

Transmisión materno-infantil del VIH/SIDA. La otra cara de la pandemia

(Mother to child transmission of HIV/AIDS. The other face of the pandemy)

María del Carmen Gorbea Robles*

RESUMEN

Este artículo revisa la información reciente acerca de los factores de riesgo implicados en la transmisión vertical del VIH y sobre la exitosa aplicación de los antirretrovirales en la reducción de la transmisión perinatal del virus. La autora hace algunas reflexiones acerca de los niños que viven en el mundo del VIH/SIDA.

Palabras clave: Transmisión vertical del VIH, drogas antirretrovirales, factores de riesgo del VIH en mujeres.

SUMMARY

This report review the news related to the risks factor for HIV vertical transmission and in the successful application of antiretroviral prophylaxis in the reduction of the HIV-1 transmission. Reflections about the children who are living at a world of HIV are done.

Key words: Vertical HIV transmission, antiretroviral drugs, women HIV risk factors.

En los niños la infección por el VIH-1 está cambiando de cara; en los países desarrollados el tratamiento con antirretrovirales en las mujeres embarazadas ha disminuido el riesgo de transmisión perinatal de 20 a 5% y en algunos países por debajo de esta última cifra. Infortunadamente este cambio aún no se ha observado en los países en desarrollo. México parece ser la excepción, pues a partir de que estuvo disponible el tratamiento con antirretrovirales, se empezó a administrar a las embarazadas con VIH/SIDA y se promovió la profilaxis perinatal: disminuyendo en los últimos 3 años la tasa de incidencia de recién nacidos infectados a 10%.

La combinación de esquemas antirretrovirales altamente efectivos (TARAA) ha revolucionado el tratamiento de la infección por el VIH en los niños al lograr en ellos una supresión viral sostenida, preservando o restaurando la respuesta inmune, lo que se traduce en mayor supervivencia y una mejor calidad de vida.

Las mujeres infectadas por el VIH-1, a nivel mundial, representan en la actualidad la mitad de la población con esta enfermedad: aproximadamente 40 millones.¹ Muchas de éstas infectadas que inician la gestación, pueden transmitir el virus a sus bebés, sea durante la gestación, al momento del nacimiento o en la lactación al seno. El empleo de medidas terapéuticas para reducir el riesgo de transmisión del virus, reduce aproximadamente un tercio el riesgo de que sus hijos sean infectados por sus madres.² Sin embargo, la administración de Tx ARV y las medidas profilácticas, han permitido reducir de manera significativa la transmisión vertical del VIH-1.

TRANSMISIÓN PERINATAL DEL VIRUS

Los mecanismos moleculares de la transmisión vertical aún no han sido completamente aclarados, sin embargo se informa que ciertos genotipos menores son transmitidos por las madres a sus hijos.^{9,10} Por otra parte, se sabe que el fenotipo macrófago-tropo (R5) está involucrado en la transmisión vertical de esta infección.¹¹

En cuanto al análisis de los genes regulatorios del VIH-1, que incluyen los *vif*, *vpr*, *vpu*, *nef*, *tat* y *rev*, revelaban la

* MC e Infectóloga Pediatra. Hospital de Infectología Centro Médico Nacional «La Raza» IMSS, Colegio de Médicos Postgraduados IMSS.

conservación de los dominios funcionales de estos genes en la transmisión vertical.^{12,17} De manera semejante la transmisión de las madres de las secuencias *vif* y *vpr* a sus hijos, tienen la particularidad de ser más heterogéneas y más conservado el dominio funcional, en comparación con las secuencias de las madres no transmisoras.¹²⁻¹⁷ No obstante, otros genes del VIH-1 pueden jugar un rol importante en la patogénesis y transmisión de este virus.

La transmisión del virus ocurre por contacto directo con las células libres de viriones, que a su vez son permisivas por la interacción entre las células infectadas y las células blanco (infección *cis*), o bien por transferencia viral entre las células no infectadas (como las células dendríticas y las células B) con las células CD4+ mediante sinapsis virológica.¹⁻³

Tanto en la transmisión sexual, como en la perinatal, la infección de célula a célula es la forma más efectiva para perpetuar esta infección.⁴ Por esta razón la transmisión sexual y la materno/fetal ocurren aun cuando haya una baja concentración de la carga viral, y a pesar de la supresión del virus;^{5,6} observaciones que explican la dificultad de bloquear completamente el paso del virus de una célula a otra, pese a la presencia de anticuerpos neutralizantes y fármacos antirretrovirales.⁷⁻⁹

