

**Revista del
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

Volumen **5**
Volume **5**

Número **3-4**
Number **3-4**

Julio-Diciembre **2002**
July-December **2002**

Artículo:

Prevención de la transmisión madre-hijo del VIH/SIDA en países en vías de desarrollo

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**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*



Medigraphic.com

Prevención de la transmisión madre-hijo del VIH/SIDA en países en vías de desarrollo

David A Mateo-de-Acosta Andino,¹ NM Marín Rentería,¹ Nieves A Andino Valdés,² JL Beristain Hernández¹

RESUMEN

La infección pediátrica por VIH-1 ocurre, principalmente, por transmisión perinatal madre-hijo, también llamada transmisión vertical. En este documento discutiremos las diferentes rutas y momentos en los cuales se puede producir el contagio, así como las estrategias actuales para su reducción y/o control. Abundaremos en el uso de la terapia anti-retroviral profiláctica en la mujer embarazada infectada con VIH-1, así como la repercusión económica que ello tiene para la población de la Región de América Latina y el Caribe. Discutiremos la importancia de la forma de alumbramiento y su relación con la transmisión madre-hijo del VIH-1, así como el papel que juega la lactancia materna en la transmisión vertical. Finalmente discutiremos las estrategias epidemiológicas para la reducción del riesgo de transmisión madre-hijo del VIH-1, de las Agencias que componen el Programa Conjunto de las Naciones Unidas para el VIH/SIDA (ONUSIDA), y la Secretaría de Salud de México (SSA).

Palabras clave: VIH/SIDA, infección pediátrica por VIH-I, transmisión perinatal.

INTRODUCCIÓN

Los niveles actuales de VIH/SIDA son superiores en más de un 50% a las predicciones formuladas hace 10 años. Hacia el año 2000, ya 36 millones de personas

ABSTRACT

Pediatric HIV-1 infection occurs predominantly as perinatal mother-to-child transmission. In this paper we will discuss the different routes of perinatal infection as well as the infection timing and the current strategies to diminish the risk of mother-to-child perinatal HIV-1 infection. We will take a deeper look into the current anti-retroviral prophylactic therapy administered to pregnant HIV-1 infected women, as well as its economical impact on the population of the Latin America and the Caribbean Region. We will go over the impact of the route of birth, being natural birth or cesarean-section, as well as on the role played by maternal breast feeding and its association with mother-to-child perinatal transmission of HIV-1. Finally we will discuss the main epidemiological strategies issued in order to prevent and/or reduce the mother-to-child transmission of HIV-1, by some of the Agencies of the United Nations forming the Joint Programme for HIV/AIDS (UNAIDS) and the Mexican Health Secretariat.

Key words: HIV/AIDS, pediatric HIV-I infection, perinatal transmission.

vivían con el VIH/SIDA, de los cuales 25 millones viven en África, continente en el que residen 70% de los adultos y 80% de los niños de todo el mundo que viven con SIDA. Un 95% de todas las personas contagiadas con el VIH viven en países en desarrollo.

El SIDA ha provocado la muerte de 22 millones de personas; sólo en el año 2000, 3.0 millones de personas murieron por la enfermedad. En este año hubo globalmente 15,000 nuevos contagios por día con un estimado de 5.3 millones de nuevas infecciones en el año. De ellos, 47% son mujeres y 50% tienen entre 15 y 24 años de edad. En la Región de América Latina y el Caribe contrajeron el virus más de 200,000 personas en el año 2000, siendo la prevalencia más alta en América Central y el Caribe.¹

Los estimados de prevalencia más recientes demuestran que la mayor concentración de casos está en los

¹ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

² Equipo de Apoyo Técnico (EAT) del Fondo de Población de las Naciones Unidas (FNUAP).

Correspondencia:
David A. Mateo-de-Acosta Andino
C/o Dra. Nieves Andino Valdés.
Asesora Regional en Salud Reproductiva.
Equipo de Apoyo Técnico (EAT) del Fondo de
Población de las Naciones Unidas.
Homero 806 Col. Polanco México D.F. México.
Tel: 5250-7749 5593-1492
E-mail:damacan@yahoo.com

países en desarrollo (95% de los 36 millones de personas que viven con VIH a finales del 2000). Aunque no cabe duda que la región del Sub-Sahara Africano es la más afectada (se calcula que en los próximos diez años aproximadamente una tercera parte de las personas de 15 años deben morir de SIDA). En la región del Caribe ya el SIDA es la primera causa de muerte entre los hombres y mujeres jóvenes (< 24 años). Se ha demostrado un aumento sostenido y agudo de nuevas infecciones en Europa del Este y América Latina. La epidemia está teniendo un severo impacto negativo en algunas regiones, revirtiendo las ganancias que habían logrado con mucho esfuerzo como son el aumento en la expectativa de vida, las mejoras de los niveles de salud general así como de desarrollo social y económico.

Los niños y los jóvenes están entre los más afectados por el HIV/SIDA. Millones de niños son hoy huérfanos debido al SIDA y decenas de millones perderán a sus padres en los próximos 10 años con el consecuente impacto negativo que ello tiene para su adecuado desarrollo físico e intelectual y su incorporación a la sociedad. Las mujeres son más vulnerables a la infección que los hombres, debido a una combinación de factores biológicos y culturales. Esto es especialmente cierto para las muchachas y se ven tasas de infección hasta seis veces mayores en ellas que en sus contrapartes masculinas.

Las formas de contagio son variadas y en la actualidad más del 70% ocurre por vía heterosexual. De las 14,500 personas infectadas por el VIH cada día, 11% son niños que han adquirido el virus de sus madres. Más de 3 millones de niños han sido infectados por esta vía desde el comienzo de la pandemia. La transmisión madre-hijo o vertical es responsable de más del 90% de los casos de infección pediátrica y de la mayoría de los nuevos casos de VIH pediátrico.¹⁰ Ésta puede ocurrir durante el embarazo, el parto o la lactancia materna y es influenciada por multitud de factores tales como la carga viral de la madre y el tipo de alumbramiento.^{2-4,11} El riesgo global de transmisión en los países en desarrollo es de un 25-45% en contraste con los países desarrollados en que, gracias a la disponibilidad de un amplio rango de intervenciones terapéuticas y de cambios en los comportamientos, esta cifra ha disminuido al 4-6%.^{5,12}

En 1994 el protocolo 076 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico⁽¹⁾ demostró que la administración de zidovudina a mujeres embarazadas, infectadas con el VIH-1, reducía el riesgo de contagio del producto a un tercio.^{13,14} Esto llevó a que el Sistema de Salud Pública de los Estados Unidos de Norteamérica⁽²⁾, recomendara el uso de zidovudina en mujeres embarazadas infectadas con VIH-1 lo cual, para agosto de 1995 era ya una rutina. En la actualidad, se recomienda el uso de zidovudina en combinación con lamovudina como un método óptimo para la reducción del riesgo de transmisión madre-hijo del VIH-1.

Recientemente, los tratamientos con un nuevo antirretroviral: la nevirapina, han mostrado ser más efectivos por ser más simples, de corta duración y menos costosos que la zidovudina. En el tratamiento con nevirapina, se administra a la madre una dosis oral única de 200mg en el momento del parto y los recién nacidos reciben una dosis única de 2mg/kg en los tres primeros días de nacidos.⁶ Algunos investigadores han propuesto el uso universal de nevirapina para todas las mujeres embarazadas antes o en el momento del parto, en aquellas comunidades donde la prevalencia del VIH sea alta y el acceso a la prueba de laboratorio bajo. Aún es controversial el uso de esta estrategia en cuanto a costo y aceptabilidad y por otra parte es necesario sopesar la seguridad y los aspectos éticos que conlleva el tratar a mujeres y sus bebés no infectados.⁷

Las estrategias para prevenir la transmisión madre-hijo durante el parto se han focalizado en la reducción de la exposición del recién nacido a la sangre y secreciones vaginales infectadas y evitar la utilización de procedimientos invasivos como las amniotomías y episiotomías. Algunos estudios en países desarrollados muestran reducción significativa de transmisión vertical cuando se utiliza cesárea electiva pero este procedimiento sería impracticable en las poblaciones con escasos recursos económicos.^{8,9}

Aunque la lactancia materna puede ser una vía de transmisión vertical del VIH, es conocido que el no lactar tiene riesgos de salud significativos implícitos para el hijo y para la madre. Por ello la OMS ha elaborado al respecto normas para los casos de madres infectadas con VIH.¹⁰ Éstas son:

- Utilización de fórmula basal si la madre tiene medios económicos para ello y puede prepararla de forma segura (la leche de animal puede utilizarse).

⁽¹⁾ Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) 076 Protocol.

⁽²⁾ US Public Health Service.

- Lactar exclusivamente sólo por los primeros tres a 6 meses.
- Extraer la leche de la mama, calentarla para matar al virus del VIH y alimentar al bebé con una taza y no con botella y biberón.
- Contratar a una “enfermera húmeda” que se conozca que no está infectada con el VIH.

