
Eficacia del uso de la nevirapina asociado a zidovudina/lamivudina en la transmisión perinatal del VIH.

Effectiveness of using nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV perinatal transmission.

Cevallos Alomia María Lola *
Cevallos Chávez María Belén **
Posligua Albán William Enrique **
Ramírez Orjuela Genaro ***

RESUMEN

El Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es un retrovirus que afecta la inmunidad celular mediante la unión selectiva a células que expresan la molécula CD4 en su superficie, en especial los linfocitos T. Descubierta en la década de los 80, ha cobrado la vida de 20 millones de personas hasta la actualidad, con un remanente de 37.8 millones que aún quedan como portadores. De esta última cifra, más de un 50% son niños infectados perinatalmente, con una tasa de 1.500 por día a nivel mundial²³. Se han realizado varios trabajos en la última década (PACTG 076, PACTG 316, entre otros), para comprobar la eficacia de la zidovudina, sola y asociada a otros inhibidores de la transcriptasa. La falta de recursos en países como el nuestro imposibilita la implementación adecuada del esquema profiláctico de transmisión perinatal utilizado en países del primer mundo, por lo que debemos utilizar otras combinaciones terapéuticas aún en estudio. Para documentar la eficacia del esquema más utilizado en nuestro medio: biterapia estándar de lamivudina (3TC) y zidovudina (AZT), más la adición de una monodosis de nevirapina justo antes del parto, se realizó un estudio de cohorte, observacional, retrospectivo y comparativo en el hospital maternidad “Mariana de Jesús”, de la ciudad de Guayaquil, debido a su alta incidencia de casos¹¹. El estudio abarcó madres VIH positivo con embarazos interrumpidos por cesárea durante el año 2004, así como también datos de sus neonatos. A fin de sustentar la eficacia de la terapia, se tomaron en consideración los valores de carga viral, obtenidos por PCR y conteo celular CD4, ambos realizados en los laboratorios del Instituto Nacional de Higiene “Leopoldo Izquieta Pérez”, de Guayaquil. Así como también, datos de laboratorio relevantes a los efectos secundarios que pudieran haber sido ocasionados por esta asociación terapéutica, en especial valores de hemoglobina para el seguimiento del efecto secundario más común de esta terapia que es la anemia. Con los resultados estadísticos obtenidos del estudio se comprobó que el uso de la nevirapina asociado al AZT/3TC presenta un 58% de eficacia en la prevención de la transmisión perinatal del VIH, sin asociación en cuanto al tiempo de inicio de la terapia y su eficacia. No se halló significancia estadística en la disminución de la hemoglobina tanto en madres como en niños.

Palabras clave: VIH. Profilaxis de transmisión perinatal. Zidovudina. Nevirapina.

SUMMARY

Human immunodeficiency virus (VIH), is a retrovirus affecting cellular immunity through selective union to cells with CD4 molecule expression in their surfaces, especially T-lymphocytes. Discovered in the 80's, it has killed 20 million up to now, with a remnant of 37.8 million carriers. From the last figure, more than 50 % are children infected in perinatal stage, with a world rate of 1,500 per day²³. In the last decade several papers have been made (PACTG 076, PACTG 316, among others), to check the effectiveness of zidovudine, alone, and associated to other transcriptase inhibitors. Lack of resources in countries like ours makes impossible to carry out appropriately the preventive system of perinatal transmission used in the first world countries; therefore we have to use other therapy combinations which are still object of studies. To document the effectiveness of the most used system in our country: standard lamivudine (3TC) and zidovudine (AZT) bitherapy, plus a dose of nevirapine just before labor, a cohort, observational, retrospective and comparative study was carried out in the maternity hospital “Mariana de Jesús” in Guayaquil because of its high case incidence¹¹. The study included positive HIV mothers with interrupted pregnancies by cesarian section during 2004, as well as their newborn data. In order to uphold the effectiveness of the therapy, viral load values, obtained by PCR and cell count CD4 (both made in the Instituto Nacionalde Higiene “Leopoldo Izquieta Pérez” laboratories), were considered. Laboratory data related to side effects that could be produced by this combined therapy were also considered, especially hemoglobin values to make the follow up of the most common side effect: anemia. With the statistical results obtained in the study it was proved that use of neviaprine associated to AZT/3TC gives 58% of effectiveness preventing HIV perinatal transmission with no association with the starting time of therapy and its effectiveness. No statistical significance was found in hemoglobin decreasing in both mothers and children.

