

Transmisión vertical del VIH

C. Martí, A. Guntiñas, C. Sanz, G. Vegas, I. Bates, J.M. Peña*, R. Usandizaga

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

*Servicio de Medicina Interna.

RESUMEN

La prevención de la transmisión perinatal del virus de la inmunodeficiencia humana es uno de los objetivos prioritarios en el manejo de la paciente gestante infectada por el VIH. La eficacia de la zidovudina como método preventivo constituyó probablemente uno de los avances más importantes al respecto. Posteriormente se ha demostrado el beneficio de la terapia antirretroviral combinada en la reducción del contagio favoreciendo así mismo un mejor control materno. La finalización del embarazo mediante cesárea también disminuye los riesgos, aunque su beneficio parece más dudoso cuando la carga viral es muy baja. Por último, la lactancia debe ser evitada siempre que sea posible. Este artículo pretende revisar los aspectos más relevantes sobre la transmisión vertical del VIH así como aquellos otros que actualmente plantean más dudas. Por último, se exponen los resultados obstétricos y perinatales obtenidos en una muestra de 120 gestantes de nuestro hospital.

Palabras clave: Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Morbilidad perinatal.

SUMMARY

Prevention of perinatal transmission of the human immunodeficiency virus is a major goal in the management of pregnant women infected with HIV. Effectiveness of zidovudine as a preventive agent has been probably one of the most important advances in this regard. Later evidence has shown the benefit of employing combination antiretroviral therapy in reducing the transmission as well as in improving maternal control. Elective cesarean section reduces vertical transmission of HIV but its benefit is less clear when viral load is very low. If possible, HIV-infected women should avoid breastfeeding. This article reviews the main features of vertical transmission and points out several others which remain unclear. The article also provides some comments on the obstetrical and perinatal set of data obtained from a sample of 120 pregnant infected women at our hospital.

Key words: Human Immunodeficiency Virus (HIV). Perinatal morbidity.

Correspondencia: C. Martí
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario La Paz
Pº de la Castellana, 261
28046 MADRID

INTRODUCCIÓN

Actualmente se calcula que existen aproximadamente 50 millones de personas infectadas por el VIH (1), de las cuales alrededor de la mitad reside en el continente africano. Esta cifra global probablemente constituya una subestimación de la verdadera prevalencia debido a que, en muchos casos, la enfermedad no es declarada a las autoridades dada la falta de medios de muchos países en vías de desarrollo. En la última década del pasado siglo, la prevalencia e incidencia de infección por VIH en mujeres se ha visto alarmantemente incrementada, debido fundamentalmente al cambio en los patrones de contagio, entre los cuales la vía sexual se ha ido constituyendo como el principal mecanismo de transmisión.

Un elevado porcentaje de estas mujeres se encuentra en edad fértil, y aunque en contados casos la enfermedad merma la capacidad reproductiva, las posibilidades de que se produzcan gestaciones en la población de mujeres infectadas (y por tanto la posibilidad de transmisión a sus hijos) son realmente elevadas. Dado que la transmisión vertical es el mecanismo subyacente de contagio en aproximadamente el 90% de los casos de SIDA infantil, el problema alcanza unas dimensiones sanitarias y económicas descomunales. De este modo, en 1999 se registraron 570.000 casos de infecciones en niños, lo cual supone unas 1.600 infecciones diarias. En España se han recogido hasta junio de 1999, 886 casos de SIDA pediátricos de los cuales en 804, el contagio por vía materna ha supuesto el mecanismo fundamental de transmisión.

La incidencia de transmisión vertical del VIH varía en las distintas zonas geográficas del mundo, oscilando entre 15-30% en EEUU, 13-15% en Europa y disparándose estas cifras en el continente Africano donde se alcanzan tasas de transmisión del 40-50% (1). Es precisamente en estos países donde el problema alcanza una mayor magnitud, pues en estas zonas la prevalencia de infección en mujeres es mucho más alta y, por tanto, la afectación en edades pediátricas mucho mayor. Estas diferencias geográficas son debidas a la conjunción de un gran número de factores entre los que destaca sin duda el empleo de la lactancia materna en países más desfavorecidos, la existencia de una mayor proporción de mujeres que presentan infección aguda durante el embarazo, y por supuesto, una asistencia sanitaria más precaria a todos los niveles.

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH

El VIH puede transmitirse de la madre al hijo a través de tres vías fundamentalmente:

- *Intraútero*: el VIH puede atravesar la placenta, lo cual ha sido demostrado por la presencia del mismo en placentas de abortos del primer y segundo trimestre (32), así como en el líquido amniótico (20). Sin embargo, este mecanismo tiene una importancia relativamente baja, puesto que se ha demostrado que esto sucede únicamente en un 5%-7% (20, 31) de casos. La infección sucedida intraútero puede detectarse precozmente tras el nacimiento y generalmente desencadena una rápida progresión de la enfermedad.

- *Intraparto*: este constituye sin duda el período de máximo riesgo para que se produzca el contagio, y se calcula que el 65%-80% (17, 31) de los casos de transmisión vertical se lleva a cabo en este momento. Se barajan varios factores responsables de este mecanismo: por un lado, durante el parto se produce una mayor exposición de las mucosas neonatales a la sangre y mucosas maternas (17); por otro, la rotura de las membranas ovulares puede facilitar una infección ascendente; y por último, la posibilidad de absorción a nivel del tracto digestivo fetal (20). Además, con las contracciones uterinas es posible que se efectúen microtransfusiones maternofetales. Las infecciones ocurridas durante este período se detectan generalmente de forma algo más tardía que las anteriores (una semana después del nacimiento).

- *Postparto*: el contagio del VIH en este período es debido fundamentalmente a la transmisión a través del calostro (que presenta un alto contenido celular) y de la leche materna, y se calcula que esta vía puede ser responsable del 7-22% de los contagios (20). De este modo, se ha demostrado que el riesgo de infección es muy superior (hasta nueve veces mayor) en aquellos niños alimentados con lactancia materna que con fórmula artificial (50). Asimismo se ha evidenciado que la mayor parte de los casos de infección se producen en los primeros meses de lactancia, probablemente debido a la inmadurez del tracto gastrointestinal, y se calcula que la posibilidad de transmisión aumenta alrededor de un 0,05% por día de lactancia (18).