A continuación, discutiremos a fondo en los principales factores que intervienen en la transmisión madre-hijo del VIH-1 así como las corrientes médica-quirúrgicas actuales para reducir dicho contagio. Discutiremos algunas de las repercusiones que estos tratamientos tienen para nuestros países latinoamericanos y expondremos las principales estrategias epidemiológicas de algunas de las Agencias del Programa Conjunto de las Naciones Unidas para el VIH-SIDA (ONUSIDA) para la prevención y/o reducción de la transmisión madre-hijo del VIH-1.

FACTORES DE RIESGO PARA LA TRANSMISIÓN PERINATAL MADRE-HIJO DEL VIH

El establecimiento de factores de riesgo para la transmisión perinatal madre-hijo del VIH-1, ha sido una ardua lucha que comenzó aproximadamente en 1989 con un estudio prospectivo tipo cohorte en Nairobi, Kenia.¹⁵ Paralelamente a este estudio, se estableció un Grupo de Colaboración Europeo, que involucró países como Italia, Francia y Holanda así como un importante grupo de estudios del CDC, en los Estados Unidos de Norteamérica.

En la actualidad se conoce que el proceso de transmisión perinatal madre-hijo del VIH-1 es un proceso multifactorial que involucra varios estadios y en el que confluyen una amplia gama de factores de riesgo. A continuación discutiremos los principales factores de riesgo tanto propios de la madre como del producto.

FACTORES PROPIOS DE LA MADRE

Los factores de riesgo, propios de la madre, que favorecen la transmisión vertical del VIH-1 son la inflamación de la placenta y especialmente la corioamnionitis debido a la disrupción de la barrera placentaria; el comienzo temprano de vida sexual activa sin protección y el mayor número de parejas sexuales; la presencia de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) como la gonorrea o la sífilis y los estados de bajas cuentas linfocitarias.^{15,16}

Las madres con SIDA avanzado y bajas cuentas y porcentajes de CD4, así como con una baja relación CD4/CD8, son más propensas a transmitir la infección al producto. Esto se debe a que la carga viral aumenta conforme disminuyen las tasas de linfocitos CD4 favoreciendo la transmisión madre-hijo del VIH-1. Por otro lado, las infecciones, especialmente las ITS conlleven estados de barreras inmunológicas más débiles y por tanto de mayor replicación viral, también favoreciendo el aumento en la carga viral y por tanto la transmisión madre-hijo del VIH-1.¹⁶

FACTORES PROPIOS DEL PRODUCTO

En la actualidad, se ha relacionado el sexo femenino del producto a mayores tasas de transmisión perinatal madre-hijo del VIH-1. En países con bajos niveles de desarrollo, la tasa de infección de los productos masculinos es aproximadamente de 40.6% de los partos de madres infectadas, mientras que los productos femeninos se infectan hasta en un 68.9%.¹⁶ Por otro lado en países con mayores niveles de desarrollo como Italia y Holanda, se ha demostrado la misma asociación entre el sexo femenino del producto y la mayor tasa de infección. En un estudio multicéntrico en Italia el 42.8% de las recién nacidas de partos de madres infectadas resultaron infectadas con el virus mientras sólo el 36.5% de los niños lo hicieron.¹⁷ Similarmente en Holanda 8 de cada 9 recién nacidos infectados eran del sexo femenino.¹⁸ Se desconocen aún las causas de esta predisposición del sexo femenino para el contagio del VIH-1. En la actualidad se piensa que la estimulación estrogénica maternal hacia los genitales del producto femenino y el epitelio vaginal rosa oscuro junto a los labios prominentes, constituyen puertas de entrada del VIH-1 durante el parto.

Actualmente no se ha encontrado relación entre el peso al nacer y mayores tasas de transmisión perinatal madre-hijo del VIH-1.¹⁷⁻¹⁹ Por otro lado, la baja edad gestacional se ha asociado a mayores tasas de infección.^{10,21}

El cuadro I resume los principales factores que propician la transmisión vertical del VIH-1.

MOMENTOS Y RUTAS DE CONTAGIO

La determinación y el conocimiento de los momentos de la transmisión vertical del VIH-1 son de vital importancia para el establecimiento de terapéuticas médicas y estrategias profilácticas costo-beneficio.^{22,23} En mujeres infectadas no lactantes, se ha demostrado

Cuadro I. Factores que propician la transmisión vertical del VIH-1.

Factores propios de la madre	Carga viral Genotipo y fenotipo viral Resistencia viral Estadio inmunológico (cuentas de CD4) Estado nutricional Tratamiento antirretroviral
Factores obstétricos	Aplicación de episiotomía Laceraciones en el parto Procedimientos invasivos (amniocentesis etc.) Tipo de alumbramiento Tiempos prolongados de ruptura de membranas Complicaciones ginecoobstétricas (placenta previa, placenta abrupta etc.) Hemorragia durante el parto
Factores fetales	Prematuridad Predisposición genética Embarazo múltiple Uso de electrodos craneanos
Factores posnatales del producto	Lactancia materna Sistema inmune inmaduro Factores propios del tracto gastrointestinal

Fuente: Modificado de: Towers VC, Deveikis A, Asrat T, Major C et al. A Bloodless "Cesarean Section" and perinatal transmission of HIV. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 708-14.³⁴

que aproximadamente una tercera parte de la transmisión se produce durante la gestación y las dos terceras partes restantes durante el momento del alumbramiento.²⁴⁻²⁸ Debido a esto, es importante la concientización del ginecólogo y del médico general de atención primaria acerca del papel beneficioso que juega la cesárea electiva²⁹⁻³² y el evitar tiempos prolongados de ruptura de membranas.³³⁻³⁵

Resumiendo y analizando la gran gama de estudios publicados al respecto, Kourtis y Butler et al establecieron una curva de distribución en el tiempo, de la transmisión del VIH-1 de la madre infectada hacia su producto. Partiendo del hecho que el uso combinado de tratamiento antirretroviral y la cesárea electiva disminuye el riesgo de transmisión a menos del 1%, este estudio, publicado en JAMA en el año 2001, estableció que, interpretando los datos del Protocolo 076 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico, dos

terceras partes de la transmisión del VIH-1 ocurre posterior a la semana número 34 de gestación.³⁶

Por otro lado, una tercera parte de las infecciones ocurren en las etapas tempranas de la gestación. Interpretando el Estudio de Bangkok^{(3),37} se estableció que al menos un 50% de las transmisiones perinatales madre-hijo del VIH-1 se dan posteriores a la semana número 36 de gestación. Combinando el Estudio de Bangkok y el Protocolo 076 del Grupo de Ensayos Clínicos del SIDA Pediátrico (GECSP),³⁸ se estableció que menos del 16% de las transmisiones perinatales madre-hijo del VIH-1 se producen entre las semanas de gestación número 14 y 36. En un estudio, publicado en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Pascual y Bruna, reportaron una tasa de transmisión *in utero* del VIH-1 del 14.5%.³⁹ Consideramos importante mencionar este trabajo ya que no está basado en extrapolaciones y cálculos matemáticos sino en datos obtenidos durante la investigación. En este estudio, se indujo el aborto con prostaglandinas en el segundo semestre de gestación a mujeres embarazadas infectadas con VIH-1. Posteriormente, se valoraron virológicamente órganos claves como el timo y la médula ósea de los fetos, obteniendo un porcentaje de contagio del 14.5%.

Por otro lado, se estima que el 4% de las transmisiones se producen antes de la semana 14. Por tanto un 80% de las transmisiones se dan durante o después de la semana de gestación número 36 en mujeres que no están dando lactancia a su producto.

PAPEL DE LA CESÁREA EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH-1

En cuanto al modo o forma de alumbramiento y su relación con la transmisión vertical del VIH-1, en la actualidad, se sabe que la cesárea electiva, minimizando el tiempo de ruptura de membranas, es el mejor método quirúrgico y ginecológico.^{29,32,34}

La cesárea electiva, como podemos deducir de los párrafos anteriores, no reduce el riesgo de transmisión vertical del VIH-1 de forma absoluta, mas, cuando se combina con terapia antirretroviral, el riesgo de contagio es de menos del 1%.

Desde 1994, el uso electivo de la cesárea como modo de alumbramiento para las madres infectadas con el VIH, se popularizó en el mundo. Estudios del Reino Unido de 1995 muestran que en este año aproximadamente 44% de las madres infectadas de VIH fueron

⁽³⁾ Bangkok Trial.³⁷

atendidas por cesárea electiva.⁴⁰ Estadísticas más recientes muestran que aproximadamente un 50% de los alumbramientos de madres HIV positivas, tanto en Europa como en Los Estados Unidos de Norteamérica, se dan por cesárea electiva.⁴¹

En la actualidad existen una gran cantidad de estudios clínicos controlados que muestran rangos variables de reducción de la transmisión vertical del VIH-1 con el uso de la cesárea electiva comparada con el parto natural o vaginal y otros tantos que reportan el uso combinado de terapia antirretroviral y cesárea electiva. Consideramos importante la discusión de una pequeña parte de esta gran gama de estudios.

