso
[#]Si CV >1 000 c/mL próxima al parto, extender la profilaxis a 4 semanas
^{*}Si el recién nacido es < 34 semanas de gestación, iniciar dosis de 1.5 mg/kg/6 hr y se ajustará a 2 mg/kg/hr al cumplir 14 días de vida
[‡]Los ARV que tienen riesgo potencial de teratogenicidad son: zalcitabina, delavirdine, efavirenz e hidroxurea
^{**}La elección del tratamiento en estos casos debe hacerse de acuerdo a los lineamientos del tratamiento de rescate especificados en los capítulos 2.4 y 2.5 de esta Guía
Modificado de: CENSIDA: Guía para el manejo de las personas que viven con el VIH/SIDA. 4^a ed. 2008. Disponible en: www.salud.gob.mx/conasida

Referencias

- Gottlieb MS, Schorff R, Schamker HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *New Engl J Med.* 1981; 305: 1425-31.
- Centers for Diseases Control: unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1982; 31: 665-7.
- UNAIDS/WHO. Report on the global HIV/AIDS epidemic. December, 2007.
- Panorama epidemiológico del VIH/SIDA e ITS en México. Consejo Nacional para la prevención y control del VIH/SIDA. Noviembre, 2008. Disponible en: www.ssa.gob.mx/censida.
- Anderson JR. A guide to the clinical care of women with HIV. País: Ed ATIS Rockville; 2001.
- Cashat CM, Villalobos AP, Agüero EW. Infección por VIH en pediatría: prevención, diagnóstico y tratamiento. En: Pérez LM, editor. Manual para la atención del paciente con VIH/SIDA. México: Publicaciones Permanyer; 2005. p. 249-72.
- Mofeson LM. Epidemiology and determinants of vertical HIV transmission. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1994; 5: 252-65.
- Ortiz IF, Rangel FS. El manejo de la mujer embarazada con infección por el VIH y profilaxis postexposición. En: Pérez LM, editor. Manual para la atención del paciente

- con VIH/SIDA. México: Publicaciones Permayer; 2005. p. 233-48.
9. Lawrence RM, Lawrence RA. Breast milk and infection. *Clin Perinatol*. 2004; 31: 501-28.
 10. Lewis P, Nduati R, Kreiss JK, John GC, Richardson BA, Mbori-Ngacha D, et al. Cell free human immunodeficiency virus type I in breast milk. *J Infect Dis*. 1988; 157: 34-9.
 11. Nduati RW, John GC, Richardson BA. HIV-I infected cells in breast milk; association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis*. 1995; 172: 1461-8.
 12. Kourtis A, Butera S, Ibegbu C, Belec I, Duerr A. Breast milk and HIV-I vector of transmission or vehicle of protection? *Lancet Infect Dis*. 2003; 3: 786-93.
 13. Del Rey PG, Lara SJ, Gómez MA, Arredondo GJL. Prevalencia de indicadores de exposición de exposición e infección aguda para toxoplasma, rubéola, CMV, VIH y hepatitis B en mujeres embarazadas. *Ginecol Obstet Mex*. 1991; 59: 17-20.
 14. Magis C, Pedrosa L, Soler C, Panebianco S, Loo E, Martínez F. Offering HIV detection to pregnant Mexican women. Conference on global strategies for the prevention of HIV transmission from the mother to infant. USA, Washington DC; 1997. p. 9.
 15. Viani R, Ruiz CJ, López EG, et al. HIV prevalence during pregnancy in Tijuana Baja California. *AIDS*. 2003; 17: 1113-4.
 16. Coonor EW, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type I with zidovudine treatment: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 331: 1173-80.
 17. Conference on global strategies for the prevention of HIV transmission from the mother to infant. USA, Washington DC; 1997.
 18. Conference on global strategies for the prevention of HIV transmission from the mother to infant. Montreal, Canada DC; 1999.
 19. Arredondo-García JL, Ortiz-Ibarra FJ. SIDA de transmisión perinatal: Experiencia del Instituto Nacional de Perinatología. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1992; 49: 573-9.
 20. Arredondo-García JL, Hernández-Trejo M, Figueroa-Damian R, Ortiz-Ibarra FJ, Ahued-Ahued R. SIDA y embarazo. *Ginecol Obstet Mex*. 1997; 66: 8-12.
 21. Ortiz-Ibarra FJ. Programa de atención integral del Instituto Nacional de Perinatología para la mujer embarazada infectada por el VIH. En: Uribe P, Magis C, editores. La respuesta mexicana al SIDA: Mejores prácticas. México: CONASIDA/UNISIDA; 2001. p. 186-90.
 22. Ortiz-Ibarra FJ, Casta-Cruz M. Prevención de la transmisión perinatal del VIH: Una meta alcanzable. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2003; 60: 643-54.
 23. Ortiz-Ibarra FJ. Infección por el VIH/SIDA en el embarazo y la lactancia. *Gac Med Mex*. 2006; 142: 57-64.
 24. Greenblatt RM, Hessol NA. Epidemiology and natural history of HIV infection in women. En: Anderson JR, editor. *A guide to the clinical care of women with HIV*. USA: Ed. ATIS Rockville; 2001. p. 1-32.
 25. CDC. Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission -Thailand 1996-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998; 47-8: 151-4.
 26. Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. 6 month, efficacy, tolerance and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet*. 1999; 353: 786-92.
 27. 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-I in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. *Lancet*. 1999; 353: 1735-44.
 28. Dorenbaum A, Cunningham C, Gelber R, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission. A randomized trial. *JAMA*. 2002; 288: 189-98.
 29. Martison N, Morris L, Gray G, et al. HIV resistant and transmission following a single dose nevirapine in PMTCT cohort. 11th CROI. February, 2004 (oral abstracts 38).
 30. Moondley J, Moondley D, Pillay K, et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when co administered with zidovudine in human immunodeficiency virus type I infected pregnant woman and the off spring. *J Infect Dis*. 1988; 157: 1327-33.
 31. The Petra Study Team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-I from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda (Petra study): a randomized double blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 359: 1178-86.
 32. Dao H, Mofenson LM, Ekpihi R, et al. International recommendations on antiretroviral drugs for treatment of HIV-infected woman and prevention of mother to child HIV transmission in resource-limited setting: 2006 update. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; Suppl 9: S42-55.
 33. Fowler M, Lampe M, Jamieson D, et al. Reducing the risk of mother to child human immunodeficiency virus transmission: past successes, current progress and challenges and future directions. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; Suppl 9: S2-9.
 34. Duran AS, Losso MH, Salomon H, Nisdi Perinatal Study Group. Drug resistance among HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral for prophylaxis. *AIDS*. 2007; 21: 199-205.