Por tanto, se puede concluir que el mayor riesgo de transmisión vertical del VIH, especialmente en poblaciones que no emplean lactancia materna, se produce en las semanas previas y durante el parto, puesto que la posibilidad de contacto entre sangre u otros fluidos maternos y el feto es claramente superior.

FACTORES MODIFICADORES DE LA TRANSMISIÓN PERINATAL DEL VIH (Tabla 1)

Muchas variables han sido estudiadas por su posible actuación en la transmisión vertical del VIH. Algunos de los factores pueden estar ligados a otras

Tabla 1
FACTORES MODIFICADORES DE LA TRANSMISIÓN PERINATAL DEL VIH

Factores maternos	- Carga viral - Factores inmunológicos - Hábitos tóxicos - Nutrición - Coinfecciones - Edad materna
Factores obstétricos	- RPM - Vía de finalización del embarazo
Factores fetales	- Prematuridad - Bajo peso - Gemelaridad
Lactancia materna	

variables en cuya presencia es frecuente observar mayor patología del embarazo. Además, algunos de estos factores pueden estar relacionados con la salud general de la gestante, y por lo tanto, no ser implicados directos sino agentes secundarios del mecanismo de infección. Estos factores modificadores pueden agruparse en tres grandes grupos según sea su relación con la madre, el feto o el curso y/o finalización del embarazo.

Factores Maternos

- **Carga viral:** la carga viral plasmática ha demostrado ser el factor predictivo más importante en el contagio perinatal del VIH. Cuanto mayor sea la viremia materna, mayor es la posibilidad de transmisión al feto (1, 10, 17, 31), no sólo en el período intraparto sino también incrementando el riesgo de transmisión intraútero. Se ha demostrado que la tasa de transmisión vertical es del 0% cuando la viremia está por debajo de 1000 copias, de un 20% cuando se sitúa entre 1000-10000 copias; 24,1% si las cifras oscilan entre 10001-50000; 31,6% entre 50001-100000 y alrededor del 63,3% cuando la carga viral supera las 100000 copias/ml(31). Tabla 2.

Sin embargo, algunos autores han descrito casos de transmisión perinatal en mujeres con cargas virales indetectables (31). Parece además, que la carga viral materna no sólo se relaciona con un mayor riesgo de contagio sino que también se asocia con mayor incidencia de prematuridad (53). Recientemente se ha publicado en la literatura la importancia de niveles elevados de VIH en las secreciones genitales y su relación con un mayor riesgo de transmisión vertical

Tabla 2
IMPORTANCIA DE LA CARGA VIRAL EN LA TRANSMISIÓN VERTICAL. GARCÍA ET AL. N ENGL J MED 1999; 341:385-393

RNA VIH (Copias/ml)	% TRANSMISIÓN
< 1000	0%
1000-10000	20%
10001-50000	24,1%
50001-100000	31,6%
> 100000	63,3%

(1, 10). Niveles incrementados parecen relacionarse así mismo con recuentos bajos de linfocitos CD4+.

- **Niveles de linfocitos CD4:** niveles bajos de CD4 facilitan la infección por VIH. Numerosos estudios han demostrado que el recuento y porcentaje de estos linfocitos actúan como factor de riesgo fundamentalmente cuando el recuento es inferior 400/μl o la proporción de CD4 se sitúa por debajo del 29% del total de linfocitos (17). Otros trabajos sugieren que el bajo recuento de CD4 no es más que una manifestación indirecta de una carga viral elevada y de una enfermedad en estadios más avanzados (la transmisión es mayor si la enfermedad ha progresado a SIDA o la infección es sintomática) (19-21).

- **Otros factores inmunológicos:** recientes estudios demuestran que la existencia de mutaciones en el receptor que emplea el VIH para infectar la célula pueden actuar como protección frente a dicha transmisión. Así, la mutación en el receptor CCR-5 (en individuos homocigotos) ofrece protección frente al contagio sexual en adultos y disminuye la transmisión perinatal (22).

- **Conductas de riesgo maternas:** el tabaquismo, el empleo de drogas duras (cocaína, heroína), la actividad sexual frecuente durante el embarazo y el alcohol favorecen la transmisión vertical (23-28).

- **Edad materna >30 años:** ciertas publicaciones confirman el incremento de riesgo conforme aumenta la edad a partir de los 30 años (24). Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar este hecho (1).

- **Coinfecciones:** la existencia de seropositividad para el CMV o el VEB se relaciona con mayor riesgo de contagio fetal (25) así como la coexistencia de infecciones cervicovaginales o úlceras en el tracto genital (30). La coinfección por el virus de la hepatitis C no sólo facilita la mayor transmisión vertical de éste último sino que además parece incrementar las posibilidades de contagio por el VIH (55).

- **Factores nutricionales:** el déficit de vitamina A se ha descrito como factor favorecedor de la transmi-

sión perinatal debido a que puede debilitar el sistema inmunitario y producir alteraciones en la integridad de la mucosa intestinal (11). Sin embargo, la suplementación con esta vitamina a gestantes VIH no produjo ningún cambio sobre las tasas de transmisión (20).

Factores Obstétricos

- **Rotura prematura de membranas:** la RPM se ha asociado con un mayor riesgo de contagio fetal debido a una mayor exposición a las secreciones cervicovaginales infectadas. Son numerosos los estudios que demuestran que la RPM superior a 4 horas eleva el riesgo de contagio de un 14% a un 25% o incluso llegar a doblar la posibilidad de infección (2, 19). Un estudio muy reciente del International Perinatal HIV Group ha establecido el incremento de riesgo horario en casos de RPM, de forma que cada hora que pasa aumenta el riesgo de transmisión un 2%, independientemente de la vía de finalización del parto (41).

- **Otros factores relacionados con el embarazo:** la realización de técnicas de diagnóstico prenatal invasivas (amniocentesis, funiculocentesis), así como la coriamnionitis crónica, pueden favorecer la liberación de citocinas y la infiltración de leucocitos infectados en el líquido amniótico, favoreciendo el contagio prenatal (21,50). Como ya se expuso anteriormente, la aparición de dinámica uterina puede favorecer pequeñas microtransfusiones de sangre entre la madre y el feto. El riesgo de transmisión se ve asimismo incrementado con el empleo de electrodos de monitorización interna.