Un gran estudio colaborativo se ha estado llevando a cabo en Europa.⁴² Este estudio ha aleatorizado más de 800 mujeres embarazadas infectadas con VIH hacia cesárea o parto vaginal y comparado los resultados. En el último reporte publicado de dicho estudio, sólo 3 de cada 170 infantes nacidos por cesárea se infectaron del VIH-1 (1.8%), comparado con 21 de cada 200 infantes nacidos por parto vaginal (10.5%).

El mecanismo por el cual se produce la transmisión vertical del VIH-1 *intrapartum*, es mediado por el contacto de la sangre materna con la del producto, por lo cual a través de la cesárea y con bajos tiempos de ruptura de membranas, especialmente menos de 4 horas, se consigue una reducción sustancial de la tasa de transmisión vertical del VIH-1.

En 1998, Towers y Deveikis et al⁴³ publicaron un estudio en *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*, donde describieron un método bautizado con el nombre de Cesárea No Sangrienta.⁽⁴⁾ Consideramos que este método sea una alternativa médica-quirúrgica adecuada para la reducción vertical del VIH-1, por lo cual abundaremos en él. Esta técnica quirúrgica es similar a la cesárea convencional. Se incide el abdomen de forma convencional hasta el nivel de la incisión uterina irrigando y cauterizando minuciosamente la herida logrando que ésta esté totalmente "seca". Posteriormente, antes de incidir la cavidad uterina, se limpia el campo quirúrgico y se prosigue a colocar campos estériles con el propósito de cubrir los residuos de sangre y material hemático contaminante que puedan haber escapado. Acto seguido el equipo quirúrgico limpia sus guantes en solución de Hibicrens (ICI Americas Inc, Wilmington,

Del) o bien los cambia. Se prosigue a incidir la cavidad uterina (incisión longitudinal de aproximadamente 3 cm) tomando gran precaución de no romper las membranas amnióticas. Se crea un plano entre el dedo del cirujano, las membranas inferiormente y la cubierta endometrial superiormente. Se insertan pinzas tipo Allis en los bordes superiores e inferiores de la incisión, que van a servir de puntos de tracción mientras una engrapadora, tipo Auto Suture PolyCS-57 desechable (United States Surgical Corporation, Norwalk, Conn), se usa en cada borde con el fin de completar la incisión y al mismo tiempo evitar sangrado haciendo así una incisión uterina hemostática. Se prosigue a alumbrar al producto con la mayor preservación de membranas posible, mientras el ayudante irriga copiosamente el campo quirúrgico con solución salina estéril limpiando al producto de cualquier fluido maternal. Una vez que el bebé ha nacido se le lava en solución de Hibicrens y se le entrega al pediatra quien termina el proceso de limpieza del bebé.

Un total de 108 pacientes fueron involucradas en este estudio. De éstas, 53 fueron aleatorizadas hacia Cesárea No Sangrienta y 55 hacia cesárea convencional o parto vaginal. Todos los infantes fueron seguidos por un periodo no menor a 15 meses, después de los cuales 13 infantes fueron diagnosticados VIH positivos. De los 53 infantes alumbrados por cesárea no sangrienta, sólo 3 se infectaron (5.7%). Por otro lado, de los 55 infantes alumbrados a través de cesárea convencional o parto vaginal se infectaron 11 (20.0%), lo cual resultó en un riesgo mayor de transmisión vertical del VIH-1 del 71.5%. Llama la atención que el riesgo de transmisión vertical del VIH-1 reportado en este estudio es superior al 1% ya mencionado. Esto se debe a que dos terceras partes de las madres que fueron sometidas a cesárea seca no tomaron tratamiento antirretroviral completo o adecuado con lo cual el riesgo de transmisión vertical del VIH-1 aumentó hasta un 5.7%. Con respecto a las complicaciones de la cesárea "seca" o "no sangrienta", Towers et al no señalaron complicaciones ni incidencias diferentes de las propias de la cesárea convencional en pacientes VIH positivas.

Si bien es cierto que esta variante a la cesárea convencional es un procedimiento más costoso y minucioso, consideramos que lo ideal es que sea instituido como rutina, en pacientes infectadas con VIH-1, en nuestros países de América Latina y el Caribe.

Por otra parte, en la actualidad se recomienda el uso profiláctico de la cesárea, independientemente de

⁽⁴⁾ "Blodless C-Section".

su tipo, para aquellas madres infectadas con VIH que por cualquier razón no han recibido un esquema antirretroviral adecuado.^{44,45}

Habiendo establecido que el uso de la cesárea es adecuado, especialmente el de la cesárea seca, y en algunos casos su uso profiláctico, consideramos importante que el médico general y el ginecoobstetra conozcan a la perfección los efectos de estos procedimientos en pacientes inmunocomprometidas. Como hemos discutido, las pacientes que más se benefician del uso de la cesárea, especialmente su uso profiláctico, son aquéllas con altas cargas virales, malos regímenes de tratamiento antirretroviral y coinfecciones de transmisión sexual especialmente la sífilis. Desafortunadamente, este grupo de pacientes, clínicamente más delicadas, son aquellas con mayor riesgo quirúrgico.⁴⁶⁻⁴⁹ En un estudio publicado en la revista AIDS, Samprini y colaboradores⁴⁶ reportaron los resultados de una comparación de 156 madres sanas y 156 madres infectadas de VIH, sometidas a cesárea. Las pacientes infectadas de VIH mostraron un índice de complicaciones del 31%. De las 156 pacientes infectadas de VIH, 6 pacientes presentaron complicaciones mientras que de las pacientes sanas, sólo una necesitó transfusión sanguínea como única complicación. Por otro lado, las pacientes infectadas de VIH, especialmente aquellas con cuentas bajas de CD4, mostraron un mayor índice de complicaciones menores⁽⁵⁾ en concordancia con los hallazgos de otros estudios.^{47,48}

Sumado al uso de la cesárea, cabe mencionar el papel del lavado o limpieza vaginal como coadyuvante con el fin de reducir la tasa de transmisión vertical del VIH-1. En el pasado se propuso la aplicación de lavados vaginales con soluciones de antirretrovirales o clorexidina al 0.25% con vistas a la reducción de la tasa de transmisión vertical del VIH-1. Sin embargo, en la actualidad, aunque se ha observado una reducción en las tasas de infecciones y por tanto de complicaciones, especialmente para la madre, esto no ha sido así para la reducción de la tasa de transmisión vertical del VIH-1.⁵⁰⁻⁵²

PAPEL DE LA LACTANCIA MATERNA EN LA TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH-1

La lactancia materna es responsable de más del 30% de las infecciones de VIH-1 en nuestros países subde-

sarrollados. Esto representa un grave dilema debido a la gran necesidad que tiene nuestra población a recurrir a la lactancia materna con propósitos nutricios hacia su producto. La leche materna contiene tanto células asociadas al VIH-1 como partículas virales activas que serán deglutiadas por el lactante. Los niveles de carga viral que tenga la leche materna están directamente relacionados al estadio inmunológico materno así como a sus niveles de vitamina A.^{53,54} Por otro lado, la leche materna contiene factores protectores como lo son anticuerpos anti-VIH-1, lactoferrina, mucinas e inhibidor secretor de la proteasa leucocitaria.⁵⁵⁻⁵⁸

Existen casos reportados en la literatura de hijos de madres no VIH positivas que han sido infectados por lactancia con leche de pecho no pasteurizada proveniente de "wet-nurses" infectadas. Si la madre tiene una infección por HIV establecida, el niño corre un riesgo adicional de infección de hasta un 15%. Si la infección de la madre es reciente, este riesgo se duplica en hasta un 29%. Por otra parte, el riesgo de transmisión parece ser acumulativo, es decir, mientras mayor tiempo de lactancia, mayor es el riesgo de infección del niño. Sin embargo, aún no se conocen con certeza los mecanismos de transmisión del virus a través de la lactancia.

En un meta-análisis, realizado por Dunn y colaboradores publicado en Lancet,⁵⁹ se demostró que el riesgo de transmisión vertical del VIH-1 se duplica en pacientes que lactan a sus productos. Las tasas de transmisión se ubican entre 7% y 22% dependiendo también de otros factores ya comentados como la ruta de alumbramiento entre otros. Esto quiere decir que en nuestros países Latinoamericanos, entre una tercera parte y la mitad de los contagios en población lactante, que es la mayoría, se dan debido a la lactancia materna. Un estudio realizado en Soweto, comparó lactantes alimentados con leche materna y lactantes alimentados con fórmula nutricia. Las tasas de transmisión del VIH-1 fueron de 18% en el grupo alimentado con fórmula nutricia y de 42% en el grupo alimentado con leche materna.⁶⁰ En caso que la madre se sero-convierta durante la lactancia existe un riesgo adicional de alrededor del 30%.^{59,61}

Existen factores adicionales que aumentan la transmisión vertical del VIH-1 a través de la lactancia materna. Algunos de éstos son, enfermedad sistémica materna diferente al VIH o SIDA, mastitis, fisuras mamarias o en los pezones, abscesos mamarios, presencia de bajos

⁽⁵⁾ Nos referimos con "complicaciones menores", a eventos febriles principalmente.

niveles maternos de vitamina A, deficiente integridad de la mucosa oral del lactante y otros.^{56,62} Un estudio realizado en Zimbabwe demostró que un 31% de las pacientes que lactan a sus recién nacidos, transmiten la infección debido a fisuras mamarias o de los pezones.⁶³

Por otro lado, existen factores propios de recién nacido que lo hacen propenso a contraer la infección a través de la deglución del virus.^{58,64} Éstos son: alto pH del tracto gastrointestinal del recién nacido, los bajos niveles de IgA, la delgada mucosa y la escasa cantidad de moco en el tracto gastrointestinal del recién nacido.

