

# Infección por virus de inmunodeficiencia humana en el embarazo: Tratamiento anti-retroviral y vía de parto

FERNANDO ABARZÚA C., FELIPE NUÑEZ V., CORINNE HUBINONT, PIERRE BERNARD P., JEAN CIRE YOMBI y BERNARD VANDERCAM

## Human immunodeficiency virus (HIV) infection in pregnancy: Antiretroviral treatment (ART) and mode of delivery

---

Antiretroviral therapy (ART) administered to pregnant women infected with HIV diminishes the rate of perinatal viral transmission. This is true for mono-, bi-, or tri-therapy (HAART), with the greatest effects being seen in the latter case. Nevertheless, when these therapies are employed, potential risks to the mother and fetus must be considered. These risks include hyperglycemia, lactic acidosis, mitochondrial toxicity, cutaneous rash, hepatitis, hypertension, and premature labor. Elective caesarean section reduces the perinatal transmission of HIV in patients with or without monotherapy, but has not shown a benefit in patients on tri-therapy (HAART). This article reviews the evidence for and against antiretroviral therapy and elective caesarean section in the setting of HIV in pregnancy and proposes treatment guidelines for these patients.

**Key words:** Pregnancy, human immunodeficiency virus, perinatal transmission, antiretroviral therapy, HIV, HAART.

**Palabras claves:** Embarazo, virus de inmunodeficiencia humana, transmisión perinatal, terapia antiretroviral, VIH, TAR.

### Introducción

El embarazo otorga una oportunidad única de pesquisa, en población asintomática, de la infección por VIH. Para ello es necesario ofrecerle a toda paciente, en su primer control prenatal (con una adecuada consejería pre y post-test) la realización del examen de tamizaje. Sólo así se podrán poner en práctica las diversas estrategias para reducir la tasa de transmisión perinatal (TPN) del virus, que se analizarán en este artículo. Si la pesquisa es insuficiente la reducción de dicha transmisión será siempre limitada.

Hace más de una década se demostró que la

utilización de terapia anti-retroviral en madres infectadas con VIH reduce la transmisión perinatal del virus<sup>1</sup>. A partir de esa fecha numerosas publicaciones han confirmado este hallazgo y han ensayado diversos esquemas en relación a la duración durante el embarazo, parto y primeras semanas de vida del recién nacido, así como variadas combinaciones de anti-retrovirales (con uno, dos o tres fármacos). Con ello ha aumentado el número de mujeres expuestas a diversas anti-retrovirales, en los diferentes trimestres de embarazo.

Se ha ido acumulando información en relación a los beneficios de la terapia antiretroviral (TAR),

---

Pontificia Universidad Católica de Chile:  
Departamento de Obstetricia y Ginecología (FAC)  
Estudiante de Medicina (FNV)  
Catholic University of Louvain. Brussels, Belgium  
Saint Luc University Hospital  
Department of Internal Medicine (JCY, BV)

Recibido: 27 de mayo 2005  
Aceptado: 7 de octubre 2005

pero también de los efectos adversos o complicaciones, tanto para las madres como para los niños expuestos *in útero* a dicha terapia.

Con respecto a la vía de parto más adecuada en este escenario, el año 1999 se demostró que la operación cesárea electiva reduce la transmisión perinatal de VIH y se agrega con ello otro elemento importante en el manejo de estas pacientes<sup>2,3</sup>. Sin embargo, posteriormente con el ingreso de la terapia de alta potencia (HAART, de su sigla en inglés) en el manejo de mujeres embarazadas, el rol de la operación cesárea electiva ha vuelto a ser tema de discusión<sup>4</sup>.

El presente artículo revisa las evidencias que existen en relación a la reducción de transmisión perinatal de VIH con terapias anti-retrovirales, la presencia de efectos adversos para la madre y/o feto y recién nacido (RN) con dichos fármacos, el rol de la operación cesárea en pacientes que reciben TAR y, finalmente, da una opinión de los autores en relación al manejo de la paciente infectada por VIH en la gestación y parto.

### **Terapia anti-retroviral y transmisión perinatal**

La zidovudina (AZT) administrada como monoterapia reduce la TPN del VIH. El protocolo ACTG 076<sup>1</sup>, que incluyó 419 pacientes, mostró una tasa de transmisión de VIH de 22,6% en el grupo placebo *versus* 7,6% en los niños que recibieron AZT (reducción de 66%). La eficacia de AZT como monoterapia ha sido confirmada por numerosos estudios<sup>5-10</sup>, destacando además el protocolo ACTG 185<sup>11</sup> que incluyó pacientes en un estado más avanzado de la enfermedad y con un nivel de linfocitos CD4 más bajos que en el protocolo 076, y que además en 24% de los casos, ya habían recibido alguna terapia anti-retroviral. En todos estos estudios la tasa de transmisión perinatal de VIH fue del orden de 3 a 7% en el grupo tratado.

La llegada de nuevos medicamentos anti-retrovirales, tales como los inhibidores de proteasa (IP) o los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) ha permitido administrar TAR con dos o tres fármacos a las pacientes embarazadas, ya sea tanto por su propio tratamiento, como para prevención de la TPN de la infección. En un estudio francés que incluyó 445 embarazadas, lamivudina (3TC) se asoció a AZT a partir de las 32 semanas de amenorrea, se mantuvo en el parto y el RN recibió el mismo esquema hasta las 6 semanas de vida<sup>12</sup>. En ese estudio la tasa de transmisión perinatal fue de

1,6% en el grupo tratado con AZT/3TC *versus* 6,8% en un grupo control histórico que había recibido sólo AZT. En un estudio epidemiológico americano, la tasa de transmisión fue de 20% entre las pacientes que no recibieron tratamiento anti-retroviral durante el embarazo, 10,4% entre las que fueron tratadas con AZT en monoterapia, 3,8% entre las que recibieron una asociación de medicamentos que no incluía IP y 1,8% entre las que fueron tratadas por TAR con tres fármacos, incluidos los IP<sup>13</sup>. Otros autores, incluida nuestra experiencia, han corroborado el bajo riesgo de TPN de VIH existente al utilizar TAR con tres fármacos, que incluya IP (tasas de 0 a 3%)<sup>14-16,16a</sup>.