- **Vía de finalización del embarazo:** aunque estudios iniciales no arrojaron diferencias en las tasas de transmisión en niños nacidos por cesárea o parto vaginal (3,6), múltiples trabajos posteriores han demostrado el beneficio de la cesárea en la reducción de este riesgo (39, 40, 42, 44, 45, 49) hasta en un 50% (10, 43). Sin embargo, la mayoría de estos estudios demuestran que el beneficio de la cesárea en la prevención del contagio se produce únicamente cuando se trata de una cirugía programada, y pierde casi toda su eficacia cuando el parto se ha instaurado o se ha producido la rotura de las membranas ovulares (31, 39, 40, 42, 49). La tasa de transmisión se iguala con el parto vaginal cuando se realiza la cesárea de forma urgente. Aunque en la mayoría de los países desarrollados se lleva a cabo una cesárea programada a gestantes VIH, actualmente se encuentra en debate si es necesaria esta intervención en pacientes con bajo riesgo de contagio, fundamentalmente aquellas que tengan viremias por debajo de 1000 copias/ml (39, 40, 49) en el último trimestre. Uno de los factores en contra de la cesárea es la ma-

yor propensión que tiene la población de gestantes VIH a presentar complicaciones postquirúrgicas (sobre todo aquellas con enfermedad más avanzada), y de este modo se ha demostrado una mayor tendencia a la aparición de endometritis, infección de la herida o neumonía (1, 38), así como un leve incremento de la mortalidad materna (38, 49). Existe también controversia con respecto a las diferencias entre el parto vaginal eutócico y los partos instrumentales (forceps, ventosa) en la transmisión vertical. Aunque algunos trabajos demuestran un mayor riesgo con el parto instrumental (21), otros no establecen diferencias (1).

Factores relacionados con el feto

- **Prematuridad y bajo peso:** tanto una edad gestacional por debajo de las 34 semanas (4) como un peso inferior a los 2500 gramos (2, 5) se han asociado con un mayor riesgo de contagio, probablemente como consecuencia de la mayor inmadurez del sistema inmune de niños pretérmino. El riesgo de prematuridad es superior en mujeres con enfermedad más avanzada.

- **Gemelaridad:** dos estudios han demostrado el mayor riesgo de infección en el primer gemelo (aproximadamente el doble), independientemente de la vía de finalización del embarazo (6, 7).

Lactancia Materna

Como ya se comentó en otro apartado, la lactancia materna incrementa el riesgo de transmisión vertical hasta en un 22%. El 44% de todas las transmisiones del VIH en alimentados con lactancia materna fueron atribuibles a este hecho (50). El VIH se ha aislado en la leche libre de células y se ha demostrado una relación lineal entre la probabilidad de transmisión vertical y la duración de la lactancia (3,5% tras 5 meses, 7,0% tras 11 meses, 8,9% tras 17 meses y del 10,3% tras 23 meses) (8)

MEDIDAS PARA REDUCIR LA INFECCIÓN PERINATAL

Desde el descubrimiento del VIH y de la posibilidad de contagio fetal, numerosas medidas han surgido para intentar prevenir la transmisión materno-infantil. En ausencia de tratamiento la posibilidad de contagio se sitúa en torno al 25%. Actualmente, las medidas más desarrolladas son aquellas destinadas a evitar la replicación viral, mediante el empleo de fármacos antirretrovirales. Sin embargo, cada vez van apareciendo nuevas intervenciones no antirretrovirales, que buscan una elevada eficacia evitando o reduciendo los efectos adversos que pudieran derivar del tratamiento farmacológico.

Intervenciones antirretrovirales

• **Eficacia de la zidovudina (AZT):** son múltiples las pautas que se han empleado con la zidovudina, y todas ellas han demostrado ser eficaces en mayor o menor medida. Sin embargo la pauta más eficaz, y la más extendida es el régimen de **tres partes** establecido por el PACTG (Pediatric AIDS Clinical Trial Group). Este consiste en la administración de AZT anteparto (iniciado a partir de la semana 14), AZT intravenoso durante el parto y AZT oral al neonato en las primeras seis semanas de vida. Tabla 3.

Tabla 3
RÉGIMEN PACTG 076

Anteparto	AZT v.o 500 mg/d a partir de la semana 14-34 y resto del embarazo
Intraparto	AZT i.v 2mg/Kg 1 hora + 1 mg/Kg hasta el parto
Postparto	AZT v.o 2mg/Kg primeras 6 semanas vida

Este régimen ha demostrado una disminución en el riesgo de contagio de hasta el 70%. Únicamente empleando esta pauta, la tasa de transmisión vertical se reduce al 7,6%. Parece que la eficacia de la zidovudina está relacionada con la disminución de la viremia así como de los niveles virales en las secreciones cervicovaginales (1), pero fundamentalmente su efecto radica en un bloqueo de la transmisión viral tras la exposición del neonato a fluidos maternos (31). En principio, todas las gestantes VIH deben ser aconsejadas sobre la toma de AZT independientemente de su carga viral o del recuento de linfocitos CD4. Algunos autores recomiendan su uso aunque la zidovudina no estuviera incluida en su tratamiento previo, incluso en casos de enfermedad avanzada o de terapia previa con este fármaco. Uno de los prin-

cipales inconvenientes que representa este régimen de tratamiento es su complejidad así como su elevado coste, inasequible para aquellos países en vías de desarrollo. Por ello se llevaron a cabo estudios con pautas cortas de zidovudina en las cuales el tratamiento se efectuaba únicamente al final del embarazo e intraparto complementado en ocasiones con la administración de zidovudina al neonato. La mayor parte de la eficacia se conserva con estos tratamientos abreviados llegando a reducir la tasa de transmisión en un 37-50% (31). Tabla 4.

• **Combinación de análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa:** sólo un estudio se ha llevado a cabo hasta la fecha (PETRA) en el cual se empleaba una combinación por vía oral de zidovudina y lamivudina (3TC) a partir de la semana 36; administración intraparto y la misma combinación también por vía oral al neonato durante una semana. La transmisión se reduce con este régimen en un 50%, quedando la tasa final en un 8.6%. Sin embargo, el coste de este tratamiento es también bastante elevado (500-600\$) (10).