IMPORTANCIA DE LA TERAPIA PROFILÁCTICA ANTIRRETROVIRAL

Como ya hemos discutido en acápitos anteriores, la implementación de regímenes antirretrovirales en madres infectadas de VIH, ha reducido considerablemente las tasas de transmisión vertical del VIH. Desde que se demostró que su uso era beneficioso en 1994⁶⁵ la monoterapia con zidovudina se ha convertido en el estándar en los servicios de ginecoobstetricia de países desarrollados. Actualmente se considera una mejor estrategia la combinación de la zidovudina con lamivudina lo cual se discutirá en el próximo apartado. A continuación discutiremos los esquemas y regímenes antirretrovirales recomendados en la actualidad así como el impacto que ellos han tenido en la disminución de la tasa de transmisión vertical del VIH.

ESQUEMAS ANTIRRETROVIRALES ACTUALES

ESQUEMA LARGO DE ZIDOVUDINA

Actualmente, varios estudios han demostrado que la administración prenatal en la madre y postnatal en el recién nacido, de zidovudina es en extremo efectiva en la prevención de la transmisión vertical del VIH-1. El esquema recomendado en la actualidad es el siguiente: Terapia con zidovudina oral diaria a la madre a una dosis de 100mg cinco veces al día, después de la semana de gestación número 14, lo cual se administra intravenoso durante el parto. La terapia con zidovudina se instituirá en el recién nacido desde el momento del alumbramiento hasta seis semanas posteriores a éste, a una dosis de 2mg/kg de peso cuatro veces al día.⁶⁶⁻⁶⁸

En varios estudios, publicados por el GECSP^{29,55,69,70} se demostró la efectividad de este tratamiento. Estos estudios han llevado a concluir que la institución de la terapia con zidovudina en esquema largo reduce la

transmisión vertical del VIH-1 principalmente por dos razones. Éstas son la disminución de la carga viral materna con un aumento de la cuenta de linfocitos CD4 y de la proporción CD4/CD8. Por otra parte, el paso de la placenta de la zidovudina confiere protección antirretroviral al producto entre la semana 14 y 36 principalmente. Después de este periodo, se instituye la terapia en el recién nacido por el curso de seis semanas lo cual reduce el riesgo de transmisión vertical del VIH-1 a un promedio de 8.3%. Como ya hemos comentado cuando se le agrega a la terapia antirretroviral, el uso de la cesárea como método uniforme de alumbramiento, esta tasa disminuye a menos del 1%.

Este régimen de terapia antirretroviral largo con zidovudina es el tratamiento médico de elección para evitar la transmisión *intra-útero* del VIH-1. Su Institución se ha convertido en rutina en países como Francia, Estados Unidos, Tailandia y Brasil.⁷¹⁻⁷⁶ Estudios franceses y norteamericanos han demostrado una dramática disminución de la transmisión vertical del VIH-1.⁷⁶⁻⁷⁸ Actualmente, en Los Angeles el riesgo de transmisión vertical del VIH-1 ha disminuido de 30% hasta un 10% y en Carolina del Norte de 21% a un 8.5%.^{79,80}

Respecto a los posibles efectos adversos de la institución de tratamiento antirretroviral hacia el producto, el GECSP⁸¹ ha demostrado que no existen efectos adversos del desarrollo pre o postnatal en niños que recibieron zidovudina *in utero*. Se reportaron 122 niños HIV negativos de madres VIH positivas que recibieron zidovudina tanto *in utero* como postnatalmente. Estos 122 niños se compararon con 122 niños VIH negativos de madres VIH positivas que no recibieron terapia antirretroviral. Los índices de desarrollo cognitivo o neurológico, así como de crecimiento y desarrollo corporal, los índices de la Escala del Desarrollo del Infante de Bailey, pruebas de desarrollo inmunológico, cardiovascular y oftálmico fueron similares en ambos grupos. No se reportaron muertes tardías ni procesos neoplásicos malignos en ninguno de los grupos. Consideramos que se necesitan una mayor cantidad de estudios en niños que recibieron zidovudina *in utero* y postnatalmente, así como mayores tiempos de seguimiento con vistas a determinar certamente los posibles efectos que pueda tener la institución de este régimen.^{79,82,83} A pesar de la existencia de estudios que demuestran toxicidad de la zidovudina en modelos de roedores,^{84,85} los Institutos Nacionales de La Salud de

Estados Unidos⁽⁶⁾, han concluido que esta evidencia está lejos de ser concluyente y más estudios deben ser realizados al respecto.

Aunque muy esporádicamente, ya existen en la literatura, reportes de resistencia a la zidovudina.⁸⁶⁻⁸⁸ Esta resistencia es muy poco común, mas debería ser considerada en embarazos subsecuentes en pacientes infectadas con VIH.

Como ya hemos mencionado, este régimen de zidovudina es el tratamiento que debe seguir cualquier mujer embarazada infectada con VIH. Algo que no se ha mencionado y no deja de ser importante en nuestros países de América Latina, es el alto costo de este régimen. Se estima que en los Estados Unidos de América, país productor de la zidovudina, este tratamiento cuesta aproximadamente 1000 dólares mensuales lo cual, sumado a los cuidados pre y posparto de la madre y el producto, resulta en aproximadamente 10,000 dólares. En nuestros países, este costo es demasiado alto para la mayoría de las mujeres embarazadas VIH positivo y difícilmente asumibles por los Ministerios de Salud. Como ya hemos mencionado, el uso de zidovudina debe ser instituido desde la semana número 14 de gestación. Es una realidad que en nuestros países, las pacientes embarazadas de bajos estratos sociales, independientemente que sean VIH positivas o no, buscan atención médica y seguimiento de su embarazo tardíamente y en algunas ocasiones solamente hasta el parto. Esto ha ocasionado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto a las grandes organizaciones sanitarias del mundo, hayan establecido un régimen más corto de terapia antirretroviral, el cual es más accesible y se adapta mejor a nuestra realidad latinoamericana.

ESQUEMAS CORTOS DE ZIDOVUDINA

Como hemos mencionado anteriormente, en nuestros países latinoamericanos un alto porcentaje de las mujeres embarazadas no tienen control ni seguimiento prenatal de su embarazo. La experiencia muestra que de estas mujeres, VIH positivas o negativas, un gran número se presentan por primera vez en un servicio de ginecoobstetricia cuando comienzan el trabajo de parto. Debido a estos factores y a los bajos recursos, tanto de nuestros

gobiernos como de las pacientes en cuestión, la institución del régimen antirretroviral anteriormente discutido es en extremo difícil.

Actualmente, existen diferentes regímenes antirretrovirales con zidovudina que son más cortos y por tanto más baratos. Existen estudios que reportan una tasa de reducción de la transmisión vertical del VIH-1 administrando zidovudina solamente cuando comienzan los trabajos de parto.^{89,90} A continuación discutiremos estudios que consideramos importantes así como los diferentes regímenes cortos con zidovudina.

En el Estudio Perinatal del AZT de Bangkok⁽⁷⁾ se puso a prueba un régimen corto de zidovudina que mostró buenos resultados. En este protocolo se administró zidovudina, a partir de la semana de gestación número 36, dos veces al día a una dosis de 300mg oral, y 300 mg cada tres horas a partir del comienzo del trabajo de parto. Las tasas de transmisión vertical del VIH-1 de este grupo se compararon con las de un grupo control que recibieron placebo.⁹¹ Todas las pacientes en ambos grupos recibieron fórmula basal para la alimentación del bebé, para evitar la lactancia materna. La tasa de transmisión vertical del VIH-1 en el grupo control fue de 18.9% mientras que en el grupo de zidovudina fue de 9.4%. Este estudio mostró una reducción del 50% del riesgo de transmisión vertical del VIH-1 con el uso de este esquema corto de zidovudina.

Por otro lado, en los países de Burkina Faso y Cote de Ivoire se propuso otro esquema corto de zidovudina. Este esquema mantiene dos dosis orales de zidovudina de 300mg a partir de la semana 36, una dosis de carga de 600mg de zidovudina al comienzo del trabajo de parto y 300mg de zidovudina dos veces al día a la madre por siete días posteriores al parto. Los resultados de transmisión vertical del VIH-1 de este grupo se compararon con las de un grupo control que recibió placebo.⁹² Del grupo de la zidovudina se infectaron 33 recién nacidos de 180 mientras que en el grupo control se infectaron 52 de 175 recién nacidos, lo cual nos da una reducción del 38% de la tasa de transmisión del VIH-1. Posteriormente se realizó un estudio similar en Cote de Ivoire⁹³ en el cual se estudiaron 260 pacientes embarazadas infectadas con VIH. De estas pacientes, 115 recibieron zidovudina oral a una dosis de 300mg 2 veces al día y 300mg de zidovudina cada tres horas a partir del comienzo del trabajo de parto. Los resultados de transmisión vertical del VIH de este grupo tratado con un esquema corto de zidovudina se comparó con un

⁽⁶⁾ US National Institutes for Health (NIH).