Key words: HIV. Perinatal transmission prophylaxis. Zidovudine. Nevirapine.

* Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Interno, hospital maternidad “Mariana de Jesús” 2004.

** Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.

*** Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Gineco-obstetra. Profesor del ciclo de Gineco-obstetricia-internado, hospital maternidad “Mariana de Jesús”, Guayaquil – Ecuador.

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que afecta la inmunidad celular mediante la unión selectiva a células que expresan la molécula CD4 en su superficie, en especial los linfocitos T (CD4), destruyéndolos y disminuyendo su número y función, lo que produce en el portador una mayor exposición inmunitaria a infecciones oportunistas³⁻²⁶.

Fue descubierto por primera vez en EE.UU en la comunidad homosexual de la década de los 80, período después del cual 20 millones de infectados han muerto y 37.8 millones viven aún como portadores de VIH o de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) propiamente dicho¹⁻⁴. De esta última cifra 21.8 millones corresponde a niños, infectados perinatalmente, a una tasa de 1.500 por día a nivel mundial²³.

La posibilidad de transmisión perinatal depende en gran medida del manejo adecuado durante el embarazo, parto y período neonatal por lo que a pesar de los avances realizados para la comprensión de su patogénesis y contrarrestar este tipo de transmisión, sigue siendo un gran problema de salud pública a nivel mundial, inclusive con la eficacia preventiva de la zidovudina (AZT), un nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa que cruza la placenta, cuya efectividad profiláctica fue establecida en 1994 mediante el Pediatrics Aids Clinical Trial Group Protocol 076 (PACTG 076)^{7,8}.

Muchos otros trabajos se han realizado comprobando también la eficacia del AZT asociado a otro nucleósido inhibidor de la transcriptasa, como es la lamivudina o 3TC (biterapia estándar), más que nada en países en vías de desarrollo en donde la terapéutica dada por el PACTG 076 no ha podido ser correctamente establecida por falta de recursos^{6-10,16}.

Nuevos estudios como el PACTG 316, realizado en Tailandia en el año 2002, han demostrado también la eficacia de este esquema o del AZT solo, asociado a monodosis de nevirapina, un nucleósido inhibidor de la transcriptasa reversa¹⁴. Esto último aún sigue en investigación y parece haber dado buenos resultados, al reemplazar el costoso AZT intravenoso por la más accesible, nevirapina oral, más que nada en sociedades como la nuestra donde aún no se ha logrado bajar el

índice de transmisión perinatal más allá del 6% por falta de recursos, infraestructura e información¹⁴⁻¹⁷.

La falta de recursos económicos en países como el nuestro imposibilita la implementación adecuada del esquema profiláctico de transmisión perinatal utilizado en países del primer mundo con gran efectividad, por lo que debemos optar otras posibilidades terapéuticas que aún siguen en estudio, sin la debida comprobación de su efectividad e inocuidad^{24,25}.

Consideramos necesario la realización de un estudio de la eficacia del esquema utilizado en nuestro medio, compuesto por una biterapia estándar con lamivudina (3TC) y AZT, más la adición de una monodosis de nevirapina justo antes del parto^{19,20}.

Así como también, documentar la presencia de las complicaciones más comunes, a causa de factores secundarios de los medicamentos o del mismo virus, contribuyendo de esta manera a la posibilidad de disminuir el índice de transmisión vertical, mediante la utilización de esquemas comprobadamente válidos, mediante la obtención de porcentajes similares de efectividad a los obtenidos en el Pediatrics Aids Clinical Trial Group (PACTG 076) con el AZT solo (70%)⁷.

Para este efecto la maternidad "Santa Mariana de Jesús" cuenta con personal, quienes junto a un equipo de médicos argentinos y españoles, parte del programa internacional "Médicos Sin Fronteras" (MSF), hacen un gran esfuerzo para minimizar esta epidemia en Ecuador.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte observacional, retrospectivo y comparativo que abarcó los datos de madres VIH positivo, cuyos embarazos fueron interrumpidos por cesárea durante el año 2004 en el hospital maternidad "Santa Mariana de Jesús", así como también datos de sus neonatos.