• **Eficacia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa:** en la búsqueda de pautas abreviadas de tratamiento antirretroviral, se llevó a cabo un estudio (HIVNET 012) comparando la eficacia de la zidovudina con la de un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa: la nevirapina, cuyos niveles en sangre se mantienen hasta una semana. Se administraron ambos fármacos únicamente intraparto (nevirapina en dosis única) y postparto (nevirapina en dosis única v.o frente a AZT durante una semana) (1). Con esta pauta la nevirapina ha demostrado ser más eficaz en la reducción de la tasa de transmisión (hasta un 47%), con una tasa de contagio total del 13,1% y un menor porcentaje de aparición de efectos adversos (tabla 5). Cabe destacar de esta pauta, no sólo su sencillez, sino también su reducido coste (sólo 4\$).

Tabla 4
PAUTAS EMPLEADAS DE ZIDOVUDINA

Estudio	Lactancia	Pauta zidovudina	Tasa transm.	Coste
PACTG 076 (USA)	NO	Anteparto Intraparto (i.v.) Postparto (6 sm)	8,3% (reducción del 68%)	800-1000\$
Thai (Tailandia)	NO	Anteparto (36s) Intraparto (v.o)	9,4% (reducción del 50%)	200-400\$
Côte d'Ivoire	SI	Anteparto (36s) Intraparto (v.o)	15,7% (reducción del 37%)	200-400\$
DITRAME (Burkina Faso, Tailandia)	SI	Anteparto (36s) Intraparto (v.o) Postparto (1 sm)	18% (reducción del 38%)	210-360\$

Tabla 5
NEVIRAPINA FRENTE A ZIDOVUDINA

	Nevirapina	Zidovudina
% niños infectados (14-16 semanas)	13%	25%
Efectos adversos severos	0,7%	1,4%

• **Terapia antirretroviral combinada:** se trata de la combinación de tres o más agentes farmacológicos entre los que se incluye bien un inhibidor de la proteasa o bien un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. Actualmente constituye el tratamiento habitual en cualquier paciente con infección por VIH y es la pauta recomendada también en mujeres gestantes. Esta estrategia conduce a la máxima supresión viral, la eficacia más duradera, un retraso en la aparición de resistencias y constituye, así mismo, una forma de preservar opciones futuras de tratamiento para la madre. Se han publicado estudios con series de pacientes pequeñas(12) en los cuales la transmisión, si bien no era nula, quedaba reducida únicamente a un 2%.

• **Inconvenientes del empleo de fármacos antirretrovirales:** son dos los problemas fundamentales a tener en cuenta en mujeres sometidas a estos tratamientos:

* *Aparición de resistencias farmacológicas:* el tratamiento en forma de monoterapia favorece la aparición de cepas virales resistentes. Este fenómeno puede suponer un mayor riesgo de transmisión vertical al disminuir la eficacia del tratamiento, pero fundamentalmente puede suponer mayores dificultades en el establecimiento de pautas de tratamiento posteriores al embarazo. La aparición de resistencias puede surgir con el empleo de zidovudina en monoterapia, especialmente si la paciente ha recibido este fármaco con anterioridad. A pesar de todo, esto no se considera un inconveniente serio y se sigue recomendando su uso durante la gestación, añadiéndolo al tratamiento previo (si no fuera parte de éste) o aunque se sospeche que puedan existir cepas resistentes (1). Mayores son los problemas que surgen con el empleo de nevirapina en monoterapia, pues el virus desarrolla resistencia frente a ella con gran rapidez. Además, debido a su metabolización a nivel hepático vía citocromo p450, tratamientos prolongados con este fármaco (iniciados anteparto) pueden provocar autoinducción a nivel hepático y disminuir su eficacia (10). Para evitar la aparición de resistencias se recomienda siempre que ello sea posible, el empleo de tratamientos combinados frente a monoterapia (10).

* *Toxicidad de los fármacos antirretrovirales:*

puesto que la mayoría de los fármacos antirretrovirales atraviesan la placenta (1) existe riesgo de teratogenicidad, sobre todo con el uso de los mismos durante las primeras semanas de gestación. Cabe destacar que todos los inhibidores de la transcriptasa inversa, nucleósidos o no, a excepción de la didanosina, pertenecen a la categoría C de la FDA, esto es, no se ha demostrado su seguridad en el embarazo en humanos, pero existen estudios en animales que demuestran riesgo fetal. Aunque los estudios más recientes no han encontrado incremento en la aparición de defectos congénitos tras el uso de estos fármacos durante el embarazo, incluido el primer trimestre (13), la mayoría de los autores coinciden en que todavía son necesarios estudios a más largo plazo. Sin duda la zidovudina ha sido el fármaco más estudiado, y el efecto adverso más frecuente tras su uso es la aparición de una anemia moderada que suele corregirse unas semanas tras el nacimiento. A pesar de haberse demostrado su efecto carcinogénico en animales, hasta la fecha no se ha registrado ningún caso en humanos (1). La combinación de AZT y 3TC parece incrementar la incidencia de prematuridad (2) y se han registrado algunos casos de toxicidad mitocondrial (14) en un estudio francés, aunque trabajos posteriores no han confirmado este hecho (15). Los inhibidores de la proteasa pueden producir cierta intolerancia glucídica por lo que las pacientes que los reciban como parte de su tratamiento deben ser estrechamente vigiladas mediante controles glucémicos (10). Algunos fármacos antirretrovirales continúan sin embargo formalmente contraindicados como es el caso del efavirenz y el indinavir (ambos análogos no nucleósidos) por su posible relación con malformaciones fetales en primates (1, 10). Aunque ha sido largamente discutido, parece que la terapia combinada no incrementa el riesgo de prematuridad ni de bajo peso, y que son probablemente otros factores relacionados con esta población de mujeres los que puedan provocar estos fenómenos (51).