⁽⁷⁾ Bangkok Perinatal AZT Study.

grupo de 115 pacientes que sólo recibió placebo. Al cabo de tres meses de seguimiento, sólo 19 de 115 recién nacidos del grupo de la zidovudina se infectaron de VIH-1 mientras 30 de 115 lo hicieron del grupo del placebo.

Como estos estudios muestran, la efectividad de estos regímenes cortos de zidovudina es buena pero no pudiéramos decir que excelente. Considerando la situación socio-económica de nuestros países latinoamericanos, la institución de estos regímenes cortos de terapia antirretroviral con zidovudina parece ser una solución parcial al alto costo del tratamiento, obteniendo los mejores resultados costeables por nuestra población. En respuesta a estos trabajos que prueban la eficacia de cortos regímenes de zidovudina y tras negociaciones con ONUSIDA, las distintas casas farmacéuticas productoras de zidovudina anunciaron, en 1999, la reducción del precio de la zidovudina para los países en vías de desarrollo. Sin embargo, recientemente estas mismas casas farmacéuticas se opusieron a la producción de medicamentos similares genéricos nacionales de nuestros países latinoamericanos, pleito legal que perdieron. Brasil produce antirretrovirales genéricos de muy bajo costo para la población.

COMBINACIONES DE ANTIRRETROVIRALES
Actualmente, se ha propuesto la combinación de zidovudina junto a otro nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa. Desde 1995 el nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa más utilizado es la lamivudina debido a que es el más eficaz disminuyendo la carga viral materna y por tanto disminuyendo la transmisión vertical del VIH-1.⁹⁴ De la misma manera que con el régimen corto de zidovudina, existen varios estudios que reportan diferentes regímenes con terapia combinada de estos dos fármacos así como diferentes resultados y tiempos de seguimiento. A continuación discutiremos algunos de los estudios que consideramos relevantes con respecto a este punto así como los principales mecanismos a través de los cuales actúa la terapia combinada.

En un estudio publicado en *The Journal of Infectious Diseases*, Moodley y colaboradores demostraron que la farmacocinética de la lamivudina no se modifica con el embarazo.⁹⁵ Este estudio también reportó que las concentraciones de lamivudina que se alcanzan en la sangre placentaria se encuentran en el límite terapéutico, lo cual nos habla de una buena penetración de la barrera placentaria.

El ensayo PETRA, coordinado por ONUSIDA, puso a prueba tres regímenes distintos de combinación de lamivudina y zidovudina en 5 lugares de África, entre los que se encuentran la República Unida de Tanzania, Uganda y Sudáfrica. Se dividieron las pacientes en 4 grupos. Las embarazadas del grupo A recibieron zidovudina y lamivudina a partir de la semana de gestación número 36, durante el parto y sus recién nacidos una semana posterior a éste. Las pacientes del grupo B recibieron la terapia combinada al comienzo del trabajo de parto, durante éste y sus recién nacidos una semana posterior al parto. El grupo C recibió la terapia combinada de zidovudina y lamivudina solamente durante el parto. El grupo D recibió placebo. El riesgo de transmisión vertical del VIH-1 al cabo de la sexta semana posterior al parto fue de 8.6% en el grupo A, 10.8% en el grupo B, 17.7% en el grupo C y 17.2% en el grupo D.⁹⁶

Un estudio francés, presentado en la Sexta Conferencia de Retrovirus e Infecciones Oportunistas en Chicago en 1999, puso a prueba un régimen en el que administraron, a 200 pacientes embarazadas infectadas de VIH, el esquema largo de zidovudina más lamivudina a partir de la semana de gestación número 32. Posterior al parto el recién nacido fue tratado con ambos fármacos por seis semanas. Los resultados de este grupo fueron comparados con un estudio de 899 pacientes embarazadas que sólo recibieron zidovudina. La tasa de transmisión vertical del VIH-1 en el grupo tratado con la terapia combinada fue de 2.6% mientras el del grupo tratado solamente con zidovudina fue de 6.5%. Consideramos importante señalar que en este estudio, dos recién nacidos del grupo de terapia combinada fallecieron de efectos neurotóxicos jamás observados con la zidovudina solamente, considerándose que la lamivudina fue el agente causal.⁹⁷

Recientemente, Laurent y colaboradores publicaron un estudio en *JAMA* (El estudio de Laurent), como parte del Estudio Perinatal Francés del VIH. Este estudio reportó los datos de un grupo de 445 madres infectadas con VIH a las cuales se les administró un régimen largo de zidovudina más lamivudina de la siguiente manera: 150mg por vía oral, dos veces al día comenzando en la semana de gestación número 32 y durante el parto. Posteriormente se le administró zidovudina como lo especifica el esquema largo y lamivudina a dosis de 2mg/kg de peso a los recién nacidos por el curso de seis semanas. Los

resultados de este ensayo clínico se compararon con los de 899 pacientes, mencionadas anteriormente.⁹⁷ Los recién nacidos fueron seguidos por 2, 4, 6 semanas, 3, 6 y 18 meses. Se recolectaron muestras de sangre en las cuales se determinaron niveles de lipasa pancreática, creatinina sérica, transaminasas y cuentas eritro y linfocitarias. Además de la eficacia de la terapia combinada como método de reducción de las tasas de transmisión vertical del VIH-1, este estudio tuvo como objetivo el determinar cuan seguro es el uso de la lamivudina, teniendo en cuenta parámetros locales de La Agencia Nacional de la Investigación del SIDA de Francia⁽⁸⁾.⁹⁸

La tasa de transmisión vertical del VIH-1 en las pacientes recibiendo terapia combinada fue de 1.6% comparada con un 6.8% en las pacientes que sólo recibieron zidoduvina. Se reportaron 124 eventos adversos en 99 de las pacientes en el grupo tratado con terapia combinada. De éstos, la mayoría fueron efectos propios del posparto. Veintinueve pacientes tuvieron anemia, de las cuales 14 pacientes tenían causas justificadas de anemia distintas del uso de la terapia combinada. Se reportaron complicaciones relacionadas al producto en 37 de los embarazos, entre las que se encontró un óbito. En comparación con el grupo que sólo recibió zidoduvina, no hubo una diferencia estadísticamente significativa.

Consideramos que una mayor cantidad de estudios se necesitan para llegar a conclusiones en cuanto a la terapia combinada. Aunque los resultados, con respecto a la reducción de la transmisión vertical del VIH-1 son excelentes, realmente no sabemos qué complicaciones pueda acarrear el uso de ésta en los infantes que la reciben tanto *in utero* como posnatalmente.

ESTRATEGIAS EPIDEMIOLÓGICAS PARA LA REDUCCIÓN DE LAS TASAS DE TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH-1

La transmisión del HIV durante el embarazo, el parto o la lactancia es responsable de más del 90% de las infecciones por VIH en los niños en el mundo (UNAIDS/HO 1998). Ambos tipos de VIH, el VIH-1 y el VIH-2 pueden ser transmitidos de la madre al hijo pero la transmisión por VIH-2 es mucho menos frecuente, ya que el virus es menos patogénico que el tipo 1.⁹⁹⁻¹⁰¹ El

10% restante de las transmisiones madre-hijo se atribuyen a transfusiones con sangre y productos sanguíneos contaminados, la utilización de equipos médicos contaminados y otras prácticas que rompen la barrera de la piel, así como el contacto sexual, generalmente por abuso sexual, de alguna frecuencia en Latinoamérica.

Debido a que la mayoría de los niños adquieren el VIH por transmisión desde una madre infectada, la incidencia de VIH pediátrico refleja en gran medida la prevalencia de la infección en las mujeres. Así en áreas de alta seroprevalencia, un número significativo de niños se encuentran en riesgo.

El riesgo global de transmisión madre-hijo depende de un amplio rango de factores relacionados a la madre, la enfermedad en sí misma y el niño. Los factores de riesgo asociados a la madre incluyen indicadores del progreso de la enfermedad, tales como una carga viral alta, bajos niveles de CD4 y las características del virus.

Una definición de trabajo ha sido hecha por UNAIDS para cuantificar la contribución relativa de la transmisión de HIV intrauterina o intraparto en mujeres que no lactan a sus hijos.¹⁰²

Transmisión intrauterina: Es aquélla en que se detecta el genoma de HIV-1 por la prueba de la polimerasa o cultivo del virus, dentro de las 48 horas de ocurrido el parto.

Transmisión intraparto: Se asume que la transmisión ha ocurrido durante el parto si los mencionados tests diagnósticos fueron negativos dentro de las 48 horas de ocurrido el parto pero se hicieron positivos en los 7-90 días después del parto.