Los protocolos que presentan menores tasas de TPN incluyen administración de terapia durante el embarazo y parto (a la madre), y primeras semanas de vida (al RN). Protocolos con TAR de uno o dos fármacos mostraron menor transmisión si ésta comenzaba a las 28 semanas o antes, comparado con inicio a las 36 semanas de gestación<sup>16-b</sup>. La administración de terapia durante el parto es fundamental, y posteriormente al RN. En relación a éste se han realizado protocolos tan cortos como la administración de dos dosis de nevirapina o una semana de AZT, y lo que ha mostrado mayor reducción es el protocolo que considera 6 semanas de AZT (incluyendo siempre terapia pre e intra-parto) (Tabla 1).

Varios factores aumentan el riesgo de TPN. Desde el punto de vista virológico, destacan los que se relacionan con un estado más avanzado de la enfermedad: recuento bajo de linfocitos CD4, enfermedades constitutivas de SIDA y carga viral (CV) elevada.

Existe una directa relación entre la CV materna cercana al parto y la TPN, tanto en mujeres no tratadas como en las que reciben TAR. Sin embargo, no existe ningún valor de CV bajo el cual el riesgo sea nulo. Sin tratamiento, con carga viral menor a 1.000 copias ARN/ml el riesgo es de 10%. Con niveles de 1.000 a 10.000 copias ARN/ml el riesgo aumenta a 15-20%, y a 35% con niveles superiores a 10.000 copias ARN/ml. Estas tasas se reducen con la incorporación de TAR. En esquemas de monoterapia (principalmente AZT) el riesgo de transmisión es cercano al 1% con cargas menores de 1.000 copias ARN/ml; 6% con niveles de 1.000 a 10.000 y 12% con cargas superiores a 10.000 copias ARN/ml<sup>16c</sup>.

La forma más efectiva hoy disponible de lograr cargar virales indetectables es la HAART. En una paciente embarazada nuestro objetivo será lograr este nivel para el momento del parto. Si se comienza HAART durante el segundo trimestre de embarazo, un elevado número de pacientes

**Tabla 1. Tasa de transmisión perinatal (TPN) según diversos protocolos de terapia anti-retroviral (TAR)\***

Protocolo o autor	TAR	Período de administración						TPN		P
		14 sem	28-32 sem	36 sem	Parto	1 sem	6 sem	Interven- ción %	Placebo o no TAR %	
ACTG-076	AZT	■	■	■	■	■	■	8	25	0,001
Thai CDC	AZT			■	■			9	18	0,008
IvC	AZT			■				12	21	0,05
Petra -A	AZT/3TC			■				5	15	0,001
Petra -B	AZT/3TC				■	■		8	15	0,025
Petra -C	AZT/3TC				■			14	15	NS
ANRS	AZT/3TC v/s AZT		■	■	■	■	■	1,6	6	0,001
HIV NET	NVP v/s AZT					■	■	11	21	0,003
SAINT	AZT/3TC v/s NVP					■	■	10	13	NS
Morris 2000	Combinación con IP		■	■	■	■	■	0		
Lorenzi	Combinación con IP		■	■	■	■	■	2,7		
ECS	AZT	■	■	■	■	■	■	7	16	0,01
	AZT/3TC	■	■	■	■	■	■	0	16	0,001
	HAART (sin IP)	■	■	■	■	■	■	0	16	0,001
	HAART (con IP)	■	■	■	■	■	■	0,2	16	0,01
Morris 2005	Combinación con IP		■	■	■	■	■	0,9		

\*Para detalle de los protocolos y/o de los autores: ver texto. IP: inhibidor de proteasa; AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; NVP: nevirapina; HAART: terapia anti-retroviral altamente activa.

(98% de las pacientes en nuestra serie<sup>15,16</sup>) logrará este objetivo. Y de paso se evitará la exposición a TAR en el primer trimestre, período de la organogénesis embrionaria, y momento de mala tolerancia digestiva de la madre. En nuestro país, con la incorporación de VIH como patología con Garantía Explícita en Salud (GES), se considera la HAART como la indicada para la prevención de TPN. En la guía clínica respectiva se indica iniciar la TAR a las 24 semanas de gestación<sup>16d</sup>.

**Efectos adversos potenciales de la TAR**

*Parto Prematuro* (PP, definido como aquel que sobreviene antes de las 37 semanas de amenorrea) (Tabla 2):

El PP es el principal responsable de la mortalidad perinatal en el mundo, siendo esta complicación más frecuente en las pacientes infectadas con VIH que en la población general<sup>17-18</sup>.

Inicialmente los resultados referentes al riesgo de PP en las pacientes que recibían terapias de alta potencia fueron controversiales. En 1998, un

estudio descriptivo<sup>19</sup> que incluía 53 pacientes tratadas con biterapia o con triterapia mostró una elevada tasa de PP (30%), posteriormente un estudio colaborativo europeo, con 3.920 pacientes, mantuvo esta observación<sup>20</sup>; sin embargo, publicaciones posteriores no confirmaron esta hipótesis<sup>21,22</sup>.