En el caso de la transmisión perinatal del VIH-1 han ocurrido progresos significativos en la prevención con el uso de diferentes esquemas de tratamiento con antirretrovirales; con intervenciones obstétricas seguras y con la alimentación de los recién nacidos con fórmulas lácteas industrializadas. Con estas medidas adoptadas en Europa y Norteamérica el riesgo de transmisión perinatal se ha reducido a 2%, por lo que en la mayoría de los bebés infectados es por haber adquirido la infección *in utero*.¹¹⁻¹³ Sin embargo, el panorama epidemiológico es diferente en Asia y África: donde la transmisión materno-infantil de esta infección continúa siendo elevada, pues cerca del 90% de las mujeres embarazadas transmiten la infección a sus hijos en gestación, por lo que se estima que en esos países de esos continentes nacen diariamente 2,000 niños infectados.^{14,15}

A finales del 2006, ONUSIDA estimó que a nivel mundial existían 39.5 millones de personas con el virus de la inmunodeficiencia humana, de las que 37.2 millones eran adultos, 17.7 millones mujeres y había 2.3 millones de menores de 15 años. Esta Organización calculaba también que diariamente se infectan con el VIH en el mundo alrededor de 11 mil personas, lo que significa que durante el 2006, 4.3 millones de personas contrajeron la infección. Por otra parte, aproximadamente 40% de las infecciones nuevas por el VIH ocurre en jóvenes entre 15 y 24 años. Concluía diciendo que en 2006 el SIDA causó la muerte a 2.9 millones de personas.¹⁵

EL SIDA EN MÉXICO

En México del total de casos de SIDA registrados hasta el 31 de diciembre de 2007, 20% fueron en mujeres entre 15 y 44 años de edad. Tratándose de mujeres en edad reproductiva el problema se complica por la posibilidad de la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) por el embarazo.

En términos epidemiológicos, la epidemia en México se califica con una epidemia de SIDA concentrada en los llamados grupos que tienen prácticas de «riesgo».¹⁶ Se calcula que en este país ocurren 4,200,000 embarazos por año, y de éstos 60% llegan al término de la gestación, es decir, 1,700,000 embarazos se pierden en etapas tempranas, aunque en años recientes el número de niños que nacen es de alrededor de 1,900,000. A un lado de esta información, «Encuestas centinela» levantadas en mujeres embarazadas de 12 entidades de la República Mexicana, permitieron estimar una prevalencia acumulada de 0.04% y en los últimos años ésta es de 0.1%, lo que traduce la posibilidad de que 10 de cada 10,000 mujeres embarazadas con hijos vivos se encuentren infectadas por VIH. Por otro lado, considerando la tasa de fecundidad en México, se estima que hay entre 1,136 y 6,531 mujeres embarazadas infectadas por VIH.¹⁷

Tales estimaciones resaltan la necesidad de implementar programas de prevención para evitar la transmisión perinatal de la infección por VIH; si bien las medidas preventivas tomadas en países desarrollados han mejorado drásticamente la atención a las mujeres y evitado la transmisión del virus, facilitando a las mujeres el acceso a la atención médica apropiada, informando sobre los factores de riesgo implicados en la infección y otras medidas, en los países en desarrollo, como México, el rol social asignado a la mujer favorece la sumisión ante su compañero sexual, por lo que ésta se encuentra en una situación de vulnerabilidad ante las infecciones de transmisión sexual (ITS). Además, hay un limitado acceso a servicios de salud, prejuicios y tabúes acerca de la sexualidad, falta de información, recursos económicos limitados, escaso conocimiento de temas de salud y sumado a todo esto, la negación de sus derechos sexuales y reproductivos, en su conjunto, obstáculos para que la mujer negocie sexo protegido.^{16,17}

Como ya se mencionó, en el aumento del SIDA en este país ha contribuido una cada vez mayor frecuencia de mujeres en edad reproductiva infectadas, lo que representa un mayor riesgo para la transmisión de esta enfermedad a sus hijos. Sin embargo el problema es mayor cuando se trata de evitar la transmisión perinatal, pues las mujeres infectadas desconocen que son VIH positivas. A este respecto, en los países en desarrollo, se estima que

de cada 10 mujeres VIH positivas, nueve no saben que están infectadas; a esto se suma que el acceso a la atención médica, antes y después del parto, es crítico, lo que hace difícil reducir el riesgo de la infección vertical del VIH. A este respecto se calcula que en este país un tercio de las mujeres embarazadas (32%) no reciben ningún cuidado prenatal en alguna institución de salud y 40% de ellas dan a luz fuera de los hospitales.