De acuerdo a esta clasificación Rouzioux, 1995¹⁰³ estimó que 35% de los niños infectados que no estaban lactando, adquirieron el virus durante el embarazo y 65% lo habían hecho durante el embarazo. Recientemente una revisión de casos de Nowell indicó que en los casos en que no hubo lactancia materna menos del 25% de los niños se infectaron durante el periodo intrauterino.⁵⁵

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LA TRANSMISIÓN POR LA LACTANCIA MATERNA (WHO/UNAIDS/UNICEF)

1. **Prevención primaria:** Prevenir la infección por VIH de jóvenes y mujeres en edad reproductiva. Los riesgos de infección son aumentados por factores tales como la inmadurez del tracto genital, las enfermedades de transmisión sexual, el estado

⁽⁸⁾ Agence Nationale de Recherches sur le SIDA.

- nutricional deficiente y los factores culturales, sociales y económicos que aumentan la vulnerabilidad de las niñas, jóvenes. Los programas deben ligarse a aquellos de educación sexual y la provisión de servicios preventivos y curativos accesibles.
2. *Alimentación alternativa del bebé*: Es importante sopesar bien los riesgos y beneficios que ello entraña en medios socioeconómicos bajos en que la madre posiblemente no cuenta con los recursos necesarios para asegurar una alimentación adecuada del bebé por medios no naturales. No existen aún datos en la literatura acerca de los efectos sobre la morbilidad infantil que tiene la alimentación alternativa en aquellos casos en que la madre es VIH positiva y de bajos recursos. Los principales aspectos que deben tenerse en cuenta son: si la alimentación alternativa provee todos los nutrientes y protección contra infecciones que la leche materna haría, el costo de esta alimentación alternativa, las consecuencias de la pérdida de la protección natural contra el embarazo que ofrece la lactancia en los primeros seis meses después del parto y los factores socio-culturales asociados a la lactancia natural.
 3. *Terminación temprana de la lactancia*: Limita el tiempo que el bebé está expuesto al VIH. No se conoce todavía el tiempo óptimo para el cese de la lactancia.
 4. *Tratamiento de la leche materna*: Estudios *in vitro* han demostrado que el calentamiento de la leche a 62.5°C por 30 minutos, reduce el título de infección de la leche.⁶⁶
 5. *Amamantamiento por una mujer lactando HIV-negativa*.
 6. *Terapia antirretroviral*: Aún se desconoce en qué medida los infantes que no se han infectado durante el embarazo y el parto, después del tratamiento de la madre con drogas antirretrovirales, están o no en riesgo de infectarse subsecuentemente a través de la lactancia materna.

La Respuesta de México a la epidemia del VIH/SIDA, en su libro La respuesta Mexicana al SIDA: Mejores Prácticas, Consejo Nacional para La Prevención y Control del SIDA, describe las estrategias que este país asume para la prevención y control del VIH/SIDA.

La Subsecretaría de Prevención y Control de enfermedades definió en 1997, el Programa para la

Prevención y Control del VIH/SIDA/ITS, como uno de sus doce programas sustantivos. Actualmente y en el marco de la descentralización de los programas de salud, todas las entidades federativas cuentan con un presupuesto específico y diferentes grados de avance en su implementación. Las acciones relevantes para el fortalecimiento del programa son: i) las modificaciones pertinentes a Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-1993 con el propósito de incorporar los avances científicos y los ordenamientos jurídicos vigentes para la protección de la salud, la sexualidad y los derechos humanos y asegurar la calidad de la atención de los servicios de salud; ii) el establecimiento de grupos multisectoriales para fortalecer las actividades de prevención, tratamiento y control; iii) el fortalecimiento del sistema de vigilancia epidemiológica de los casos de SIDA, para la toma oportuna de decisiones; iv) el mejoramiento de la Atención Integral de pacientes con SIDA, que cuenta hoy con una cobertura de tratamiento gratuito con antirretrovirales del 74% en el sector salud; y v) la implementación de estrategias preventivas y de difusión de información para poblaciones en condiciones de alta vulnerabilidad (trabajadores migrantes, usuarios de drogas, hombres que tienen sexo con hombres, trabajadores sexuales, niños de la calle); se pone especial énfasis en la importancia del hombre en la diseminación de la enfermedad y en los cambios de comportamientos sexuales necesarios si se quiere detener la epidemia.

Hasta el presente la estrategia específica para la reducción de la transmisión madre-hijo es el aseguramiento del tratamiento con antirretrovirales de forma gratuita en el sistema de salud.

El Programa Conjunto de las Naciones Unidas para el VIH/SIDA (ONUSIDA, formado por UNICEF, UNDP, UNFPA, UNDCP, UNESCO, WHO-PAHO y el Banco Mundial) ha destacado las acciones cruciales que son esenciales para lograr una respuesta coordinada y efectiva a esta epidemia.

En los dos últimos años, ONUSIDA ha promovido el HIV/AIDS como una prioridad en las agendas internacionales y ha enfatizado la importancia del liderazgo de todos los sectores de la sociedad (gobiernos nacionales y locales, sociedad civil, comunidad internacional, donantes y el sector privado). En los últimos años el VIH/SIDA ha asumido un lugar prominente en la agenda política comunitaria, nacional y global.¹⁰⁴

PRIORIDADES PROGRAMÁTICAS DE LAS DIVERSAS ORGANIZACIONES QUE FORMAN ONUSIDA, FRENTE A LA EPIDEMIA DEL SIDA

FONDO DE LAS NACIONES UNIDAS PARA LA INFANCIA (UNICEF)

- Asegurar que todos/as los/las jóvenes tienen conocimientos adecuados sobre el VIH y cómo prevenirlo. Incluye programas para los que usan drogas inyectables, sobre el control de las ITS y sobre promoción de estilos de vida saludables.
- Apoyar los esfuerzos para expandir el acceso a servicios para prevenir la transmisión madre-hijo del VIH, que incluye lineamientos claros acerca del uso del tratamiento con antirretrovirales y el uso de la lactancia materna en el contexto de la preventión de la transmisión vertical; acceso a consejería y diagnóstico voluntario y reducción del estigma y discriminación de mujeres que viven con VIH.
- Fortalecer los programas para huérfanos y niños en situaciones de vulnerabilidad infectados o afectados por el SIDA.
- Proteger del VIH/SIDA a los/las jóvenes en situaciones de emergencia y conflicto.

PROGRAMA DE LAS NACIONES UNIDAS PARA EL DESARROLLO (PNUD)

Su papel es apoyar a los países en cuatro áreas principales de intervención

- Fortalecer los programas de movilización de apoyos de todos los sectores de la sociedad
- Apoyar a los países para la incorporación de sus acciones de respuesta a la epidemia, a las estrategias de reducción de la pobreza y la redirección de recursos (Incluyendo los de la deuda externa) hacia la prevención, la atención y la reducción del impacto de la enfermedad.
- Promover una perspectiva de derechos humanos y de equidad de género en todas sus acciones.
- Proveer asistencia especial a los países más afectados por la epidemia a fin de mitigar el impacto de la misma en el desarrollo humano.

FONDO DE POBLACIÓN DE LAS NACIONES UNIDAS (FNUAP)

Por su larga experiencia y expertise en el campo de la salud sexual y reproductiva, UNFPA ha sido pionera

en sus actividades de prevención del VIH/SIDA: Una nueva estrategia fue desarrollada en el año 2000 como guía para la acción futura: "Direcciones Estratégicas del UNFPA para la prevención de la infección por VIH".¹⁰⁴ Se define así un ámbito de acción para el UNFPA en tres esferas:

1. Prevenir la transmisión del VIH por vía sexual, particularmente mediante la promoción entre los jóvenes de menores riesgos en los comportamientos sexuales, inclusive la abstinencia y el aplazamiento de la iniciación de la actividad sexual;
2. Realizar programas para mejorar el acceso a los condones (femeninos y masculinos) y la utilización de éstos, tomando en cuenta las necesidades y las perspectivas de los usuarios;
3. Prevenir el contagio de las embarazadas con el VIH y su transmisión a sus hijos y compañeros que tengan reacción serológica negativa al VIH.

En el contexto de su política las principales acciones de la Agencia son:

- Proveer asistencia técnica y financiera para la prevención de las ITSs, incluyendo el VIH. Esto incluye acciones de advocacy, educación e información para la promoción de la salud sexual, mejorando el acceso y uso del condón, capacitando a los proveedores de salud acerca de la preventión del VIH en relación con la planificación familiar y las prácticas seguras para el cuidado antenatal y el parto.
- Apoyando la prevención del VIH/SIDA en las poblaciones jóvenes mediante: i) el desarrollo e implementación por parte de los Ministerios de Educación de programas de educación en población, que incluyen información en SSR en general y en particular en VIH/SIDA, género, sexualidad y vida familiar, ii) mejorando el acceso a la información, consejería y servicios clínicos; iii) promoviendo una mayor participación de los/las jóvenes, basado en los mensajes centrales de la Conferencia del Cairo, 1994.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

La estrategia global propone tres tácticas principales dentro del contexto de una respuesta multisectorial amplia y prestando particular atención a las necesida-

des de las poblaciones que están en alto riesgo o de particular vulnerabilidad, incluyendo a los usuarios de drogas inyectables y las/los trabajadoras/es comerciales del sexo. WHO continúa reconociendo la importancia de reconocer y satisfacer las necesidades de la población joven y presta especial atención a la mitigación del impacto que el VIH/SIDA tiene o puede tener sobre los sistemas de salud. La prevención de la transmisión vertical es una de las prioridades de la OMS.