Se analizó la eficacia de la profilaxis de transmisión perinatal del VIH, implementada en dicha institución, constituida por el uso de antirretrovirales pre y trans-parto, al igual que al neonato.

En la madre se administra de la semana 28-32 hasta 12 horas antes de la cesárea, 300mg de

AZT/150mg de 3TC cada 12 horas (Combivir®)¹⁸, vía oral; 12 horas antes del parto, 300mg de AZT, cada 3 horas, vía oral y 4-6 horas antes, nevirapina, 200mg por vía oral.

En el neonato se administró 2mg/kg/dosis de nevirapina, entre las 24 y 36 horas en dosis única y 2mg/kg/dosis de AZT, cada 6 horas, por 6 semanas, vía oral.

La eficacia de este esquema fue sustentada por los valores de carga viral obtenidos por PCR y conteo celular CD4, realizados en su mayoría en los laboratorios del Instituto Nacional de Higiene “Leopoldo Izquieta Pérez”, de Guayaquil.

Los datos fueron recolectados a través de varias fuentes: historias clínicas materno-infantiles, hoja de recolección de datos de los investigadores y del grupo de MSF, y analizados mediante la medición de los valores de las variables utilizando Chi-cuadrado, p y porcentajes.

Resultados

Entre enero y diciembre de 2004, 33 niños nacieron mediante cesárea (incluidos una pareja de gemelos) de 32 madres VIH positivo, parte de la muestra de este estudio.

Del total de partos (1.728) atendidos en el hospital maternidad “Santa Mariana de Jesús”, el 0.11% (2 pacientes) correspondió a partos VIH positivos; estos últimos fueron atendidos por vía vaginal, por llegar en expulsivo y sin tiempo para la realización de los exámenes correspondientes; ambos neonatos murieron uno con sintomatología e infecciones oportunistas propias del SIDA, dentro del primer mes de vida; el segundo, quien nació con atresia esofágica, murió dentro de los tres primeros meses, debido a complicaciones posteriores a la cirugía correctiva. Este último nunca presentó test de ELISA positivo para VIH. A ambos se les instauró el esquema neonatal del tratamiento.

1.002 cesáreas fueron atendidas durante el año mencionado, de las cuales 3.19% (32 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión. Esta muestra que a su vez corresponde al 66.66% del total de pacientes VIH atendidas en la institución: 48 pacientes forman parte del programa de “Médico Sin Fronteras”.

Tabla 1
Incidencia de embarazos atendidos

Pacientes que terminaron su embarazo año 2004	
Total partos	1.728
Total cesáreas	1.002
Total cesáreas VIH	32
Total partos VIH	2

Fuente: expedientes médicos, hospital maternidad “Santa Mariana de Jesús”.

Análisis de eficacia

Carga viral neonatal: parte de la muestra incluye a 33 neonatos (una pareja de gemelos), a los que se les midió la carga viral en diferentes momentos del tratamiento. Las mediciones fueron hechas al momento del nacimiento, y en meses subsecuentes (tres a seis meses de vida). La carga viral en neonatos, se espera vaya bajando a <400 copias/ml, hasta llegar a 0, además de alcanzar una prueba de ELISA negativa.

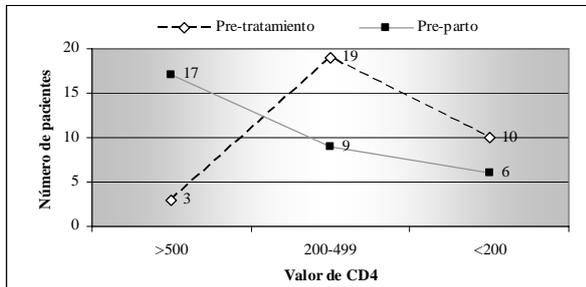
La muestra presenta una eficacia del 57.57% (19 pacientes con <400 copias/ml). Se realizó una prueba de Chi-Cuadrado con un resultado de 9.51 y una p de 0.0086.

Carga viral materna: se observa también una marcada disminución de la carga viral materna momentos antes de la cesárea, en comparación con las cargas virales presentadas previo al tratamiento. No se obtuvo una significancia estadística, pero se obtuvo una respuesta favorable en un 53.12% (17 vs. siete pacientes obtuvieron una respuesta favorable).