Finalmente, un meta-análisis que consideró siete estudios clínicos, incluyendo 2.113 pacientes que recibieron algún tratamiento anti-retroviral, entre 1990 y 1998, y 1.143 pacientes infectadas no tratadas, mostró que el empleo de TAR combinado no aumentaba el riesgo de PP, de bajo peso al nacer o de Apgar bajo en comparación a las pacientes sin TAR o a las que recibieron sólo monoterapia<sup>23</sup>.

*Hiperglicemia e inhibidores de proteasa:* Se han descrito reportes que relacionan el uso de IP con hiperglicemia y diabetes mellitus<sup>24</sup>. Para mujeres infectadas usando un régimen que incluya IP se ha descrito una incidencia de diabetes gestacional de 3,5% versus TAR sin IP o no infectadas de 1,35%<sup>25</sup>; sin embargo, aún la evidencia es insuficiente como para confirmar estos

**Tabla 2. Incidencia de parto prematuro según diferentes combinaciones de tratamientos anti-retrovirales (TAR), y según diferentes autores**

Autor	Nº pacientes	TAR	Incidencia de parto prematuro %	P
Lorenzi, 2000	37	Combinación con IP*	33	
ECS, 2000	2.819	Sin TAR	16	
	555	AZT	17	
	188	Combinación sin IP	22	< 0,05
	101	Combinación con IP	29	< 0,02
Morris, 2000	89	Combinación con IP	19	
Morris, 2005	233	Combinación con IP	9	
Toumalala, 2002 Meta-análisis	1.143	Sin tratamiento	17	
	1.590	AZT	16	NS
	396	Combinación sin IP (no detalladas en artículo)	14	NS
	137	Combinación con IP (no detalladas en artículo)	18	NS

\*IP : inhibidor de proteasa; AZT zidovudina; N.S.: diferencia no significativa.

datos. Considerando que el embarazo sería una "condición hiperglicemiante" por la presencia de lactógeno placentario, parece prudente un control regular de glicemias en pacientes cuyo régimen incluya un IP.

*Hepatotoxicidad y rash cutáneo asociados a nevirapina:* La toxicidad hepática clínica tiene una incidencia de 4% de las pacientes que reciben nevirapina (2,5 a 11%), siendo fulminante o mortal en 0,04 - 0,4%<sup>26,27</sup> y relacionándose directamente al número de linfocitos CD4+/mm<sup>3</sup>, siendo 9,8 veces mayor en mujeres con recuento > 250 cel/mm<sup>3</sup><sup>28-31</sup>. Predominan síntomas inespecíficos (fatiga, náuseas, vómitos, etc)<sup>32</sup>. La incidencia de rash severo o letal es de 2%<sup>27</sup>, siendo también directamente proporcional al recuento de linfocitos CD4+. Ambas complicaciones tienen una prevalencia mucho mayor entre mujeres que hombres<sup>29,30,33-36</sup> concentrándose los efectos deletéreos durante las primeras 18 semanas de exposición. No se ha descrito esta complicación con las dos dosis utilizadas en el protocolo HIVNET 012<sup>37</sup> administradas sólo en el parto.

Con esta información nos parece que nevirapina no debe ser considerada como primera elección en esquemas anti-retrovirales en mujeres embarazadas sólo para reducir la TPN y que no tienen indicación terapéutica materna de TAR, pues ellas concentrarán todos los factores de riesgo: mujer, con CD4+ > a 250 cel/mm<sup>3</sup> y exposición

continuada por algunas semanas, no siendo un esquema favorable desde el punto de vista costo-beneficio.

*Toxicidad mitocondrial y análogos nucleósidos de transcriptasa reversa (ITRAN):* Generalmente asociada al uso prolongado, se ha descrito neuropatía, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, esteatosis hepática y acidosis láctica. Estos desórdenes se correlacionarían con pacientes predispuestos por desórdenes genéticos recesivos que expresan una disminución de la actividad mitocondrial en su función oxidativa de los ácidos grasos<sup>38-40</sup>.

• *Acidosis láctica y esteatosis hepática:* Descrita en general ante exposición prolongada (> 6 meses), la mayoría asociado al uso de d4T (stavudina) con una incidencia de 1,2%<sup>41</sup> y complicaciones severas como óbito fetal<sup>42</sup> y muerte materna<sup>43,44</sup> asociado principalmente a pancreatitis.

En el año 2001 la FDA de E.U.A. y la Autoridad de Medicina Europea advirtieron del reporte de 3 mujeres embarazadas que murieron a causa de acidosis láctica secundaria a uso de stavudina y didanosina (en un esquema de triterapia) y otras tres, con similar combinación, que no fallecieron<sup>45</sup>. No se sabe si la frecuencia de esta complicación es mayor durante la gestación.

Parece prudente prevenir a la paciente embarazada en relación a los síntomas de acidosis

láctica (náuseas, vómitos, dolor abdominal, disnea, debilidad), síntomas que desafortunadamente son inespecíficos durante la gravidez. Se debe efectuar en forma regular un seguimiento de enzimas hepáticas, bicarbonato y lactato y estar atento ante los síntomas evocadores.