• **Recomendaciones actuales en la terapia antirretroviral durante el embarazo**

* *Terapia antirretroviral en países desarrollados:* la iniciación y elección de la terapia antirretroviral debe estar basada en los mismos criterios que en pacientes no gestantes (recomendaciones del CDC). A pesar de todo, incluso si el tratamiento óptimo que recibe una paciente no incluye zidovudina, conviene que ésta sea añadida (régimen de tres partes). En pacientes que estuvieran ya en tratamiento, cabe la posibilidad de continuarlo una vez diagnosticado el embarazo o bien, suspenderlo y reiniciarlo pasada la semana 14. Siempre que se interrumpa el tratamiento es fundamental que todos los fármacos se suspendan

y reinicien posteriormente de forma simultánea. Aquellas mujeres que no recibieran tratamiento previo deben comenzar pasado la semana 14 (1, 10). Además del tratamiento anteparto conviene emplear zidovudina intraparto así como su administración al neonato. Las pacientes no tratadas que se presentan en el momento del parto se ven claramente beneficiadas del empleo de la segunda y tercera parte del régimen de zidovudina PACTG 076 (1).

* *Terapia antirretroviral en países en vías de desarrollo:* como ya se comentó, tanto el régimen de tres partes de AZT como el empleo de terapia antirretroviral combinada suponen un gasto farmacéutico inasequible para aquellos países subdesarrollados, que son precisamente los que sufren una mayor incidencia de la enfermedad. Cabe la posibilidad de emplear pautas cortas de zidovudina (intraparto y postparto al neonato), zidovudina al neonato exclusivamente (9) o el empleo de nevirapina en una dosis única materna y otra fetal.

• **Consideraciones farmacocinéticas de la terapia antirretroviral en el embarazo:** estudios recientes han demostrado que la eficacia del tratamiento antirretroviral en la prevención de la transmisión perinatal puede verse afectada por el peso materno. De este modo, pesos superiores a los 82 kg reducen la eficacia de la zidovudina al 26% (18).

• **Inmunización:** tanto la inmunización pasiva con inmunoglobulina hiperinmune como con vacuna (estudios en primates), no han ofrecido hasta la fecha resultados alentadores (17).

Intervenciones no antirretrovirales

• **Cesárea programada:** las recomendaciones internacionales actuales incluyen la realización de cesárea programada a partir de la semana 38 (49, 54). La eficacia de la cesárea ha sido demostrada por múltiples estudios, pudiendo llegar a reducir la transmisión vertical en un 85%-98% cuando se combina con el régimen de tres partes de zidovudina (31, 44) e incluso en un 99% cuando se emplea terapia antirretroviral combinada (31, 42). Diversos estudios han demostrado que la relación coste/beneficio de la cesárea es favorable en mujeres tanto con tratamiento (40), como sin él (39). Sin embargo, esta intervención no está exenta de riesgos, y al igual que en la mujer no infectada, la morbimortalidad es superior a la del parto vaginal, con una mayor incidencia de complicaciones, sobre todo de tipo infeccioso, en mujeres que, además, se encuentran habitualmente inmunocomprometidas (38, 49). Se ha demostrado que el beneficio derivado de la cesárea se anula en aquellos casos en los que el parto ya está instaurado, o bien, se ha producido la rotura de las membranas

ovulares. Actualmente, se baraja la posibilidad de evitar la cesárea en mujeres con viremias inferiores a 1000 copias/ml en las cuales la posibilidad de contagio es la misma independientemente de la vía de finalización del embarazo (39, 40, 49). Una vez más, en países en vías de desarrollo surge la dificultad de llevar a cabo esta intervención y, caso de poder realizarse, la posibilidad de aparición de complicaciones es muy superior, por lo que hasta el momento esta medida parece desestimada en dichas zonas (1).

• **Lavado del canal del parto con clorhexidina:** se ha demostrado *in vitro*, que el gluconato de clorhexidina en concentraciones del 0,2%, inactiva el VIH (35, 36). Como consecuencia, se ha propuesto realizar lavados vaginales con esta sustancia como método para reducir la transmisión madre-hijo del VIH. Se han publicado dos trabajos llevados a cabo en Malawi (37) y en Kenia (34) en los cuales se hicieron lavados vaginales con clorhexidina al 0,25% y al 0,4%. Ninguno de los dos ha demostrado diferencias en la transmisión perinatal estadísticamente significativas aunque es posible que el lavado previo a la rotura de las membranas ovulares sea efectivo (34). Sin embargo, la opción del lavado vaginal merece la realización de futuros estudios dada su simplicidad y bajo coste.

• **Profilaxis de corioamnionitis:** la corioamnionitis se asocia con inflamación y la activación de células inmunológicas placentarias así como con la posible aparición de pequeñas brechas en la barrera placentaria que permitirían el paso de virus o de linfocitos infectados de la madre al feto. Esta aseveración ha sido evaluada y confirmada por varios estudios (44). Por lo tanto, la profilaxis con antibióticos de la corioamnionitis podría suponer un descenso en la tasa de transmisión, aunque todavía falta conocer los resultados de estudios que se están llevando a cabo al respecto.

• **Diagnóstico precoz y tratamiento de las úlceras genitales:** el tratamiento de algunas enfermedades de transmisión sexual, como la sífilis o el herpes no sólo disminuiría la afectación neonatal por estos agentes sino que reduce también las posibilidades de contagio del VIH (10).

• **Supresión de la lactancia materna:** esta medida es factible en aquellos países desarrollados en los cuales existe acceso a una alimentación adecuada con fórmula así como disponibilidad de agua potable. En países en vías de desarrollo la OMS recomienda la lactancia materna en mujeres VIH puesto que las posibilidades de muerte por diarrea y deshidratación son elevadas en la alimentación con fórmula artificial. En un estudio reciente llevado a cabo en Kenia, la mortalidad fue similar en el grupo alimen-

tado con fórmula que con lactancia materna (si bien estas mujeres tenían acceso a agua potable) pero no así el contagio neonatal que fue nueve veces superior en los que recibieron lactancia materna (50).

RECOMENDACIONES SOBRE EL SEGUIMIENTO Y FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN EN MUJERES VIH

- Es imprescindible la realización de serología frente al VIH a toda la población gestante independientemente de los factores de riesgo que pueda presentar la mujer. Conviene realizar la detección de anticuerpos de forma precoz en el primer trimestre.