En lo que ha habido grandes avances es en la investigación del SIDA perinatal. Los resultados de un estudio multicéntrico denominado, por sus siglas ACTG076 (AIDS Clinical Trials Group Protocol 076), de cuyos resultados derivó la recomendación de emplear zidovudina (AZT) en cualquier momento de la gestación, en el parto, parto y en los recién nacidos por 6 semanas, ha sido una medida exitosa; con esta estrategia se ha reducido el riesgo de transmisión de 25 a 8%. Las cifras oficiales divulgadas el 15 de noviembre de 2007 por las autoridades de salud de México (CENSIDA), señalan que el número de casos de niños con SIDA acumulados desde el año de 1983 son 2,783 casos, de los cuales 96% fueron por transmisión perinatal. En el *cuadro 1* aparecen las cifras acumuladas del SIDA en México y lo que representa actualmente la transmisión en niños. Sin embargo, es pertinente resaltar aquí algunos aspectos epidemiológicos que es conveniente conocer:

- El tratamiento antirretroviral en las mujeres embarazadas aumentó de 7% en 1993 a 80% en el año 2000.
- La transmisión perinatal disminuyó de 21% en 1993 a 10% en el año 2000.
- 25% de las mujeres embarazadas que padecen SIDA no reciben control prenatal.

En cuanto al momento de la transmisión perinatal se sabe, por los casos documentados, que ocurre de la siguiente manera:

- In útero 25 a 40%
- Intraparto 60 a 75%

Y que el riesgo es mayor por la lactación al seno materno:

Cuadro 1. Infección por el VIH en México (1994-2007).

- Casos reportados en mujeres: 185,000
- El SIDA en mujeres: al iniciar la epidemia 7%, actualmente 24% del total de adultos
- Casos nuevos de infección en niños: 200 a 300 (2007): 450
- Casos estimados de niños con VIH: 10,000 a 20,000
- Niños nacidos con VIH cada año: 200 a 300

- El riesgo aumenta en 14% cuando la infección está ya establecida
- Y en 29% cuando la infección es primaria

También existen factores maternos que favorecen la transmisión perinatal:

- Carga viral materna
- Que los linfocitos CD4 estén bajos (por debajo de 500 células)
- Que tenga otras infecciones virales asociadas, como: hepatitis C, infección por citomegalovirus, vaginosis bacteriana o por drogadicción materna

VULNERABILIDAD DE LAS MUJERES

En cuanto a la fragilidad de las mujeres para ser infectadas de SIDA y la dificultad para evitar o disminuir el riesgo de contraer esta enfermedad, se debe a su mayor vulnerabilidad:

- Son biológicamente más vulnerables.
- Son epidemiológicamente más vulnerables.
- Son socialmente más vulnerables.

En lo concerniente a los mecanismos de transmisión, las mujeres tienen el doble de riesgo de ser infectadas por un varón, lo que no acontece en sentido inverso.

Por otro lado, las infecciones de transmisión sexual han sido siempre una amenaza para la salud reproductiva y, como en otras enfermedades infecciosas, las personas de escasos recursos y con pocas oportunidades de acceso a servicios médicos, son las que padecen con mayor frecuencia de secuelas por infecciones de transmisión sexual (ITS).

En las mujeres, las consecuencias asociadas a las infecciones de transmisión sexual ocasionan serias complicaciones como: enfermedad pélvica inflamatoria, infertilidad, cáncer cervicouterino y embarazos ectópicos y en el SIDA adquieren una mayor importancia, al ser cofactores relevantes de la transmisión del VIH. Y cuando a esta enfermedad se suma la pobreza, tiene un efecto aún más negativo sobre la salud y supervivencia de las mujeres con relación a los hombres: reduciendo la diferencia entre la esperanza de vida a favor que tienen las mujeres con respecto a los hombres.

Es natural que al propagarse una epidemia como la del SIDA, la población expuesta a un riesgo de infección por el VIH son los grupos de adolescentes y jóvenes. Las mujeres jóvenes se infectan a una edad más temprana que los varones (por su maduración biológica más precoz respecto a los hombres) y como consecuencia morirán a

edades más tempranas que éstos. Es por esto que la oficina de censos de los Estados Unidos, proyecta que hacia el 2020 habrá más hombres que mujeres en edad reproductiva, situación que puede dar lugar a un demográfico que puede tener consecuencias sociales.