• *Daño neurológico infantil*: Los primeros casos de disfunción mitocondrial fueron reportados en Francia. Se trató de una cohorte de 1.754 niños no infectados por el VIH, que nacieron de madres infectadas que habían recibido un tratamiento anti-retroviral durante el embarazo. Cuatro de los niños que fueron expuestos a AZT-3TC y cuatro entre los expuestos a AZT desarrollaron síntomas de disfunción mitocondrial durante los primeros meses de vida (0,45% de los niños expuestos a TAR)<sup>46</sup>. Dos de los niños del grupo AZT-3TC presentaron síntomas neurológicos severos responsables de su deceso. Recientemente el mismo grupo francés publicó la actualización de sus datos, reafirmando sus hallazgos, con una incidencia de 0,2% de los niños no infectados expuestos *in útero* a TAR<sup>47,48</sup>. Si bien la incidencia es bastante baja, es un riesgo que la madre debe saber previo al inicio de TAR.

*Preeclampsia (PE)*: Un reciente reporte retrospectivo español<sup>49</sup> describió una mayor incidencia de PE en pacientes con HAART (6,4%) con respecto a pacientes infectadas no tratadas o tratadas con monoterapia y a la población general en dicho centro (2,9%). Otros estudios han descrito una incidencia de PE menor a la población general y/o pacientes infectadas con VIH sin TAR, con bajo recuento de CD4+ y alta carga viral. En dichos estudios la incidencia de PE aumentaría significativamente en las pacientes con HAART hasta valores similares a los descritos para población no infectada con VIH<sup>50</sup>, siendo el aumento en la incidencia de PE directamente proporcional al tiempo de exposición a TAR (RR 1,32 de 1 a 6 meses; RR 1,36 para 12 meses; 1,51 para > 18 meses)<sup>51</sup>.

Por el momento, la evidencia existente no permite sacar conclusiones respecto de la real asociación entre TAR y PE; sin embargo, es una complicación que el médico tratante debería tener presente hasta que nuevos estudios puedan corroborar o descartar los datos expuestos recientemente.

*Teratogenia*: (Tablas 3 y 4). De acuerdo a los datos del Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report, con pacientes expuestas a TAR entre 1989 y 2003<sup>52</sup>, la prevalencia de defectos congénitos por 100 RN vivos entre las pacientes que recibieron cualquier TAR en el primer trimestre del embarazo fue de 2,8%

(35/1.242), y en las que lo recibieron en segundo y tercer trimestre fue de 2,2%. Al analizar las 3.160 pacientes que recibieron TAR en cualquier momento del embarazo fue de 2,5%. Estas cifras no difieren del 3,1% de defectos congénitos de la población general para E.U.A., de acuerdo al CDC de Atlanta. Para abacavir, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, stavudina y zidovudina existe un número suficiente de pacientes expuestas durante el primer trimestre como para detectar diferencias en la incidencia global de defectos congénitos, y también para defectos cardíacos y genito-urinarios, y estas diferencias no se han producido.

Cabe destacar que efavirenz, un análogo no nucleósido de uso frecuente en primera línea de HAART, está en categoría D de la FDA (Tabla 3). El APRegistry hasta julio de 2004 (datos prospectivos) incluye 5 de 188 recién nacidos, expuestos en primer trimestre, con defectos congénitos (sin un patrón específico). Y 4 casos retrospectivos de defectos del tubo neural en niños expuestos también en primer trimestre. Defectos similares se han observado en animales. Por ello debe evitarse en el embarazo, sobre todo en primer trimestre, y se les debe advertir de sus efectos a mujeres en edad fértil.

### Operación cesárea (Tabla 5)

• *Transmisión perinatal*. La operación cesárea electiva (es decir, antes del inicio espontáneo del trabajo de parto y antes de la rotura de membranas), permite reducir el riesgo de transmisión perinatal de VIH entre las pacientes que **no hubiesen** recibido profilaxis antiretroviral o que hubiesen recibido una en base a **monoterapia con AZT**<sup>2,3</sup>. En un estudio europeo que analizó la vía de parto como factor de riesgo, la tasa de transmisión fue de 1,8% entre las pacientes no tratadas (N = 51) o tratadas con AZT en monoterapia (N= 119) y que fueron randomizadas a operación cesárea electiva *versus* 10,5% entre las otras modalidades de parto.

Por otra parte, el efecto protector adicional de la operación cesárea no está demostrado entre las pacientes que tienen una carga viral indetectable gracias al empleo de una TAR con tres fármacos. Recordemos que en este subgrupo de pacientes la TPN fluctúa entre 0 y 2%. En consecuencia, el American College of Obstetrics and Gynecology recomienda una operación cesárea electiva a las pacientes que tengan una carga viral superior a 1.000 copias ARN/ml en una muestra cercana al parto<sup>53</sup>. En nuestra experiencia, entre todas las

**Tabla 3. Clasificación FDA\* para el uso de anti-retrovirales en embarazo, paso transplacentario, estudios de carcinogénesis y teratogénesis**

<b>Inhibidor nucleosídicos y nucleotídicos de transcriptasa reversa</b>	<b>Categoría FDA</b>	<b>Inhibidores de proteasa</b>	<b>Categoría FDA</b>
Abacavir (Ziagen®, ABC)	C	Amprenavir (Agenerase®)	C
Didanosina (Videx®, ddI)	B	Atazanavir (Reyataz®)	B
Emtricitabina (Emtriva®, ETC)	B	Fosamprenavir (Lexiva®)	C
Lamiduvina (Epivir®, 3TC)	C	Indinavir (Crixivan®)	C
Stavudina (Zerit®, d4T)	C	Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)	C
Tenofovir DF (Viread®)	B	Nelfinavir (Viracept®)	B
Zalcitabina (HIVID®, ddC)	C	Ritonavir (Norvir®)	B
Zidovudina (Retrovir®, AZT, ZDV)	C	Saquinavir (Fortovase®)	B