- Las pacientes deben recibir terapia antirretroviral durante el embarazo siguiendo los mismos criterios que los aceptados para el adulto. El tratamiento debe incluir zidovudina y ésta debe administrarse invariablemente durante el parto (mínimo durante 3 horas previas) y al neonato. En mujeres con tratamiento previo éste puede continuarse o bien postponerse hasta la semana 14; y siempre se administrará pasada estas semanas en mujeres sin terapia previa.

- Se recomienda la finalización del embarazo mediante cesárea programada a las 37-38 semanas de gestación siempre que exista un deterioro inmunológico ($CD4 < 200$), la carga viral sea detectable o el tratamiento antirretroviral no sea mediante triple terapia (54). Sin embargo, el beneficio derivado de la cesárea es dudoso si se ha producido la rotura de las membranas ovulares o bien la viremia materna está por debajo de las 1000 copias/ml (49).

- Deben ser evitadas aquellas medidas invasivas que puedan favorecer el contagio: amniocentesis para detectar la madurez pulmonar (49), empleo de electrodos o realización de microtomías (54).

- Limpieza cuidadosa de la piel del neonato previa la administración de la vitamina K.

- Suprimir invariablemente la lactancia materna

RESULTADOS DE UN ESTUDIO RETROSPECTIVO REALIZADO EN EL HOSPITAL LA PAZ

Material y métodos

Se han recogido las historias de los embarazos y partos de 113 mujeres, con un total de 119 partos (uno gemelar) y 120 niños, entre los años 1994-2001.

Características epidemiológicas de la muestra

- Edad media: 30 años
- Forma de contagio:

- * ADVP: 51,9%

- * Sexual: 44,5%

- * Desconocido: 1.8%

- Estadio CDC: La mayoría de las pacientes se encontraban asintomáticas (estadio A) y sólo un pequeño porcentaje presentaba características definitivas de SIDA.

- * Estadio A: 58,2% (A1 20,9%; A2 29,1%; A3 8,2%)

- * Estadio B: 18,3% (B1 5,5%; B2 5,5%; B3: 7,3%)

- * Estadio C: 5,4% (C2 0,9%; C3 4,5%)

- Coinfecciones: en nuestro estudio, más de la mitad de las pacientes presentaron coinfecciones por virus de la hepatitis, coincidiendo con los datos de otras publicaciones. Por lo tanto es imprescindible llevar a cabo un cribaje de estas infecciones en pacientes VIH positivo.

- * Hepatitis B: 10,9%

- * Hepatitis C: 51,8%

Resultados

Curso del embarazo

- Terapia antirretroviral: el 81% de las pacientes recibió terapia antirretroviral durante el embarazo. De ellas la mayoría recibió tratamiento con triple terapia (2 análogos nucleósidos+un inhibidor de la proteasa).

- * Monoterapia con zidovudina: 15%

- * Zidovudina+Lamivudina: 11%

- * Zidovudina+Lamivudina+inhibidor de la proteasa: 42%

- * Otras: 32%

- Evolución de los títulos de linfocitos CD4 y de las viremias a lo largo del embarazo: en la mayoría de las gestantes se obtuvo al menos una cifra de viremia y otra de los linfocitos CD4. Casi todas las gestaciones de los últimos tres años del estudio eran controladas con cifras trimestrales de CD4 y de viremia. Se analizó la relación entre las cifras de CD4 en cada trimestre y se observó que no había diferencias significativas en sus valores a lo largo de la gestación y no se observaron tampoco diferencias significativas con respecto al empleo de terapia antirretroviral. Así mismo, las viremias no se modificaron significativamente en mujeres con y sin tratamiento. Probablemente estos resultados sean debidos al escaso número de pacientes (tan sólo el 11%) que no recibieron tratamiento.

- Aparición de patología obstétrica (figura 3): se analizaron las frecuencias de aparición de las patologías obstétricas más frecuentes: HTA, diabetes gestacional, amenaza de parto pretérmino y retraso del crecimiento intrauterino. Los valores obtenidos no

difieren con respecto a aquellos obtenidos en la población no infectada.

- * Curso del embarazo normal: 76%
- * HTA: 2%
- * Diabetes gestacional: 10%
- * APP: 7%
- * Retraso del crecimiento intrauterino: 5%

Finalización del embarazo

• Vía de finalización del embarazo: desde mediados de 1998, y de acuerdo con lo que se estaba publicando en la literatura, en el hospital La Paz se lleva a cabo la finalización del embarazo mediante una cesárea programada alrededor de la 37 o 38 semanas de gestación. En nuestro estudio el 79% de los embarazos finalizaron mediante cesárea de las cuales el 52% fueron intervenciones programadas, el 27% urgentes (generalmente con motivo de la instauración de dinámica en pacientes programadas para otro día), y el resto partos vaginales (figura 4).