Esta organización está en el presente desarrollando una estrategia global para el Sector Salud para responder a la epidemia de VIH/SIDA e ITSs para el año 2001-2005. Esta estrategia global propone tres tácticas principales:

- Reducir los riesgos de infección por VIH
- Disminuir la vulnerabilidad de las poblaciones a la infección por VIH y,
- Disminuir el impacto global de la epidemia sobre la vida de las personas y su desarrollo.

Para finalizar, La Asamblea General de las Naciones Unidas en su Resolución del 27 de Junio 2001, adoptó la Declaración de Compromiso sobre el VIH-SIDA, en la cual se abordan los retos y las metas que se propone la Organización de manera urgente a fin de prevenir y controlar la pandemia del VIH-SIDA. Entre las acciones planteadas, en el número 54 de esta Declaración está el lograr reducir en 20% para el año 2005 y en 50% para el año 2010, la proporción de niños infectados por VIH, asegurando que i) el 80% de las mujeres embarazadas que acuden a control prenatal cuenten con la información, consejería y otros servicios preventivos de VIH, ii) aumentando la disponibilidad y acceso de las mujeres infectadas por VIH y sus bebés, a tratamiento para reducir la transmisión madre-hijo y iii) asegurando la provisión de intervenciones efectivas para las mujeres infectadas por VIH, incluyendo la consejería y realización de pruebas diagnósticas voluntarias y con confidencialidad, acceso a tratamiento, especialmente a terapéutica antirretroviral y, cuando sea apropiado, sustitutos de la leche materna y provisión de un cuidado continuo.

CONCLUSIONES

El cuidado y la atención integral hacia los pacientes infectados de VIH es un deber de todo médico independientemente de su especialidad. Cuando a

esto le sumamos el deber de cuidar y proteger a un feto en desarrollo, este proceso se hace aún más complejo. Conforme los pacientes buscan ayuda en nosotros, es nuestro deber conocer que se encuentran en una posición dura que los llevaría a hacer lo que fuese necesario para que sus probabilidades de supervivencia aumenten y las de transmitirle el VIH-1 a su hijo por nacer disminuyan. Este grupo de pacientes obstétricos usualmente no rechaza una cesárea si se les ofrece y explica que por este método sus posibilidades que su bebé por nacer se infecten de VIH-1 es menor.

Actualmente existen estrategias sentadas y probadas para reducir la transmisión perinatal del VIH-1. Estas estrategias son costosas y en algunos países como los nuestros de Latinoamérica, no costeables. Los procedimientos de cesárea, especialmente la cesárea seca, son procedimientos no sólo costosos sino también largos y minuciosos. Los servicios de ginecoobstetricia de nuestros países de Latinoamérica y el Caribe tienen por lo general altas cargas de pacientes, de los cuales un porcentaje pudieran ser VIH positivos. De estas pacientes una pequeña minoría buscan atención prenatal y en muchos casos sólo acuden al servicio de ginecoobstetricia cuando se presentan ya en trabajo de parto. Esto causa que sea incosteable la administración de regímenes de terapia antirretroviral y forzosamente el instituir una práctica de cesárea electiva en toda paciente VIH positiva que sea admitida en el servicio. No cabe duda que las acciones de prevención del contagio del virus mediante acciones de promoción de la salud en general y en especial de la salud sexual y reproductiva, son las que a la larga producirán efectos de mayor relevancia y más costo-beneficio en la batalla por detener la propagación de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. ONUSIDA, AIDS Epidemic Update, December 2000.
2. Israel E, Huber D. *HIV transmission through breast feeding*. Technical Guidance Series No. 1. Watertown, Massachusetts Pathfinder International, December 1999.
3. UNAIDS. Questions and Answers: Mother-to/Child Transmission (MTCT) of HIV. (August 5, 1999).
4. Marseille E et al. Cost-effectiveness of single dose nevirapine regimes to mothers and babies to decrease vertical HIV-1 transmission in Sub-Saharan Africa. *Lancet* 1999; 354(9181): 803-09.
5. Luo C. Strategies for prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Reproductive Health Matters* 2000; 8(16): 144-155.
6. Guay LA et al. Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared to zidovudine for prevention of mother-to-child

- transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. *Lancet* 1999; 354(9181): 795-802.
7. Preventing HIV/AIDS in Low-Resource Settings. *Outlook* 2001; 19(1): 2-8.
 8. Giaquinto C et al. HIV: mother to child transmission, current knowledge and on-going studies. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1998; 63(suppl. 1): S161-S165.
 9. Gibb DM, Tess BH. Interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV infection: new developments and current controversies. *AIDS* 1999; 13(suppl A): S93-S102.
 10. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. 1998; 10: 1-40.
 11. Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovir* 1995; 8: 606-510.
 12. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries. *JAMA* 2000; 283: 1175-1182.
 13. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reductions of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 33: 1173-1180.
 14. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW et al. Maternal viral load, zidovudine treatment and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996; 335: 1621-1629.
 15. Temmerman M, Chomba EN, Ndinuya-Achola J, Plummer FA, Coppens M, Piot P. Maternal HIV-1 infection and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 495-501.
 16. Temmerman M, Nyong'o A, Bwayo J et al. Risk Factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(2): 700-705.
 17. Gabiano C, Tovo P-A, de Martino M et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: risk of infection and correlates of transmission. *Pediatrics* 1992; 90: 369-74.
 18. Scherpelbier HJ, Kampinga GA, Boer K. Prognostic factors for vertical HIV transmission. In: *Proceedings of the eighth international conference on AIDS/third STD world congress, Amsterdam, The Netherlands, July 19-24, 1992. Amsterdam: International Conference on AIDS/STD World Congress, 1992.*
 19. Blanche S, Rouzioux C, Guihard Moscato M-L et al. A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1989; 320: 1634-48.
 20. Lindgren S, Anzen B, Bohlin A-B, Lidman K. HIV and child-bearing: clinical outcome and aspects of mother-to-infant transmission. *AIDS* 1991; 5: 1111-6.
 21. Goedert JJ, Mendez H, Drummond JE et al. Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1: association with prematurity or low anti-gp 120. *Lancet* 1989; 2: 1351-4.
 22. Mofenson L. Antiretroviral therapy and interruption of HIV perinatal transmission. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 441-463.
 23. Newell ML. Mechanisms and timing of mother to child transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; 12: 831-837.
 24. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for *in utero* versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992; 327: 1246-1247.
 25. Kuhn L, Abrams EJ, Chincilla M, Tsai WY, Thea DM. For the New York City Perinatal Study Group. Sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period. *AIDS* 1996; 10: 1181-1182.
 26. Kalish LA, Pitt J, Lew J et al. Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection on the basis of age at first possible culture. *J Infect Dis* 1997; 175: 712-715.
 27. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1997; 336: 1337-1342.
 28. Steketee RW, Abrams EJ, Thea DM et al. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. *J Infect Dis* 1997; 175: 707-711.
 29. The European Collaborative Study. Cesarean Section and Risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet* 1994; 343: 1464-1467.
 30. Mandelbort L, LeChenadec J, Berrebi A, Bongain A et al. Perinatal HIV-1 transmission. *JAMA* 1998; 280: 55-60.
 31. Kind C, Rudin C, Siegrist CA et al. Prevention of Vertical HIV Transmission. *AIDS* 1998; 12: 205-210.
 32. 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: 1035-1039.
 33. Kuhn L, Abrams EJ, Matherson PB et al. Timing of maternal-infant HIV transmission: association between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. *AIDS* 1997; 11: 429-435.
 34. Minkoff H, Burns DN, Landesman S et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 585-589.
 35. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN et al. Obstetrical Factors and the transmission of immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-1623.
 36. Kourthys AP, Bulterys M, Nesheim SR, Lee FK. Understanding the Timing of HIV Transmission From Mother to Infant. *JAMA* 2001; 285: 709-712.
 37. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA et al. Short Course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand. *Lancet* 1999; 353: 773-780.
 38. 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: 1173-1180.
 39. A. Pascual, I. Bruna, J. Cerrolaza, P. Moreno, J. T. Ramos, A. R. Noriega, R. Delgado. Absence of maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus type 1 to second-trimester fetuses. *Am J of Obstets and Gynecol* 2000; 183: 3.
 40. Gibb DM et al. Uptake of interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 1997; 11: F53-F58.
 41. Read J. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a meta analysis from fifteen prospective cohort studies (The International Perinatal HIV Group). *12th World AIDS Conference*, Geneva, 28 June-3 July 1998, Abstract 23603.
 42. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective Cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical VIH-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1053-1039.
 43. Towers VC, Deveikis A, Asrat T, Major C et al. A Bloodless "Cesarean Section" and perinatal transmission of HIV. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 708-14.
 44. Read JS. For The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-987.