\*categorías FDA:

<b>Inhibidores no-nucleosídicos de transcriptasa reversa</b>	<b>Categoría FDA</b>	<b>Inhibidores de fusión</b>	<b>Categoría FDA</b>
Delavirdine (Rescriptor®)	C	Enfuvirtide (Fuzeon®)	B
Efavirenz (Sustiva®)	D		
Nevirapine (Viramune®)	C		

\*A: Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no demuestran riesgos para el feto. B: No existen estudios adecuados en mujeres embarazadas, pero estudios en animales no demuestran riesgos para el feto. C: La seguridad en humanos no ha sido determinada. Los estudios en animales no se han realizado o muestran riesgos fetales. El fármaco no debiese ser utilizado a menos que el potencial beneficio supere al potencial riesgo. D: Existe evidencia de riesgo fetal en humanos, pero el potencial beneficio de su uso en embarazo pudiese ser aceptable a pesar de sus riesgos. X El riesgo de su uso en embarazo sobrepasa claramente a un posible beneficio.

Fuente: ref 28.

**Tabla 4. Prevalencia de defectos congénitos por 100 recién nacidos vivos, expuestos a anti-retrovirales (ARV) durante el embarazo**

	<b>Nº</b>	<b>%</b>	<b>IC</b>
Nº RN vivos	3.160		
Nº RN vivos con al menos un defecto	78/3.160	2,5	2,0 - 3,1
ARV durante primer trimestre	35/1.242	2,8	2,0 - 3,9
ARV en segundo-tercer trimestre	43/1.918	2,2	1,6 - 3,0
Riesgo de defecto congénito en RN expuesto en primer trimestre <i>versus</i> segundo-tercer trimestre	Riesgo relativo : 1,3	0,8 - 2,0	

**Prevalencia de defectos congénitos por 100 recién nacidos vivos, según los diferentes anti-retrovirales, utilizados durante el primer trimestre**

<b>Fármaco</b>	<b>Defecto/RN vivos</b>	<b>Prevalencia (%)</b>	<b>IC</b>
Lamivudina	28/ 940	3,0	2,0 - 4,3
Zidovudina	25/ 886	2,8	1,8 - 4,1
Nelfinavir	10/ 343	2,9	1,4 - 5,3
Stavudina	7/ 323	2,2	0,9 - 4,4
Nevirapina	5/ 248	2,0	0,7 - 4,7

Fuente: ref 52

**Tabla 5. Tasa de transmisión perinatal según vía de parto y utilización de zidovudina**

Estudio	Tratamiento	Tasa de transmisión		OR (95 % IC)
		Cs electiva	Otro modo de parto	
Observacional (16)*	No AZT	10,4	19	0,49 (0,4-0,7)
	AZT	2	7,3	0,26 (0,07-0,7)
Randomizado (17)**	NO AZT	4	20	0,20 (0-0,8)
	AZT	1	4	0,20 (0-0,17)

\*ref 2; \*\* ref 3; Cs: operación cesárea.

pacientes que reciben HAART, 97,5% de ellas llegan al parto con una carga viral indetectable (< a 250 copias ARN/ml o < a 50 copias ARN/ml)<sup>15</sup>. Nuestra conducta con ellas es practicar la operación cesárea exclusivamente por razones obstétricas. Con ello se ha logrado 50% de éxito de parto vaginal hasta este momento.

- Riesgos maternos: Entre las pacientes que no están infectadas con VIH, la morbilidad y mortalidad asociada a la operación cesárea es mayor que la del parto vaginal. Las complicaciones, principalmente infecciosas, son 5 a 7 veces más frecuentes en las pacientes en las que se realiza una operación cesárea en trabajo de parto o después de la rotura de membranas si se compara con la que tienen un parto vaginal. Las complicaciones de la operación cesárea electiva son menores que las de la operación de urgencia, pero siguen siendo superiores a las del parto vaginal<sup>56,57</sup>. Entre las 497 pacientes del protocolo ACTG 185<sup>58</sup>, las pacientes que tuvieron su parto por operación cesárea electiva o de urgencia presentaron más endometritis, infección del sitio quirúrgico y neumonía que las pacientes con parto vaginal. Cabe destacar que la incidencia de dichas complicaciones fue similar a controles históricos no infectados con VIH.

En un reciente estudio que incluyó una gran proporción de pacientes sometidas a operación cesárea electiva exclusivamente para prevención de la transmisión perinatal, el síndrome febril post-parto fue significativamente mayor que en las pacientes con parto vaginal (1,85 veces más después de cesárea electiva, y 4,17 veces después de la operación de urgencia en comparación al parto vaginal)<sup>59</sup>. Concordando con otros estudios, la morbilidad fue mayor entre las pacientes con recuento de linfocitos CD4 bajos<sup>60,61</sup>.

### Lactancia materna

En los estudios actualmente publicados y que consideran la lactancia materna en el manejo de pacientes infectadas con VIH, con utilización de fármacos anti-retrovirales en el niño por un período breve o nulo, el riesgo de transmisión viral a través de esta práctica es del orden de 5 a 12%<sup>62-65</sup>. Existen en la actualidad protocolos en curso con administración prolongada de anti-retrovirales a la madre y/o hijo asociados a lactancia, cuya efectividad está por evaluarse.

Al día de hoy, y considerando la posibilidad de acceso a lactancia artificial y la baja tasa de mortalidad infantil asociada a síndrome diarreico, desaconsejamos la práctica de lactancia materna a nuestras pacientes.