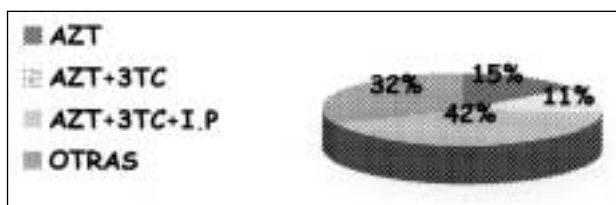


Figura 1: Proporción de pacientes con TAR

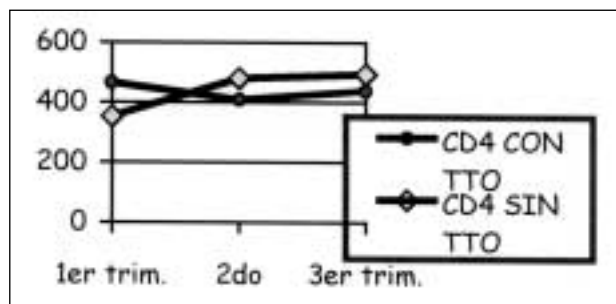


Figura 2: Niveles de CD4 a lo largo de la gestación

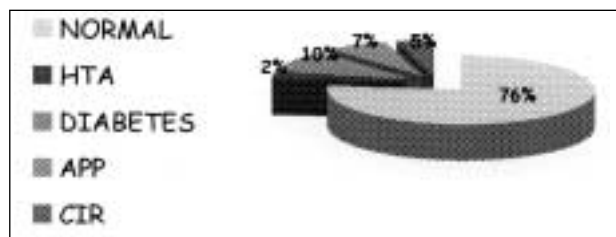


Figura 3: Aparición de patología obstétrica

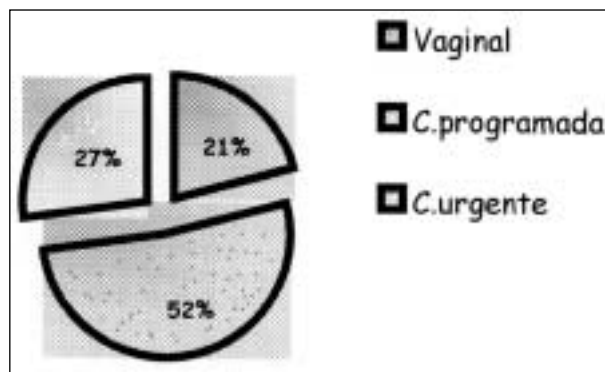


Figura 4: Vía de finalización del embarazo

• Edad gestacional media al término del embarazo: la edad gestacional media fue de 37 semanas.

• Horas de rotura de membranas ovulares previa al nacimiento: el valor medio fue de 1.1 h, muy por debajo del límite de riesgo de 4 horas.

• Administración de zidovudina intraparto: se administró el tratamiento completo de zidovudina intraparto (al menos tres horas previas) al 78,2% de las gestantes.

• Complicaciones postquirúrgicas: surgieron complicaciones en el 10,3% de las cesáreas. Un tercio de ellas fueron complicaciones infecciosas. El porcentaje de complicaciones no fue superior al esperado en la población normal.

Resultados perinatales

• Peso medio: el peso medio al nacimiento fue de 2733,73gramos

• Administración de zidovudina al neonato: se tuvo constancia de la administración al nacimiento de zidovudina en el 64.5% de los casos.

• Tasa de transmisión vertical: se detectaron tres casos de transmisión maternofetal (PCR positiva) de entre los datos de 97 niños. Se trataba en dos de los casos de gestaciones sin controlar, y ninguna de las tres recibió terapia antirretroviral. Dos de ellas finalizaron por vía vaginal (uno extraclínica) y la tercera fue una cesárea urgente por prematuridad (31 semanas) y presentación podálica. Los tres casos son anteriores a 1998. Por lo tanto, la tasa de transmisión vertical en nuestro estudio fue del 3,09%, y del 0% en gestantes infectadas posteriores a 1998. Recientemente se han detectado dos casos de infección neonatal, en gestaciones sin controlar de mujeres que desconocían su seropositividad.

Conclusiones

La prevención de la transmisión madre-hijo del VIH ha sido objeto de numerosos estudios y publica-

ciones. Sin duda, la carga viral materna supone el factor de riesgo de mayor relevancia para el contagio, aunque otros factores como la rotura prematura de membranas ovulares prolongada también incrementan el riesgo. La administración de fármacos antirretrovirales ha supuesto un giro radical en el pronóstico de estos niños, fundamentalmente desde que han comenzado a emplearse pautas combinadas de tratamiento que consiguen reducciones drásticas de las viremias maternas y, por tanto, minimizan el riesgo fetal. La finalización del embarazo mediante cesárea ha demostrado importantes reducciones de la tasa de transmisión sobre todo cuando se combina con terapia antirretroviral de elevada actividad (HA-ART), aunque su beneficio parece dudoso cuando las viremias son muy bajas o cuando se ha producido la rotura de las membranas ovulares.

En el estudio retrospectivo llevado a cabo en el hospital La Paz la tasa de transmisión no superó el 0% cuando se empleó de forma conjunta tratamiento antirretroviral ante e intraparto así como la finalización del embarazo mediante cesárea. Sin embargo, el estudio está limitado por dos factores: se trata de un estudio retrospectivo y además, contamos con un escaso número de pacientes que no recibieron ningún tratamiento lo que impide la obtención de resultados significativos con respecto al beneficio de su empleo.

A pesar de haber conseguido numerosos e importantes progresos en el manejo de la gestante VIH y en la reducción de la transmisión perinatal de la infección, todavía persisten al menos tres cuestiones sin esclarecer que habrá que resolver en un futuro. En primer lugar, existe una eficacia demostrada del empleo de terapia antirretroviral materna, pero desconocemos la seguridad de estos tratamientos a largo plazo para el niño. En segundo lugar, se ha comprobado el beneficio derivado de la terminación del embarazo mediante cesárea pero es imprescindible determinar si su realización es necesaria en todos los casos. Por último, es prioritario el establecimiento de pautas de actuación alternativas para aquellos países en vías de desarrollo que son los que sufren la infección muchas veces como auténticas pandemias.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Levine AM.** Mother-to-child HIV transmission and its Prevention. *HIV Clinical Management*. 2000.
2. **Landesman SH et al.** Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-1623.
3. **Blanche S, Rouzioux C, et al.** A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1989; 320: 1643-1648.
4. **European Collaborative Study.** Risk factors for mother to child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339: 1007-1012.
5. **Fang G, Burger H, Grimson R, et al.** Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1200-4.
6. **Goeddert JJ, Duliege AM, Amos CI, et al.** High risk of HIV-1 infection for first born twins: the International Register of HIV exposed twins. *Lancet* 1991; 338: 1471-5.
7. **Duliege AM, Amos CI, Felton S et al.** Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. *J Pediatr* 1995; 126: 625-32.
8. **Miotti PG, Taha TET, Kumwenda NI, et al.** The duration of breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA* 1999; 282(8): 744-9.
9. **Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al.** Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 1409-14.
10. **McGowan JP, Shah SS.** prevention of perinatal HIV transmission during pregnancy. *J-Antimicrob-Chemoter.* 2000. Nov; 46(5): 657-68.
11. **Semba RD.** Overview of the potential role of vitamin A in mother-to-child transmission of HIV-1. *Acta Paediatrica.*1997; 421, Suppl, 107-12.
12. **McGowan JP, Crane M, Wiznia AA.** Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 641-6.
13. **PharmaResearch Corp.** The Antiretroviral Therapy Pregnancy registry *Interim Report.* 1999.
14. **Blanche S, Tardieu M, Rustin P et al.** Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet.* 1999; 354: 1084-9.
15. **Morris AA, Carr A.** HIV nucleoside analogues: new adverse effects on mitochondria?. *Lancet.* 1999; 354: 1046-7.
16. **Mofenson LM, McIntyre JA.** Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. *Lancet.* 2000; 355: 2237-44.
17. **Edgeworth RL, Ugen KE.** Immunopathological factors for vertical transmission of HIV-1. *Pathobiology.* 2000; 68(2): 53-67.
18. **Dunn DT, Tess BH, Rodrigues LC et al.** Mother-to-child transmission of VIH: implications of variation in maternal infectivity. *AIDS* 1998; 12: 2211-16.
19. **Kuhn L, Steketee RW, Weedon J et al.** Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *J Infect Dis* 1999; 179: 52-8.
20. **Newell ML.** Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; 12: 831-7.
21. **Newell ML, Dunn D, Peckham CS et al.** Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet* 1992; 339: 1007-12.