CD4 materno: El CD4 materno fue medido durante dos momentos del tratamiento, antes de iniciarlo y días previos a la interrupción del embarazo mediante cesárea electiva. Estos niveles, así como los de carga viral, son muestras fidedignas del estado general del paciente y su riesgo o no de transmitir el virus perinatalmente.

Sólo un bajo número de pacientes 9.37% iniciaron el tratamiento con niveles favorables de CD4 (>500 cel/mm³), número que fue varias veces superado en comparación a la cantidad de pacientes que terminaron el tratamiento con estos niveles, reflejando una eficacia del 53.12%. Con prueba de Chi-cuadrado se obtuvo una p significativa.

Gráfico 1
Valores de CD4 materno pre-tratamiento y pre-parto



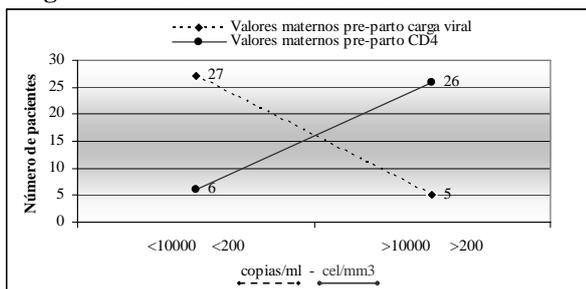
Comparación de valores de conteo celular CD4 materno al inicio del tratamiento y antes del parto.

Fuente: resultados estadísticos a partir de expedientes médicos de hospital maternidad "Santa Mariana de Jesús".

Relación carga viral – CD4: los valores de carga viral materna no arrojaron resultados estadísticamente significativos como lo hicieron las mediciones de CD4; sin embargo, el hecho de que estas dos variables estén siempre correlacionadas, nos lleva a pensar que la primera no fue significativa, probablemente por otros factores, como es el reducido número de la muestra, la cual es menor a 100.

En el gráfico 2 observamos la correlación entre los valores en aumento de CD4 y la disminución de la carga viral, obtenidos en el momento del pre-parto. Ambos valores son similares (26 y 27 pacientes respectivamente), lo que nos corrobora la relación inversa de estas dos variables, que se movieron de manera favorable posterior al tratamiento.

Gráfico 2
Carga viral vs. CD4 al final del tratamiento materno



Relación carga viral-CD4 previo a la cesárea. Muestra el movimiento favorable de ambos valores posterior al tratamiento materno.

Fuente: resultados estadísticos a partir de expedientes médicos de hospital maternidad "Santa Mariana de Jesús".

Inicio del tratamiento: se separaron a las madres que iniciaron el tratamiento entre la semana 14 – 28 y las que lo iniciaron entre la 29 – 38, con la finalidad de observar si existía diferencia entre el primer grupo y el segundo. El primero

corresponde al 59.37% del total (32) y el segundo grupo al 40.62%. No se vio diferencia en los resultados de carga viral y CD4, entre estos dos grupos ya que a pesar de que están divididos casi en la mitad del total, ambos respondieron favorablemente al tratamiento.

Tabla 2
Distribución de madres que recibieron tratamiento indicando las semanas de gestación (SG)

Inicio del tratamiento	Número de pacientes
14 - 28 SG	19
29 - 38 SG	13

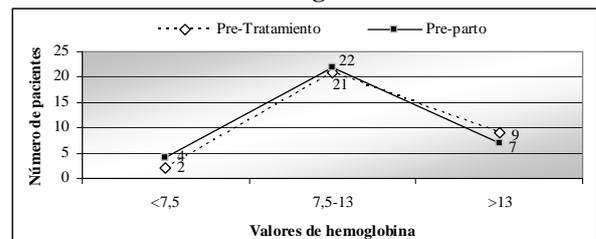
Fuente: expedientes médicos, hospital maternidad "Santa Mariana de Jesús".

Análisis de efectos secundarios

Control hematológico neonatal: uno de los principales efectos secundarios de la terapia antirretroviral, es la disminución de la hemoglobina, producida principalmente por el AZT. Posterior al tratamiento, se observó disminución de la hemoglobina por debajo del corte de <8 g/dl, establecido para estos casos por el CDC⁵ en cuatro pacientes y un aumento por encima de 17 en seis pacientes, lo que estadísticamente se refleja como un resultado no significativo de los efectos secundarios.