**Breve reseña de la situación nacional:** Este año, y en esta misma revista la Comisión Nacional de SIDA publicó la evaluación epidemiológica de nuestro país<sup>66</sup>, desde el primer caso reportado, en 1984, hasta 2003. Incluye 12.500 pacientes (50% SIDA y 50% con infección asintomática). El 1,6% de los casos corresponde a transmisión vertical. El protocolo ACTG 076 se inició en 1996. Previo a ello la TPN era de 35%. Al iniciarse el protocolo se redujo a 9%, y en el período 1998-2003 (que coincide con el período en que se incorporó además la operación cesárea electiva) se redujo a 2,4%. Considerando que ahora se garantizará el acceso a terapia HAART para todas las mujeres embarazadas se debe esperar que la TPN sea aún más baja en los próximos años.

### Discusión

Cuando el médico se enfrenta a la situación del

control de embarazo de una paciente infectada con VIH es importante tener en cuenta ciertas consideraciones al respecto:

- No se debe omitir terapias conocidamente efectivas en mujeres embarazadas infectadas con VIH, a menos que los efectos adversos conocidos superen los beneficios.
- Es importante evaluar la terapia en el contexto de una paciente con ciertas peculiaridades fisiológicas como lo es el embarazo:
  - Posibles cambios en las dosis de fármacos: disminución del tránsito intestinal, aumento de agua y grasa corporal, gasto cardíaco y flujo renal y hepático, degradación placentaria, etc.
  - Posibles efectos adversos para la madre: toxicidad mitocondrial, hepatotoxicidad, rash cutáneo.
  - Potenciales efectos deletéreos a corto y largo plazo para el feto y RN (teratogenia, carcinogenia y mutagenicidad), factores que dependen del tipo de fármaco, edad gestacional a la exposición y la duración de esta e interacción con otros medicamentos.

En el manejo de los pacientes infectados con VIH, HAART es considerada actualmente como un tratamiento estándar<sup>55</sup>, que permite una mejor reconstitución inmunitaria y un mejor control de la replicación viral respecto de la monoterapia en base a AZT, o incluso en comparación con una bi-terapia. Se reduce, además, el riesgo de seleccionar un virus resistente a los anti-retrovirales, evitando comprometer opciones terapéuticas posteriores.

Por esta razón está siendo cada vez más empleada en la prevención de la TPN del virus VIH. En comparación a una terapia con uno o dos anti-retrovirales, la terapia tri-asociada presenta una mayor eficacia en reducir la TPN. Esta conducta nos parece la más adecuada en el momento actual, teniendo en consideración los riesgos de toxicidad conocidos y los aún desconocidos para madre e hijo *versus* los beneficios sobre la reducción de la TPN de VIH-1, infección crónica y todavía potencialmente fatal.

En la era HAART, y de acuerdo a los datos hoy disponibles, se puede ofrecer expectativas de parto vaginal a las pacientes con una CV indetectable. En ellas se intentará conservar las membranas íntegras, no utilizar electrodo cefálico para monitoreo de frecuencia cardíaca fetal, ni pH de cuero cabelludo.

Nuestra política es proponer a la paciente una terapia tri-asociada en base a IP, si es posible a

partir de fines del segundo trimestre de embarazo. Esta tri-terapia puede incluir AZT/3TC (se debe recordar que la asociación d4T/ddI está contraindicada), combinada con nelfinavir. Alternativamente, indinavir o la asociación lopinavir/ritonavir. No utilizamos efavirenz debido al riesgo de malformaciones congénitas y reservamos la nevirapina para las pacientes embarazadas que presenten una intolerancia o una contraindicación a los IP<sup>15,16</sup>. Si tiene carga viral indetectable al término del embarazo y sin contraindicación obstétrica al parto vaginal, le ofrecemos esta alternativa. No aceptamos la lactancia materna en el contexto de infección por VIH.

## Resumen

La terapia anti-retroviral utilizada durante el embarazo en madres infectadas con VIH disminuye la transmisión perinatal del virus. Esto es válido para mono, bi y tri-terapia (HAART), siendo mayor el efecto de esta última. Sin embargo, cuando se utilizan dichas terapias se debe tener en consideración riesgos potenciales para la madre e hijo (hiperglicemia, acidosis láctica, toxicidad mitocondrial, rash cutáneo, daño hepático, síndrome hipertensivo y parto prematuro).

La operación cesárea electiva reduce la transmisión perinatal del virus en pacientes sin terapia o monoterapia. Con tri-terapia este beneficio no está demostrado.

Este artículo revisa la evidencia de efectos benéficos y adversos de la terapia anti-retroviral y de la operación cesárea y propone una pauta de manejo de las pacientes infectadas con VIH en el embarazo.

## Referencias

- 1.- Connor E, Sperling R, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan M, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
- 2.- 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: 977-87.
- 3.- The European Mode Of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1035-9.
- 4.- Acog Committee Opinion. Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000 (replaces number 219, August 1999). *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73: 279-81.
- 5.- Cooper E R, Nugent R P, Díaz C, Pitt J, Hanson C, Kalish L A, et al. After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy,