22. **Samson M, Libert F, Doranz BJ et al.** Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382; 722-5.
23. **Turner BJ, McKee LJ, Silverman N et al.** Prenatal care and birth outcomes of a cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12: 259-67.
24. **Landesman SH, Kalish LA, Burns DN et al.** Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother-to-child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-23.
25. **Pitt J, Schluchter M, Jenson H et al.** Maternal and perinatal factors related to maternal-infant transmission of HIV-1 in P2C2 HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19: 462-70.
26. **Stratton P, Tuomala RE, Abboud R et al.** Obstetric and newborns outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 179-86.
27. **Burns DN, Landesman S, Wrigth DJ et al.** Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1997; 175: 1206-10.
28. **Bulterys M, Landesman S, Burns DN et al.** Sexual behavior and injection drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15: 76-82.
29. **Humphrey JH, Quinn T, Fine D et al.** Short-term effects of large-dose vitamin A supplementation on viral load and immune response in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 44-51.
30. **Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A et al.** Perinatal HIV-1 transmission: Interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA* 1998; 280: 55-60.
31. **McGowan JP, Shah SS.** Management of HIV infection during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12: 357-67.
32. **Phuapradit W, Panburana P, Jaovisidha A et al.** Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 in mid-trimester gestation. *AIDS* 1997; 11: 427-34.
33. **Dunn DT, Simonds RJ, Bulterys M, et al.** Interventions to prevent vertical transmission of HIV-1: effect on viral detection rate in early infant samples. *AIDS* 2000; 14: 1421-8.
34. **Gaillard P, Mwanjumba F, Verhofstede C, et al.** Vaginal Lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. *AIDS* 2001; 15: 389-96.
35. **Harbison MA, Hammer SM.** Inactivation of human immunodeficiency virus by Betadine products and clorhexidine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 16-20.
36. **Montefiori DC, Robinson WE Jr, Modliszewski A et al.** Effective inactivation of human immunodeficiency virus with chlorhexidine antiseptics containing detergents and alcohol. *J Hosp Infect* 1990; 15: 279-82.
37. **Biggar RJ, Miotti PG, Taha TE, et al.** Perinatal intervention trial in Africa: effect of birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet* 1996; 347: 1647-50.
38. **Watts H, Lambert JS, Stiehm ER, et al.** Complications according to the mode of delivery among human immunodeficiency virus-infected women with CD4 lymphocyte counts of < 500/ μ l. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:100-7.
39. **Mrus JM, Goldie SJ, Weinstein MC, et al.** The cost-effectiveness of elective Cesarean delivery for HIV-infected women with detectable HIV RNA during pregnancy. *AIDS* 2000; 14: 2543-52.
40. **Halpern MT, Read JS, Ganoczy Dara, et al.** Cost-effectiveness of cesarean section delivery to prevent mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS* 2000; 14: 691-700.
41. **The International Perinatal HIV Group.** Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS* 2001; 15: 357-68.
42. **Grosch-Wörner I, Schäfer A, Oblanden M, et al.** An effective and safe protocol involving zidovudine and caesarean section to reduce vertical transmission of HIV-infection. *AIDS* 2000; 14: 2903-11.
43. **Gibb DM and Tess BH.** Interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV-infection: new developments and current controversies. *AIDS* 1999, 13 (Suppl A): S93-S102.
44. **Mofenson LM and Fowler MG.** Interruption of materno-fetal transmission. *AIDS* 1999, 13 (Suppl A): S205-14.
45. **The European Mode of Delivery Collaboration Trial:** Caesarean section and antiretroviral treatment. *Lancet* 2000; 355: Correspondence.
46. **European Collaborative Study.** Level and pattern of HIV-1 RNA viral load over age: differences between girls and boys?. *AIDS* 2002; 16:97-104.
47. **Harris M and Montaner JS.** Clinical uses of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Rev Med Virol* 2000; 10: 217-29.
48. **Rovira MT, Antorn MT, Payá A, et al.** Human immunodeficiency infection in pregnant women, transmission and zidovudine therapy. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2001; 97: 46-9.
49. **ACOG committee opinion.** Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 73: 279-81.
50. **Mbori-Ngacha D, Nduati R, John G, et al.** Morbidity and mortality in breastfed and formula-fed infants of HIV-1 infected women. *JAMA* 2001; 286(19): 2413-20.
51. **Lambert JS; Watts DH, Mofenson L, et al.** Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team. *AIDS* 2000; 14(10): 1389-99.

-
52. **Castetbon K, Ladner J, Leroy V, et al.** Low birth-weight in infants born to African HIV-infected women: relationship to body weight. *J Trop Pediatr* 1999; 45(3): 152-7.
53. **O'Shea S, Newell ML, Dunn DT et al.** Maternal viral load, CD4 cell count and vertical transmission of HIV-1. *J Med Virol* 1998; 54(2): 113-7.
54. **SEGO.** Infección por VIH y gestación. Protocolos de procedimientos diagnósticos y terapéuticos en Obstetricia (actualización) 1999; 1-9.
55. **Hershow RC, Riester KA, Lew J et al.** Increases vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis-C coinfecting women. Women and Infants Transmission study. *J Infect Dis* 1997(8); 176(2): 414-20.