En los países en desarrollo el efecto del VIH/SIDA en niños y adolescentes ha sido devastador, en México los grupos más afectados han sido los niños de familias de condición socioeconómica baja, los hijos de madres seropositivas y los «niños de la calle». Pero es conveniente mencionar que actualmente el SIDA tiene la particularidad de haber incluido en la pandemia a niños y adolescentes; en ellos han ocurrido más de 3.6 millones de muertes por SIDA, desde el principio de la pandemia, y cada año se infectan con el VIH no menos de 600,000.

Cabe mencionar, que los niños contraen la infección *in útero* o intraparto y tienen una mortalidad más alta y en menor tiempo que aquellos que se infectan en otra etapa de su niñez. Tal parece que cuando el sistema inmunológico es aún inmaduro y una cantidad del inóculo es alta, parece que la progresión es más rápida. Por otra parte, se informa que la mortalidad en niños africanos nacidos de mujeres no infectadas es de 2.9% en tanto que los niños nacidos de mujeres infectadas es de 9.2%, lo que refleja el impacto de la infección por el VIH-I en estos pequeños. Para los niños infectados con el VIH la mortalidad a los 2 años es por arriba de 66%, pero este porcentaje es notablemente menor al de los niños que adquirieron la infección en la etapa postnatal (33%) y si los niños se infectan *in útero* o intraparto antes de los dos años mueren 67%.

Los nuevos augurios de los retrovirales en el tratamiento del SIDA palidecen ante el progreso de la epidemia y el continuo incremento del SIDA entre jóvenes de los países en desarrollo. A este respecto los reportes epidemiológicos señalan que 65 a 70 niños y adolescentes se infectan con el VIH cada hora. Es oportuno mencionar que la primera descripción de la infección de VIH en niños se hizo en 1983; a partir de ese año parece que se inició la pandemia que ha tenido un serio impacto en la salud y en la mortalidad de los niños. Se estima que en el año 2010 no se detendrá la propagación del VIH y el SIDA puede elevar en 75% la mortalidad infantil en el mundo y en los menores de 5 años de las regiones más afectadas por esta enfermedad puede ser mayor a 100%.

Desde el punto de vista fisiopatológico la infección por el VIH-I es similar en niños y adultos, aunque hay algunas particularidades en los niños con VIH, como:

- a. La infección por exposición perinatal en la mayoría de los niños recién nacidos infectados.
- b. La exposición del niño *in útero* a la zidovudina y otros antirretrovirales.
- c. La diferencia en la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico.
- d. La diferencia entre los marcadores inmunológicos.
- e. Los cambios en los indicadores farmacocinéticos por el continuo desarrollo y maduración de los órganos donde acontece el metabolismo y eliminación de los medicamentos.
- f. Las diferencias en la expresión clínica, inmunológica y virológica de la infección por VIH, debido al crecimiento e inmadurez inmunológica del niño.
- g. Y consideraciones relacionadas con la adhesión al tratamiento en niños y adolescentes.

Aunque la evolución de la pandemia varía según países o regiones del mundo, hay un denominador común: el VIH/SIDA es una enfermedad que afecta cada vez más a los jóvenes y a los grupos de población más vulnerables, especialmente a las niñas; de los 2.1 millones de niños y niñas que vivían con VIH en 2007, 420,000 habían contraído la enfermedad por la transmisión del virus de madre al hijo.

Aún más deplorable es que los niños y las niñas son a menudo excluidos de las medidas adoptadas en la lucha contra el VIH/SIDA. Para revertir estas divergencias es necesario lograr cambios en las estrategias de lucha. Entre otros que es preciso implementar cabe mencionar los siguientes: 1. Documentar la situación de los niños afectados por esta enfermedad; 2. Conjuntar aliados de diversos sectores para garantizar coherencia y coordinación de esfuerzos en las intervenciones que se hagan a escala internacional, y 3. Colaborar con las autoridades gubernamentales en la planificación y puesta en práctica de los programas locales en favor de la infancia. Así, en diciembre de 2007, los niños y el SIDA estaban más claramente integrados en las políticas nacionales: al menos en los planes nacionales de acción en 34 países por lo menos. Pero el reto al que se enfrenta la comunidad internacional, los gobiernos nacionales y las principales partes interesadas, es ampliar a gran escala las intervenciones a fin de lograr las metas de las «Cuatro P» y el acceso universal en el año 2010.