- and the subsequent reduction in vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *J Infect Dis* 1996; 174:1207-11.
- 6.- Fiscus S A, Adimora A A, Schoenbach V J, Lim W, Mckinney R, Rupar D, et al. Perinatal HIV infection and the effect of zidovudine therapy on transmission in rural and urban counties. *JAMA* 1996; 275:1483-8.
  - 7.- Fiscus S A, Adimora A A, Funk M L, Schoenbach V J, Tristaam D, Lim W, et al. Trends in interventions to reduce perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission in North Carolina. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 664-8.
  - 8.- Thomas P, Singh T, Bornschlegel K. Use of ZDV to prevent perinatal HIV in New York City (NYC) [Abstract]. Proceedings from the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC. January 22-26, 1997 (Abstract 176).
  - 9.- Mayauz M J, Teglas J P, Mandelbrot L, Berrebi A, Gallais H, Matherons, et al. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus-1 transmission in France. *J Pediatr* 1997; 131: 857-62.
  - 10.- Harris N H, Thompson S J, Ball R. Zidovudine and perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: a population-based approach. *Pediatrics* 2002; 109: e60. URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/4/e60>.
  - 11.- Stiehler E R, Lambert J S, Mofenson L M, Bethel J, Whitehouse J, Nugent R, et al. Efficacy of zidovudine and hyperimmune human immunodeficiency virus (HIV) immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 185. *J Infect Dis* 1999; 179: 567-75.
  - 12.- Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekeciewicz C, Berrebi A, Benifla J J, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285: 2083-93.
  - 13.- Cooper E R, Charurat M, Mofenson L, Hanson I C, Pitt J, Díaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1 infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 2002; 29: 484-94.
  - 14.- Morris A B, Cu-uvín S, Harwell J, Garb J, Zorrilla C, Vajaranant M, et al. Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25: 306-11.
  - 15.- Abarzúa F, Pérez C, Callejas C, Jombi J C, Vandercam B. Ausencia de transmisión perinatal de VIH en 40 embarazadas tratadas con terapia anti-retroviral de alta potencia. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 2004; 69: 232-8
  - 16.- Abarzúa F, Hubinont H, Yombi J C, Bernard P, Debiève F, Goubau P, Brichart B, Vandercam B. Highly active antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women. Efficacy and safety for the mothers and infants. Abstract 14. 2/1. At 9th European AIDS Conference, Warsaw October 25-29, 2003
  - 16a.- Morris A, Rua Dobles A, Cu-uvín S, Zorrilla C, Anderson J, Harwell J et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 30-33
  - 16b.- Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Kim S, Koetsawang S, Comeau A, et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 343: 982-91
  - 16c.- Ioannidis J P, Abrams E J, Ammann A, Bulterys M, Goedert J J, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1.000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183: 539-45.
  - 16d.- Ministerio de Salud. Guía Clínica Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida VIH/SIDA. 1<sup>er</sup> Ed. Santiago. MINSAL 2005. [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
  - 17.- Martin R, Boyer P, Hammill H, Peavy H, Platzker A, Settlege R, et al. Incidence of premature birth and neonatal respiratory disease in infants of HIV-positive mothers. The Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus Infection Study Group. *J Pediatr* 1997; 131: 851-6.
  - 18.- Leroy V, Ladner J, Nyiraziraje M. De Clercq A, Bazubagira A, Van De Perre P, Karita E, Dabis F. Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994. *Pregnancy and HIV Study Group. AIDS* 1998; 12: 643-50
  - 19.- Lorenzi P, Spicher V M, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998; 12: F241-7.
  - 20.- The European Collaborative Study and The Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14: 2913-20.
  - 21.- Martin R, Boyer P, Hammill H, Peavy H, Platzker A, Dettlage R, et al. Incidence of premature birth and neonatal respiratory disease in infants of HIV-positive mothers. The Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted Human Immunodeficiency Virus Infection Study Group. *J Pediatr* 1997; 131: 851-6.
  - 22.- Shapiro D E, Tuomala R, Samelson R, Burchett S K, Ciupak G, Mcnamara J, et al. Antepartum antiretroviral therapy and pregnancy outcomes in 462 HIV-1 infected women in 1998-1999 [PACTG 367]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, USA 30 Jan - 2 Feb, 2000. 1-30-2000.
  - 23.- Tuomala R E, Shapiro D, Mofenson L M, Bryson Y, Culnane M, Hughes M D, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1863-70.
  - 24.- Dube M P, Sattler F R. Metabolic complications of antiretroviral therapies. *AIDS Clinical Care* 1998; 10: 41-4
  - 25.- Justman J, Danckff A, Benning L, Robinson E, Weber K, Minkoff H, et al. Association of diabetes and protease inhibitor use in a large natural history cohort of HIV+ women. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 31 Jan-4 Feb 1999; Chicago, IL, USA. (661) 1-31-1999.
  - 26.- Stern J O, Robinson P A, Love J, Lanes S, Imperiale M S, Mayers D L. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 Suppl 1: S21-33.
  - 27.- Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Viramune drug label. Revised September 4, 2003.
  - 28.- Public Health Service Task Force. Recommendations