35. García PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type I RNA and risk of perinatal transmission. *N Engl J Med.* 1994; 331: 1173-80.
36. Stringer J. Transmisión perinatal del VIH. Resúmenes del XIX Congreso Interamericano de Infectología Pediátrica. Zacatecas, Zacatecas, México; diciembre, 2002.
37. Thorne C. European Collaborative Study. Antiretroviral therapy and cesarean section to reduce vertical transmission of HIV in Europe. Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; 2000 Julio 9-14; Durban Sudafrica: Abstract MoOrC240.
38. Shapiro D, Tuomala R, Pollack H, et al. Mother -to-child HIV transmission risk according to antiretroviral therapy, mode of delivery, and viral load in 2 895 US women (PACTG 367). Oral presentation at the 11th Conference on retrovirus and opportunistic infections; 2004 February; San Francisco CA: Abstract; 99.
39. Duarte G, Read JS, Gonin R. Mode of delivery and post-partum morbidity in latin American and Caribbean countries among women who are infected with human immunodeficiency virus - I: The NICHD international site development initiative (NISDI) perinatal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 215-29.
40. CENSIDA: Guía para el manejo de las personas que viven con el VIH/SIDA. 4^a ed. 2008. Disponible en: www.salud.gob.mx/conasida
41. Olivera OA, Anderson LM, Diwan BA, et al. Transplacental effects of 3-azido-2'-3' dideoxythymidine (AZT): tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkey. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 1602-8.
42. Wilmington NC. Antiretroviral pregnancy registry; 2001 May; Interim report 1/1/89-1/31/01.
43. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet.* 1999; 354: 1084-9.
44. 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.
45. Blanche S, Tardieu M, Benhammou V, et al. Mitochondrial dysfunction following perinatal exposure to nucleoside analogues. *AIDS.* 2006; 20: 1685-90.
46. FDA/Bristol Myers Squibb issues caution for HIV combination therapy with zerit and videx in pregnant women. *FDA Talk Paper;* 2001 January 5: 1-3.
47. Serious adverse events attributed to Nevirapine regimens for postexposures worldwide 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001; 49: 1153-6.
48. Maternal toxicity with continuous Nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J AIDS.* 2004; 36: 772-6.
49. 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. Safety and toxicity of individual antiretroviral agents in pregnancy. 2005 November 17; Suppl.
50. Mirochnick M, Dorenbaum A, Holland D, et al. Cord blood protease inhibitor (PI) concentration following *in utero* exposure. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20: 803-5.
51. CDC. Revised recommendations for HIV testing for adults, adolescents, and pregnant women in the health - care settings. 2006; 55 RR-14: 1-17.
52. Jamienson DJ, Clark J, Kourtis AP, et al. Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis and treatment for pregnant women in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; Suppl: S26-32.
53. Roche retira Nelfinavir del Mercado Europeo. EMEA. Agencia española de medicamentos y productos. Roche; 2007. Disponible en : www.gtt-vih.org
54. Riddler SH, Haubrich R, DiRienzo AG, Peebles L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-Sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2000; 358: 2095-106.
55. Best B, et al. 15th CROI, Boston 2008, #629; 2 Eley T, et al. *ibid*, #624.
56. Figueroa-Medrano L, Figueroa DR, Arreola-Ramírez G, Ortiz-Ibarra FJ, Ahued-Ahued R. Neurologic development among perinatally exposed infants to HIV infected women. En: Monduzzi, editor. Barcelona: International Proceeding Divison; 2002. p. 51-5.