- Prevenir la transmisión del VIH de la madre al hijo
- Proporcionar tratamiento pediátrico
- Prevenir la infección entre los adolescentes y los jóvenes, y
- Proteger y apoyar a los niños afectados por el VIH/SIDA

Los progresos que se logren en estos cuatro propósitos pueden cambiar la vida de los niños y niñas afectados por el SIDA y tendrán mejores oportunidades de vida.

Por otra parte, las altas cifras de infección por el VIH entre más y más jóvenes, traducen el fracaso de la sociedad en su misión de proteger a las niñas, ya que cuando no se protege a las niñas el mundo arriesga su futuro. Además, si la inequidad en prevención y acceso a los servicios de salud, siguen siendo metas por lograr en muchos países, no sólo la salud de sus habitantes sufrirá serias consecuencias, sino que también habrá serias repercusiones demográficas económicas y sociales.

El SIDA es la enfermedad a la que se da más publicidad en el mundo, pero el gravísimo problema de su impacto en los niños no ha recibido una respuesta adecuada. Los adultos pueden y deben contribuir a aliviar los sufrimientos de los niños infectados con el VIH, y pueden (y deben) ayudar a los niños que viven en hogares y comunidades afectadas por el SIDA; pueden (y deben) permitir que la niñez sometida a la amenaza de la infección por VIH llegue a la madurez sin padecer esta lacra. Pero tal vez el curso futuro de la epidemia lo determinarán las acciones de aquellos que están siendo afectados... Los niños que viven en un mundo con SIDA.

Referencias

1. The working group of mother-to-child transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV in Africa, America and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Def Syndr* 1995; 8: 506-10.
2. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STD surveillance. Report on the Global HIV/AIDS Epidemic. Estimación en Diciembre 1999 Ginebra: World Health Organization; 1999. Disponible en [http / www.Unaids.Org / unaids / document / epidemio / report99.html](http://www.Unaids.Org/un aids / document / epidemio / report99.html).
3. Ramos JT, Ruiz-Contreras J, Bastero R, Barrio C, Moreno P, Delgado R et al. Estimación de la prevalencia de infección VIH en la embarazada, efectividad de la ZDV en la prevención de la transmisión vertical. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 245-9.
4. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA, Registros autonómicos de casos de SIDA, Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional. Informe Semestral n. 1, año 2000. Disponible en <http://www.msc.es/sida/epidemiologia/actualizada/2000-.01.pdf>
5. Echeverría LJ, Landa MJJ, Iribarren LJA. Evolution of the strategies in the attention to gestant woman HIV (+) and its influence in vertical transmission. In: *Final Program XIII International AIDS Conference*, Durban, South Africa, 9-14 July 2000; 107.
6. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission. *AIDS* 1998; 12: 831-7.
7. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type I from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-23, 134 Documentos de consenso de GESIDA sobre terapia antirretroviral y enfermedades asociadas al VIH (2000-2002).
8. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cottalorda J, Krivine A, Simon F et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-I disease. *JAMA* 1996; 275: 606-10.
9. Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekecewicz C, Mandelbrot L, Vigneron NC et al. Maternal virus load during pregnancy and mother to child transmission of human immunodeficiency virus type I: the French perinatal cohort studies. *J Infect Dis* 1997; 175: 172-5.
10. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF et al. Perinatal HIV transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280: 55-60.
11. Mofenson LM, Wilfert CM. Pathogenesis and interruption of vertical transmission. In: Pizzo PA, Wilfert CM, editors. *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998: 487-513.
12. *Boletín mensual SIDA/ETS, INDRE* 1995; 9: 1: 2828.
13. Gorbea RMC. *Manejo integral del binomio madre-hijo con VIH/SIDA*. 1ª ed. Ed. Manual Moderno. México 2003.
14. The International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-I: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001; 15: 357-68.
15. Ahmad N. The vertical transmission of human immunodeficiency virus type I: molecular and biological properties of the virus. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42: 1-34.
16. Ahmad N. Molecular mechanisms of human immunodeficiency virus type I mother infant transmission. *Adv Pharmacol* 2000; 49: 387-416.
17. Mok JQ, Giaquinto C, De Rossi A, Grosch-Worner I, Ades AE, Peckham CS. Infants born to mothers seropositive for human immunodeficiency virus. Preliminary findings from a multicentre European study. *Lancet* 1987; 1: 1164-8.
18. Matala E, Hahn T, Yedavalli VR, Ahmad N. Biological characterization of HIV type I envelope V3 regions from mothers and infants associated with perinatal transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17: 1725-35.
19. Hahn T, Ramakrishnan R, Ahmad N. Evaluation of genetic diversity of human immunodeficiency virus type I NEF gene associated with vertical transmission. *J Biomed Sci* 2003; 10: 436-50.
20. Husain M, Hahn T, Yedavalli VR, Ahmad N. Characterization of HIV type I that sequences associated with perinatal transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17: 765-73.
21. Zuber G, McDermott J, Karanjia S, Zhao W, Schmid MF, Barklis E. Assembly of retrovirus capsid- nucleocapsid proteins in the presence of membranes or RNA. *J Virol* 2000; 74: 7431-41.
22. Heath MJ, Derebail SS, Gorelick RJ, DeStefano JJ. Differing roles of the N- and C-terminal zinc fingers in human immunodeficiency virus nucleocapsid protein-enhanced nucleic acid annealing. *J Biol Chem* 2003; 278: 30755-63.
23. Freed EO. HIV-I gag proteins: diverse functions in the virus life cycle. *Virology* 1998; 251: 1-15.
24. Krishnamoorthy G, Roques B, Darlix JL, Mely Y. DNA condensation by the nucleocapsid protein of HIV-I: a mechanism ensuring DNA protection. *Nucleic Acids Res* 2003; 31: 5425-32.
25. Rice WG, Baker DC, Schaeffer CA, Graham L, Bu M, Terpening S, Clanton D, Schultz R, Bader JP, Buckheit RW Jr, Field L, Singh PK, Turpin JA. Inhibition of multiple phases of human immunodeficiency virus type I replication by a dithiane compound that attacks the conserved zinc fingers of retroviral nucleocapsid proteins. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 419-25.
26. Azoulay J, Clamme JP, Darlix JL, Roques BP, Mely Y. Destabilization of the HIV-I complementary sequence of TAR by