Control hematológico materno: en el lado materno tampoco se vio diferencia entre los valores de hemoglobina al inicio del tratamiento y al final del mismo. El valor de corte para ellas fue de <7.5, valor con el cual cuatro madres finalizaron el tratamiento en comparación con siete que lo terminaron con valores >13. La gran mayoría permaneció en los rangos de 7.5 – 13. Indicándonos de igual manera un resultado estadísticamente no significativo para relacionar la anemia al tratamiento.

Gráfico 3
Control hematológico de la madre



Comparación de valores maternos de hemoglobina de inicio de tratamiento a momentos previo al parto.

Fuente: resultados estadísticos a partir de expedientes médicos, hospital maternidad "Santa Mariana de Jesús".

Discusión

Los niveles de carga viral, son un indicador importante de la respuesta al tratamiento antirretroviral (TARV), así como también, del riesgo de transmisión perinatal del VIH^{12-13,15}, por lo que el objetivo principal de nuestro tratamiento fue el conseguir la mínima carga viral posible en madres y niños.

En este estudio se demostró a través de la variable, carga viral, la eficacia del esquema de tratamiento profiláctico para la transmisión perinatal del VIH, empleado mayormente en nuestro medio, hecho reconfirmado a través de la medición de los niveles de los linfocitos CD4⁺ de las madres, los cuales están relacionados de manera inversa a los niveles de carga viral, demostrado en este estudio, por la elevación que sufrieron estos niveles al final del componente materno del tratamiento (etapa pre-parto). Estos últimos resultados fueron estadísticamente significativos, lo que corrobora la eficacia del tratamiento, a pesar de que los resultados de la carga viral no lo hayan sido.

Los niveles de carga viral de los niños, se vieron disminuidos de manera considerable, en los meses subsecuentes en que se midieron, los cuales corresponden en su mayoría a los seis meses, etapa en la que culmina el componente neonatal del tratamiento. Las pruebas de ELISA fueron negativas en el 100% de los neonatos estudiados (33 pacientes), sin embargo, no se puede dar el mismo porcentaje a la eficacia del tratamiento, debido a la presencia de niveles detectables de RNA viral en 14 pacientes.

La eficacia encontrada en general fue del 58%, determinada por la cantidad de neonatos que bajaron sus niveles de carga viral por debajo de 400 copias/ml, considerado como el nivel mínimo detectable en las pruebas realizadas en el Instituto de Higiene. Este resultado es menor al esperado por nosotros, y encontrado en estudios como el de Lallemand et al¹⁴.

Los resultados no se vieron influenciados al separar a las madres según semanas de gestación de inicio del tratamiento, al igual que se describe en diversos estudios y protocolos^{14,21,22}. Sin embargo, si pueden verse influenciados por la realización de cesárea que por si sola tiene efecto

protector como se demuestra en el estudio PETRA^{9,10}.

La diferencia del 12% al compararla con el PACTG (076), cuya eficacia es del 70% con el AZT solo⁷, podría deberse a una serie de inconvenientes presentados en nuestro estudio, los cuales no permitieron a los investigadores evitar el sesgo. Factores como el número reducido de la muestra (32 madres/33 neonatos), falta de reactivo para la medición de niveles de CD4 de los neonatos, entre otros, como fue la falta de tiempo para seguir a los niños hasta el mes 18 posterior a su nacimiento, punto de corte en el cual se determina con certeza el contagio o no del mismo²².

Se demostró inocuidad del esquema de tratamiento, al no encontrarse en nuestro estudio efectos adversos significativos para nuestra muestra. No se observó caso alguno de convulsión febril, propia de la disfunción mitocondrial causada por el AZT o 3TC².

Los valores de hemoglobina, que se esperaba bajen a causa del AZT⁵, no disminuyeron de manera significativa, en madre o niño. Se detectó una disminución marcada de la hemoglobina en cuatro madres y niños, lo cual no se relacionó al tratamiento, semejante a lo encontrado en el estudio de Moodley et al²¹.

Con el tratamiento implementado, hasta ahora los niños permanecen VIH negativo y sin complicaciones por el tratamiento, lo que nos lleva a pensar que es una buena opción por su eficacia, simplicidad y costo.