45. Parazzini F, for the European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1035-1039.
46. Semprini AE, Castagna C, Ravizza M et al. The incidence of complications after cesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS* 1995; 9: 913-917.
47. Read J, Kpamegan E, Tuomala R et al. Mode of delivery and postpartum morbidity among HIV-infected women: The Women and Infants Transmission Study (WITS). In: *Program and abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; January 31-February 4, 1999, Chicago, Ill. Abstract 683.
48. Watts H, Mofenson L, Whitehouse J et al. Complications according to mode of delivery among HIV-positive women with CD4 counts < 500. In: *Program and abstracts of the 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; January 31-February 4, 1999, Chicago, Ill. Abstract 684.
49. Dickover RE, Garratty EM, Herman SA et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission: effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA* 1996; 275: 599-605.
50. Biggar RJ et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996; 347: 1647-1650.
51. Taha TE et al. The effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *Br Med J* 1997; 315: 216-219.
52. Hofmeyr GJ, McIntyre JA. Preventing perinatal infections (editorial). *Br Med J* 1997; 315: 199-200.
53. Nduati R et al. Human Immunodeficiency Virus type 1-infected cells in breast mil: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1995; 172: 1461-1468.
54. Lewis P et al. Cell-free Human immunodeficiency virus type 1 in breast milk. *J Infect Dis* 1998; 177(1): 34-39.
55. Newell M-L, Gray G, Bryson YJ. Prevention of Mother-to-child transmission HIV-positive women. *AIDS* 1997; 11 (Suppl A): S165-S172.
56. Van de Perre P et al. Infective and anti-infective properties of breast milk from HIV-1 infected women. *Lancet* 1993; 341(8850): 914-8.
57. Mofenson L, Wolinsky SM. Current insights regarding vertical transmission. In: Pizzo OA, Wilfert CM (eds.) *Pediatric AIDS*, Edition 4. Baltimore, Williams and Wilkins 1995: 179-203.
58. Steih ER. Newborn's factors in maternal-infant transmission of pediatric HIV-1 infection. *J Nutr* 1996; 126: 2632S-2636S.
59. Dunn DT et al. Risk of immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340: 585-588.
60. Gary GE, McIntyre JA, Lyons SF. *The effect of breastfeeding on vertical transmission of HIV-1 in Soweto, South Africa*, XI International Conference on AIDS, Vancouver, 1997, Abstract THC415.
61. Van de Perre P et al. Postnatal transmission of Human immunodeficiency virus type 1 from mother to child: a prospective study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med* 1991; 325: 585-588.
62. Van de Perre P et al. Postnatal transmission of HIV-1 associated with Breast abscess. *Lancet* 1992; 339: 1490-1491.
63. Kambarami RA, Kowo H. The prevalence of nipple disease among breastfeeding mothers of HIV seropositive infants. *Cent Afr J Med* 1997; 43(1): 20-22.
64. Johestone FD. HIV and pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103: 1148-1190.
65. Connor EM, Sperling R, Gelber R et al. Reduction of Maternal-Infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1171-1180.
66. Orloff SL, Wallingford JC, McDouglas JS. Inactivation of human immunodeficiency virus type-1 in human milk: effects of intrinsic factors in human milk and pasteurization. *Journal of Human Lactation* 1993; 9: 13-17.
67. Reggy A, Simonds RJ, Rogers M. Preventing perinatal HIV transmission. *AIDS* 1997, 11 (Suppl A): S61-S67.
68. Simonds RJ et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV-1. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies. *AIDS* 1998; 12(3): 301-308.
69. Dickover RE et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission: effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA* 1996; 275: 599-605.
70. Sperling RS et al. Maternal, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335(22): 1621-1629.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the US Public Health Service Task Force of long-term effects of *in utero* exposure to zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR* 1994; 43: RR-11.
72. Simmonds RJ, Rogers M. Preventing perinatal HIV infection: How far have we come? *JAMA* 1996; 275: 1514-1515.
73. Gibb DM et al. Uptake of interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 in the United Kingdom and Ireland. *AIDS* 1997; 11: F53-F58.
74. Landers DV, Sweet RL. Reducing mother-to-infant of HIV-the door remains open. *N Engl J Med* 1996; 334: 1664-1665.
75. Van de Perre P et al. *Zidovudine and breastfeeding*. AIDS Patients Care and STDs, 1997; 11(1): 4-5.
76. Mayaux MJ et al. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in France. *J Pediatr* 1997; 131(2): 857-862.
77. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS among children-United States. 1996, *MMWR* 1996; 45: 1005-1010.
78. Bessinger R et al. Pregnancy is not associated with the progression of HIV disease in women attending an HIV outpatient program. *Am J Epidemiol* 1998; 147(5): 434-440.
79. Brisson Y. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. *AIDS* 1996; 10(Suppl 3): S33-S42.
80. Ficus SA et al. Perinatal HIV infection and the effect of zidovudine therapy on transmission in rural and urban countries. *JAMA* 1996; 275(19): 1483-1488.
81. Culnane M et al. For The Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 219/076 Teams. Lack of long-term effect of *in utero* exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; 281(2):151-157.
82. Witte A, Eldridge R, Andrews E and the Antiretroviral Pregnancy Registry Advisory Committee. Birth outcomes following zidovudine exposure in pregnant women: the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Acta Pediatr* 1997, Suppl 421: 86-88.
83. Connor E et al. Protocol 076 and 219 study group. Long-term effect of ZDV exposure among uninfected infants born HIV infected mothers in PACTG Protocol 076. 35th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy, New Orleans, 1996, Abstract 111.
84. Ayers KM et al. Nonclinical toxicology studies with zidovudine: genetic toxicity test and carcinogenicity bioassay in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol* 1996; 32: 148-158.
85. Olivero OA et al. AZT is a genotoxic transplacental carcinogen in animal models. *JAIDS* 1997, 14: A29 Abstract 52.

86. Eastman PS et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatrics AIDS Clinical Trial Group Protocol 076. *J Infect Disc* 1998; 177(3): 557-564.
87. McIntosh K. Antiretroviral resistance and HIV vertical transmission. *Acta Pediatr* 1997, Suppl 421: 29-32.
88. Srinivas RV et al. Development of zidovudine-resistant HIV genotypes following postnatal prophylaxis in perinatally infected infants. *AIDS* 1996; 10(7): 795-796.
89. Frenkel LM et al. Analysis of maternal components of AIDS Clinical Trial Group 076 zidovudine regimen in the prevention of mother to infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1997; 175: 971-974.
90. Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA. Reduction in the risk of vertical transmission of HIV-1 associated with treatment of pregnant women with orally administered zidovudine alone. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14: 145-152.
91. Shaffer N et al. Short course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized control trial. *Lancet* 1999; 353: 773-780.
92. Dabid F et al. For the DITRAME Study Group. 6-month efficacy, tolerance and acceptability of short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Lancet* 1999; 353: 786-92.
93. Wiktor S et al. Short Course oral zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 781-785.
94. Katlama C, Ingrand D, Loveday C et al. Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naïve patients. *JAMA* 1996; 276: 118-125.
95. Moodley J, Moodley K, Coovadia PH et al. Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when administered with zidovudine in human immunodeficiency virus type-1 infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis* 1988; 158: 1327-1333.
96. Brockelhurst P. Interventions for reducing mother-to-child transmission HIV infection (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Softwares.
97. Blanche et al. *Zidovudine-lamivudine for prevention of mother to child HIV-1 transmission*. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago. Abstract 267, 1999.
98. Agence Nationale de Recherches sur le SIDA. *Gradation des Effets Indésirables: Redaction d'un Protocole Don't l'ANRS Est Promoteur*. Paris, France: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA; 1996.
99. Adjordlo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 1994; 272: 462-466.
100. Andreasson PA, Dias F, Nauckler A, Andersson S, Biberfeld G. A prospective study of vertical transmission of HIV-2 in Bissau, Guinea Bissau. *AIDS* 1993; 7: 989-993.
101. Morgan G, Wilkins HA, Pepin J, Ousman J, Brewster D, Whittle H et al. AIDS following mother-to-child transmission of HIV-2. *AIDS* 1990; 4: 879-882.
102. WHO/UNAIDS. HIV and infant feeding. Guidelines for Decision-makers. Geneva: WHO, UNAIDS. June 1999.
103. Rouzioux C, Costagliola D, Burgand M et al. *Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model*.
104. *Prevención del contagio. Promoción de la Salud Reproductiva. La Respuesta del FNUAP al VIH/SIDA*. Fondo de Población de las Naciones Unidas ISBN 0-89714-607-7 S/3.000/2001).
105. Joint United Nations Programme on Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome. Economic and Social Council, Substantive Session of 2001, Geneva, 2-27 July 2001.