- the nucleocapsid protein through activation of conformational fluctuations. *J Mol Biol* 2003; 326: 691-700.
27. McGrath CF, Buckman JS, Gagliardi TD, Bosche WJ, Coren LV, Gorelick RJ. Human cellular nucleic acid-binding protein Zn²⁺ fingers support replication of human immunodeficiency virus type I when they are substituted in the nucleocapsid protein. *J Virol* 2003; 77: 8524-31.
 28. Heath MJ, Destefano JJ. A complementary single-stranded docking site is required for enhancement of strand exchange by human immunodeficiency virus nucleocapsid protein on substrates that model viral recombination. *Biochemistry* 2005; 44: 3915-25.
 29. Lu YL, Bennett RP, Wills JW, Gorelick R, Ratner L. A leucine triplet repeat sequence (LXX) 4 in p6 gag is important for *vpr* incorporation into human immunodeficiency virus type I particles. *J Virol* 1995; 69: 6873-9.
 30. Swofford DL. PAUP Phylogenetic analysis using parsimony and other methods, vol 400b2. Sunderland, MA: Sinauer associated; 1999.
 31. Posada DCK. MODELTEST: testing the model of DNA substitution. *Bioinformatics* 1998; 14: 817-8.
 32. Hahn T, Matala E, Chappey C, Ahmad N. Characterization of mother-infant HIV type I gag p17 sequences associated with perinatal transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15: 875-88.
 33. Segal DJ, Goncalves J, Eberhardy S, Swan CH, Torbett BE, Li X, Barbas CF 3rd. Attenuation of HIV-1 replication in primary human cells with a designed zinc finger transcription factor. *J Biol Chem* 2004; 279: 14509-19.
 34. Kuhner MK, Yamato J, Felsenstein J. Estimating effective population size and mutation rate from sequence data using Metropolis-Hastings sampling. *Genetics* 1995; 140: 1421-30.
 35. Centers for Disease Control and Prevention Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) in children under 13 years of age. *MMWR* 1987; 36: 225-36.

Correspondencia:

Dra. María del Carmen Gorbea Robles
Sociedad Mexicana de Pediatría
Tehuantepec Núm. 86-503
Col. Roma Sur 06760
México, D.F.
Correo electrónico:
gorbeau@prodigy.net.mx