- for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. December 17, 2004. [<http://AIDSinfo.nih.gov>]
- 29.- Stern J O, Love J T, Robinson P A, et al. Hepatic safety of nevirapine: Results of the Boehringer Ingelheim Viramune Hepatic Safety Project. 14<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Events and Lipodystrophy in HIV. San Diego, CA. September 22-25, 2002. (Abstract LBO15).
  - 30.- Imperiale S M, Stern J O, Love J T, et al. The VIRAMUNE (nevirapine) hepatic safety project: analysis of symptomatic hepatic events. 4<sup>th</sup> International Workshop on Adverse Events and Lipodystrophy in HIV. San Diego, CA. September 22-25, 2002. (Abstract 87).
  - 31.- Phanuphak N, Teeratakulpisarn S, Apornpong T, Phanuphak P. Comparison of hepatic and cutaneous toxicities in pregnant women with baseline CD4 < 250 cells/mm<sup>3</sup> versus those with CD4 > 250 cells/mm<sup>3</sup> receiving nevirapine (NVP)-containing highly active anti-retroviral therapy (HAART) for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) in Thailand. 7<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (14 - 18 November 2004, Glasgow, UK). 2004
  - 32.- Kontorinis N, Dieterich D T. Toxicity of non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 173-82.
  - 33.- Bersoff-Matcha S J, Miller W C, Aberg J A, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 124-9.
  - 34.- Mazhude C, Jones S, Murad S, Taylor C, Easterbrook F. Female sex but not ethnicity is a strong predictor of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced rash. *AIDS* 2002; 16: 1566-8.
  - 35.- Bersoff-Matcha S J, Miller W C, Aberg J A, Van Der Horst C, Hamrick Jr H J, Powderly W G, Mundy L M. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 124-9.
  - 36.- Knudtson E, Para M, Boswell H, Fan-Havard P. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1094-7.
  - 37.- Guay La, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 795-802.
  - 38.- Ibdah J A, Bennett M J, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims H F, Strauss A W. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340: 1723-31.
  - 39.- Strauss A W, Bennett M J, Rinaldo P, Sims H F, O'Brien L K, Zhao Y, et al. Inherited long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency and a fetal-maternal interaction cause maternal liver disease and other pregnancy complications. *Semin Perinatol* 1999; 23: 100-12.
  - 40.- Sims H F, Brackett J C, Powell C K. The molecular basis of pediatric long-chain 3-hydroxyacyl Co-A dehydrogenase deficiency associated with maternal acute fatty liver of pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 841-5.
  - 41.- Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De La Tribonniere X, Amiel C, Maurage C A, et al. Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 2723-30.
  - 42.- Luzzati R, Del Bravo P, Di Perri G, Luzzani A, Concia E. Riboflavine and severe lactic acidosis. *Lancet* 1999; 353: 901-2.
  - 43.- Bristol-Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Drug Warning Letter. January 5, 2001.
  - 44.- Sarner L, Fakoya A. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 58-9.
  - 45.- Food and Drug Administration. Important Drug Warning - Zerit and Videx. 2-7-2001. Ref Type: Internet Communication
  - 46.- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-9.
  - 47.- Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Blanche I, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. French Perinatal Cohort Study Group. *AIDS* 2003; 17: 1769-85
  - 48.- Poirier M C, Divi R L, Al-Harathi L, Olivero O A, Nguyen V, Walker B, et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33: 175-83
  - 49.- Suy A, Coll O, Martinez E, Lonca M, De Lazzari E, Pisa S, et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. International Conference on AIDS 2004 jul 11-16: (abstract N° ThOrB1359). Hospital Clinic, Barcelona, Spain.
  - 50.- Wimalasundera R, Larbalestier N, Smith J, De Ruiter A, Mcg Thom S, Hughes A, Poulter N, et al. Preeclampsia, antiretroviral therapy, and immune reconstitution. *Lancet* 2002; 360: 1152-54.
  - 51.- Khalsa A, Karim R, Mack W et al. Hypertension in HIV-infected women related to HAART: Women's Interagency HIV Study. Conference on Retroviruses Opportunistic Infections 2004 Feb 8-11; 11th: Abstract No. 741.
  - 52.- Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for January 1, 1989 through 31 January 2003. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2003.
  - 53.- Acog Committee Opinion. Scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000 (replaces number 219, August 1999). *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73: 279-81.
  - 54.- CDC. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *Morb Mortal Wkly Rep* 2002. 51 (RR-7):1-56 (and updates <http://aidsinfo.nih.gov>).
  - 55.- Nielsen T F, Hokegard K H. Postoperative cesarean section morbidity: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 911-5.
  - 56.- Hebert P R, Reed G, Entman S S, Mitchel E F Jr, Berg C, Griffin M R. Serious maternal morbidity after childbirth: prolonged hospital stays and readmissions. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 942-7.
  - 57.- Gregory K D, Henry O A, Ramicone E, Chan L S, Platt L D. Maternal and infant complications in high

- and normal weight infants by method of delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 507-13.
- 58.- Schiff E, Friedman S A, Mashlach S, Hart O, Barkai G, Sibai B M. Maternal and neonatal outcome of 846 term singleton breech deliveries: seven-year experience at a single center. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 18-23.
- 59.- Watts D H, Lambert J S, Stiehm E R, Bethel J, Whitehouse J, Fowler M G, et al. Complications according to mode of delivery among human immunodeficiency virus infected women with CD4 lymphocyte counts of  $\leq 500/\mu\text{L}$ . *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 100-7.
- 60.- Grubert T A, Reindell D, Kastner R, Belohradsky B H, Gurtler L, Stauber M, et al. Rates of postoperative complications among human immunodeficiency virus-infected women who have undergone obstetric and gynecologic surgical procedures. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 822-30.
- 61.- Van De Perre P. Breast milk transmission of HIV-1. Laboratory and clinical studies. *Ann NY Acad Sci* 2000; 918: 122-7.
- 62.- Kreiss J. Breastfeeding and vertical transmission of HIV-1. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 421: 113-7.
- 63.- Fowler M G, Newell M L. Breast-feeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30: 230-9.
- 64.- Van De Perre P. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast-feeding: how can it be prevented? *J Infect Dis* 1999; 179: s405-7.
- 65.- Comisión Nacional de SIDA-CONASIDA. Caracterización epidemiológica de la infección por VIH/SIDA en Chile. Diciembre 2003. *Rev Chil Infect* 2005; 22: 169-202.

Correspondencia a:  
Fernando Abarzúa C.  
fabarzua@med.puc.cl