Referencias bibliográficas

1. 1993 Revised Classification System for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR. December 18, 1992.
2. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. Lancet, 354 (9184): 1084-9. 1999.
3. Center for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia. Los Angeles. MMWR; 30: 305. 1981.
4. Center for Disease Control and Prevention. Pneumocystis Carinii among homosexual men. NYC and California. MMWR; 30: 250. 1981.

5. CDC. 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. MMWR, 2001. www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/perinatal.
6. Chaisil Wattana P, Chokeyhaibulkit K, Chalermchokcharoenkit A, et al. Short course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother to child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. Clin Infect Dis; 35: 1405. 2002.
7. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of HIV-1 with zidovudine treatment. N Eng J Med.; 331: 1173. 1994.
8. Delgado A. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Infectología: Profilaxis de la Transmisión vertical del VIH. Capítulo 30. Pág. 205-215. Argentina.
9. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV-1 transmission: a randomized trial. JAMA 288: 189. 2002.
10. Efficacy of 3 short course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa and Uganda (Petra study): a randomized double-blind, placebo controlled trial. Lancet; 359: 1178. 2002.
11. El Universo. El Gran Guayaquil. 1 de Diciembre del 2004. Pág. 1. Fuente: Subsecretaría de Salud Pública, año 2004.
12. García PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. N Engl J Med; 341: 394-402. 1999.
13. Ioannidis J, Abrams E, Ammann A, et al. Perinatal transmission of HIV-1 by pregnant women with RNA viral load <1000 copies/ml. J Infect Dis. 183: 593-95. 2001.
14. Lallemand M, Jourdain G, Le Coeur S, Mary J, Ngo-Giang-Huong N, et al. Single-Dose Perinatal Nevirapine plus standard Zidovudine to Prevent Mother-to-Child transmission of HIV-1 in Thailand. N Eng J Med.; 351: 217. 2004.
15. Leyes M, Salvá F, Ciria L, et al. Protocolo para la profilaxis de la transmisión vertical del VIH en Obstetricia. Hospital Son Dureta. España. 2001.
16. Mandelbrot L, Landrequi-Mascaro A, Rekecewicz C, et al. Lamivudine-Zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. JAMA.; 285: 2083. 2001.
17. Mason PR, Katzentein DA. HIV treatment in developing countries. Curr Infect Dis Rep; 2: 365. 2000.
18. McIntyre J, Martinson N, Boltz V, et al. Addition of short course Combivir (CBV) to single dose Viramune (sdNVP) for prevention of mother to child transmission (MTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal nrti-resistant virus. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 2004. San Francisco.
19. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía para la atención del PVVIH/SIDA. Prevención de Transmisión Perinatal. Pág. 71-84. 2000.
20. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. UNDP Ecuador. Lineamientos del MSP en VIH/SIDA. Febrero 2001.
21. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. The South African intrapartum nevirapine trial (SAINT): a multicenter randomized, controlled trial of nevirapine compared to a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother to child transmission of human immunodeficiency virus type-1. J Infect Dis; 187: 725. 2003.
22. Protocolo Médico Sin Fronteras. Hospital Mariana de Jesús. MSP. Guayaquil-Ecuador.
23. Rogers MF, Shaffer N. Reducing the risk of maternal-infant transmission of HIV by attacking the virus (editorial; comentario). N Engl J Med; 341: 441. 1999.
24. UNAIDS. 2004 Report on the global HIV/AIDS epidemic. Geneva: Joint United Nations Program on HIV/AIDS, July 2004.
25. Unidad Coordinadora ejecutora de VIH/SIDA/ETS. Recomendaciones para la transmisión perinatal del VIH. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. 2001.
26. Yogeve R, Gould E. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Virus de Inmunodeficiencia Humana). Behrman et al. Nelson: Tratado de Pediatría. Capítulo 268. Pág.: 1121-1132. Edición 16. USA.

Dra. María Lola Cevallos Alomía
Correo electrónico: malolac@yahoo.com
Teléfonos: 593-09-5203399
Fecha de presentación: 05 de septiembre de 2006
Fecha de publicación: 31 de marzo de 2008
Traducido por: Dr. Gonzalo Clavijo E.



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL