

Factores que influyen en la transmisión vertical del Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1)

Felipe Solano*,
Pablo Javier Patiño*,
María Teresa Rugeles#

Resumen

Aunque hayan transcurrido 20 años desde el descubrimiento del VIH/SIDA esta epidemia sigue aumentando significativamente a pesar de las estrategias desarrolladas, incluyendo el descubrimiento de terapia antirretroviral efectiva. Una de las poblaciones vulnerables a esta infección son los niños de madres positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que no sólo están expuestos a la infección sino también a quedar huérfanos, y con pocas opciones para subsistir. Existen muchos factores implicados en la transmisión vertical del VIH-1; dentro de ellos se destacan los virales, inmunogenéticos y los farmacológicos. La transmisión vertical del VIH-1 es mas frecuente durante el parto y la lactancia que durante el período intrauterino. Dentro de las medidas que se pueden tomar para disminuir la tasa de

transmisión vertical se encuentran el control pre y postnatal, la terapia antirretroviral adecuada tanto para la madre como para el niño, la cesárea, el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual (ETS), el uso de suplementos vitamínicos y la sustitución de la lactancia. **Palabras clave:** Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), factores inmunogenéticos, enfermedades de transmisión sexual (ETS). La búsqueda de la bibliografía se realizó con la ayuda de la red IBIS de la Biblioteca Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y el programa EndNote ubicado en los computadores del Laboratorio de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. b

Infectio 2003; 7(1): 30-37

Aspectos Epidemiológicos

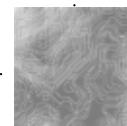
El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue descrito por primera vez en 1981 en Estados Unidos y dos años mas tarde se identificó el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como su agente causal. Hasta el momento más de 60 millones de personas han sido infectadas en el mundo y más del 30% de ellas han muerto a causa de esta infección; diariamente se infectan más de 15.000 personas (1). Se calcula que actualmente en el mundo hay 3 millones de niños menores de 15 años con VIH/SIDA. La ONU reportó en el 2002, 300.000 nuevos casos de VIH/SIDA y 580.000 defunciones

por SIDA en niños menores de 15 años en el 2001; hasta finales del 2001 el SIDA ha dejado 14 millones de huérfanos (1). En Colombia, aproximadamente 140.000 individuos están infectados con el VIH-1 de los cuales 20.000 son mujeres entre los 15 y los 49 años. En el 2001 el SIDA causó en Colombia aproximadamente 5.600 muertes dejando más de 21.000 huérfanos (1).

El riesgo de transmisión del VIH-1 es variable y depende de múltiples factores, particularmente del tipo de exposición: la mayor tasa de riesgo de transmisión es del 90% y es la que ocurre por

* Estudiante 10° semestre de medicina, joven investigador, Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Universidad de Antioquia.
+ Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Corporación Biogénesis, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
Grupo de Inmunovirología, Corporación Biogénesis, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: María Teresa Rugeles. Laboratorio de Virología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, AA 1226, Medellín, Colombia. E-mail: mtrugel@catios.udea.edu.co.



transfusiones sanguíneas, seguida por la transmisión vertical que tiene un rango de riesgo de transmisión entre el 10%-30% y que puede alcanzar tasas de transmisión hasta de un 50%; el riesgo de transmisión sexual va de un 0.1% a un 1%; al compartir agujas contaminadas la tasa de transmisión es menor del 1% y en el personal de salud esta tasa no alcanza el 0.5% (2).

Del total de personas infectadas el 40% son mujeres, lo que demuestra como la proporción hombre-mujer se acerca cada vez más a 1 (1). Uno de los factores que influye para que la transmisión sexual sea más frecuente de hombre a mujer es la anatomía femenina que expone una mayor superficie de mucosas y posee un ambiente adecuado en cuanto a temperatura y humedad de la vagina. Fisiológicamente se puede favorecer la infección si la mujer se encuentra en el periodo premenstrual, debido a que los procesos inflamatorios y de sangrado proporcionan un ambiente propicio para que aumente la probabilidad de contacto entre el virus y los macrófagos, principales células blanco de la infección primaria (3).

La patogénesis de la infección en adultos es bastante variable y compleja; ésta depende de factores virales y del huésped. Estudios en países desarrollados muestran que el 10% de los infectados desarrollan SIDA en los dos a tres primeros años después de la infección; el 80% muestran evidencia de estar infectados entre los 8 y 10 primeros años y un menor porcentaje, alrededor del 10%, permanece asintomático por más de 10 años o con una progresión lenta de la infección (4).

En forma similar la patogénesis de la infección adquirida verticalmente es variable y el riesgo de infección depende de las características de la madre, hospedera y transmisora; del niño, receptor; del virus, agente causal y del ambiente como factor modificador. Dentro de los factores que modifican el riesgo podemos enumerar entonces los virales, inmunológicos, genéticos, farmacológicos, ambientales y los fisiológicos (5, 6).

Tasas de transmisión vertical

El 50-70% de las infecciones perinatales por VIH se adquieren durante el parto, mientras el 30-50% se adquieren de forma transplacentaria. El riesgo de la infección durante la lactancia varía; es cercano al 16% cuando la madre ha hecho seroconversión antes o durante el parto y aumenta al 26% si la primoinfección ocurrió posparto (7). En países

industrializados la tasa de transmisión por lactancia esta cerca al 11%, mientras que en países subdesarrollados como África asciende al 40%. Esta diferencia se debe a las condiciones socioeconómicas que permiten la sustitución de la leche materna, un amplio acceso a los antirretrovirales y un mejor programa de control y prevención pre y posnatal en países desarrollados (8). El tiempo de lactancia también juega un papel importante en la transmisión. La lactancia por más de 20 semanas después de los primeros seis meses aumenta en un 0.5% el riesgo de transmisión cada mes que el niño lacta (9). El consumo de cigarrillos y alcohol por parte de madres que seroconvierten después del parto incrementa el riesgo de transmisión para los lactantes, al igual que abrasiones en el pezón, inflamación y/o infección de la glándula mamaria (10, 11). Aparentemente no existen diferencias en las tasas de transmisión vertical entre las diferentes razas (2, 12).

La infección transplacentaria se ha tratado de explicar no solo por una disrupción en la barrera materno-fetal, considerada hoy día como un órgano funcionante, sino también por la infección de células del trofoblasto a partir de leucocitos infectados (13). Aún no es claro si el virus por si solo puede o no penetrar la barrera (14, 15); se sabe que las células del trofoblasto expresan receptores como CD4, CCR1, CCR3, CXCR4, CCR6 que podrían permitir la entrada del VIH a estas células (16). Estudios in vivo e in vitro han demostrado la infección del sincitiotrofoblasto. Así mismo, se ha demostrado que los fibroblastos placentarios también pueden ser infectados por el VIH-1 (17). Estas evidencias sugieren que el feto puede ser infectado, ya sea por contacto directo de una célula infectada con una del trofoblasto o por transcitosis del virus (18).

Los niños recién nacidos tienen un sistema inmune inmaduro lo que los hace más susceptibles a la progresión rápida hacia el SIDA. Un 15-20% de los niños en el primer año de vida ya han desarrollado el SIDA y el 29% tienen signos y síntomas de la enfermedad. La mayor parte de los niños infectados muere durante los primeros cuatro años de vida. Sólo el 13% de los niños infectados verticalmente alcanzan los seis años de edad (2, 12).

El diagnóstico de la infección transmitida verticalmente está basado en pruebas para detectar el VIH que incluyen RNA viral, DNA proviral por PCR y aislamiento del virus por cultivo a partir de sangre periférica, sangre de cordón, fluido amniótico, placenta y/o tejidos fetales productos de aborto (19, 20).

La búsqueda de antígeno p24 por ELISA no se recomienda para excluir la infección o para hacer el diagnóstico en niños menores de un mes por la alta frecuencia de falsos positivos (21).

Factores virales

Hasta el momento el factor que tiene una mayor influencia en la transmisión vertical es la carga viral. Según un modelo estocástico de transmisión vertical, la probabilidad de transmisión por semana es proporcional a la carga viral materna; el riesgo es mayor si la madre está en el estado de primoinfección o la infección está en estados avanzados y es menor cuando la madre está en el estado asintomático de la infección (22). La tasa de transmisión vertical con más de 100.000 copias/ml es hasta de 40.9% (23); no parece existir un nivel de carga viral por debajo del cual se pueda asegurar que la transmisión no exista, ya que hay reportes que señalan que la infección se ha transmitido ocasionalmente a niños de madres con carga viral indetectable (24). Sin embargo, la tasa de transmisión vertical con menos de 1000 copias/ml se reduce significativamente hasta entre el 1 al 5% (25). La transmisión del virus por parte de las madres con baja carga viral (niveles inclusive aun menores de 50 copias/ml) y estado asintomático, sugieren que otros factores influyen en la transmisión vertical (24, 26).

Además de la carga viral, el tipo de cepa que predomina en una paciente es otro factor que favorece o no la transmisión vertical del virus. Las madres que portan cepas asociadas con una rápida progresión a SIDA, como lo son las cepas inductoras de sincicios (SI) o T-trópicas, tienen mayor probabilidad de transmitir la infección que las madres que portan cepas no inductoras de sincicios (NSI) (5, 27).

Factores inmunogenéticos

Un número bajo de linfocitos T CD4+ en la madre VIH positiva se relaciona con un estado avanzado de la infección y con un mayor riesgo de transmisión vertical (28). La mayoría de los hijos no infectados de madres VIH positivas, al nacimiento tienen una respuesta específica contra el péptido env del VIH asociada a la producción de IL-2 y beta quimoquinas y a la presencia de células T citotóxicas. Esta respuesta pone en evidencia el contacto intrauterino con el virus y sugiere el desarrollo de una respuesta inmune celular capaz de prevenir el establecimiento de la infección (29, 30).

La concordancia entre los alelos del complejo

mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I, (A, B y C) entre la madre y el bebé ha sido asociada con un incremento en el riesgo de transmisión vertical para el VIH-1 y una rápida progresión a SIDA. Los alelos discordantes del CMH entre la madre y el hijo inducen una respuesta que puede ser protectora; entre mayor sea la discordancia mayor es el grado de protección a la infección. En el mismo estudio se demostró que si el niño tenía el alelo HLA-A2 tenía un riesgo nueve veces menor de adquirir la infección (31, 32).

De otro lado, los supertipos HLA-A2/6802 y HLA-DRB1-01 están asociados con disminución del riesgo de seroconversión en la transmisión postnatal, mientras, el HLA-A2301 está asociado con un incremento del riesgo de seroconversión postnatal (33). Otros estudios reportan asociaciones entre diversos alelos del CMH y el riesgo de transmisión pero en general los hallazgos han sido menos consistentes (34, 35).

La presencia de anticuerpos citotóxicos anti-VIH-1 en la madre no se asocia con la prevención de la transmisión vertical (36). De igual manera, la presencia en forma heterocigótica del alelo D 32 en la madre no se relaciona con disminución en la tasa de transmisión vertical, aunque si está asociada a baja progresión a SIDA en personas infectadas con el VIH-1 (37).

Factores farmacológicos

La terapia antiretroviral disminuye la tasa de transmisión vertical. Un estudio doble ciego y multicéntrico demostró que se disminuye hasta en un 50% el riesgo de transmisión vertical cuando se administra zidovudina (ZDV) a las mujeres VIH positivas durante el embarazo, durante el parto y luego del nacimiento a sus niños (38). La tasa de transmisión varía de acuerdo con el régimen terapéutico que se administre (38, 39). Además, algunos estudios han sugerido un efecto sinérgico en disminuir la transmisión vertical entre el uso de la ZDV y la práctica de la cesárea (40).

La ZDV es la droga mas estudiada y utilizada en el embarazo de mujeres VIH positivas (ver régimen tabla 1); es la única droga de las antirretrovirales que se metaboliza a su principio activo, el trifosfato, en la placenta, y parece que por esta característica es la que ofrece una mayor protección contra la infección vertical del VIH-1 (25). La ZDV puede ser usada en combinación con inmunoglobulina hiperinmune contra el VIH-1 (HIVIG) o con inmunoglobulina estándar intravenosa (IVIG) para

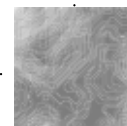


TABLA 1

Recomendaciones para el uso de drogas antirretrovirales en mujeres embarazadas infectadas con el VIH-1, con el propósito de mejorar la salud materna y como intervenciones para reducir la transmisión perinatal del VIH-1

| Administración ZDV | Régimen |
|--------------------|---|
| Antes del parto | ZDV vía oral 100 mg/5veces día; también se puede usar 200mg/3veces día o 3003mg/2veces día. |
| Durante el parto | En trabajo de parto, ZDV intravenosa en la primera hora con una dosis inicial de 2mg/kg, seguido por infusión continua de 1mg/kg/hora hasta recibir al recién nacido. |
| Posparto | ZDV jarabe vía oral al recién nacido 2mg/kg cada 6 horas por las primeras 6 semanas, comenzando entre las 8-9 horas después del nacimiento. La dosis intravenosa para los que no pueden recibir la oral es 1.5mg/kg cada 6 horas. |

Extraído de la referencia *Public Health Service Task Force*.

mujeres con un avanzado estado, alta carga viral y niveles bajos de LT CD4+ (25).

Hasta el momento no se ha llegado a un consenso acerca de los efectos secundarios de la terapia antirretroviral en madres VIH positivas. Podemos encontrar efectos adversos típicos durante el tratamiento antirretroviral como anemia, náuseas, vómito, aumento de amino-transferasas hepáticas, dolor abdominal, disnea, debilidad, convulsiones, espasticidad e hiperglicemia entre otras (25). La hiperglicemia particularmente se ha asociado a fármacos inhibidores de proteasa, por lo tanto los médicos que administren estos fármacos deben vigilar constantemente los niveles de glucosa para evitar cualquier complicación (25)

Los antirretrovirales análogos de nucleósidos tienen el conocido efecto de inducir disfunción mitocondrial. Este efecto sobre la función mitocondrial es mayor para zalcitabina (ddC) seguida por didanosina (ddI), stavudina (d4T), lamivudina (3TC), ZDV y abacavir (ABC). La toxicidad se presenta en pacientes quienes reciben terapia por largo tiempo y generalmente se resuelve con la interrupción del tratamiento. Dentro de los desórdenes que se han tratado de asociar con la disfunción mitocondrial se destacan las neuropatías, miopatías y cardiomiopatías, pancreatitis, esteatosis hepática y acidosis láctica. Estas dos últimas entidades y la hiperlactemia se relacionan principalmente con el uso de d4T (25). Bristol-Meyers Squibb ha reportado tres muertes maternas en el posparto inmediato debido a acidosis láctica, dos de ellas con pancreatitis, en mujeres tratadas con d4T y ddI en combinación con nevirapina, inhibidor

de proteasa (25). Aunque durante el embarazo de mujeres sanas se pueden presentar algunos de los síntomas de acidosis láctica o esteatosis hepática; se recomienda que las mujeres infectadas gestantes, deben ser evaluadas frecuentemente para las enzimas hepáticas y los niveles de electrolitos (25).

La terapia antirretroviral combinada en el embarazo es todavía un tema controvertido. Por una parte es cierto que aumenta la probabilidad de efectos adversos (a corto y largo plazo) y de partos pretérmino; por otro lado, con el auge de resistencia a antirretrovirales y al sopesar riesgo beneficio, encontramos indispensable el uso de la combinación de fármacos antirretrovirales en aquellas circunstancias que se necesiten según el criterio clínico. Se ha encontrado que el suministro adicional, en la semana 32, de 3TC, a la madre que viene siendo tratada con ZDV es una muy buena opción de terapéutica; no se aumentan los nacidos pretérmino, no tiene mayor porcentaje de efectos secundarios y reduce la tasa de transmisión vertical significativamente (de 6.8% a 1.6%) comparada con la monoterapia con ZDV (25).

En el modelo murino se ha reportado que algunos fármacos antirretrovirales tienen un efecto negativo en el crecimiento, neurodesarrollo y estado inmunológico. Así mismo, se conoce del potencial teratogénico y carcinogénico de algunas drogas antirretrovirales como efavirenz e hidroxiurea, las cuales no deben hacer parte de las opciones terapéuticas de la mujer infectada gestante. Es importante hacer un seguimiento de posibles efectos secundarios a largo plazo para las personas que reciben terapia antirretroviral, con especial atención a las que reciban múltiples fármacos (25, 41).

Otros factores

Entre otros factores que se asocian con un aumento en el riesgo de transmisión, se destacan las úlceras vaginales o en el cérvix y la vaginosis bacteriana que se ha asociado con un aumento del riesgo hasta de 30 veces (42), la ruptura prematura de membranas que aumenta al doble el riesgo de transmisión vertical (43) y el uso de sustancias psicoactivas inyectables por la madre que incrementan dos veces el riesgo de transmisión vertical (10). Así mismo, la episiotomía o procedimientos invasivos durante el parto, el aumento en la duración de la labor de parto, la edad materna y la malaria en mujeres embarazadas con VIH-1, son factores que influyen en la transmisión vertical (44, 45). Los partos pretérmino también incrementan el riesgo (46).

El estado de desnutrición puede afectar al niño haciéndolo más susceptible a la infección por VIH-1. En estudios realizados en Tailandia se observó que la deficiencia de la vitamina A aumenta el riesgo de transmisión vertical (47). De igual forma, se ha reportado que el aumento de micronutrientes y antioxidantes como la vitamina A y la E en el suero o en la leche materna promueven la maduración del sistema inmune, permitiendo una mejor integridad de la placenta y el buen desarrollo de ésta (48).

Entre los factores que disminuyen el riesgo de transmisión vertical están el cuidado y control prenatal y la cesárea, que reduce la tasa de transmisión vertical hasta en un 6% (40). El tratamiento contra ETS y la limpieza del canal del parto con antisépticos o agentes microbicidas tópicos, como por ejemplo chlorhexidina, son propuestas para potenciar la prevención de transmisión vertical (49). Dentro de otras intervenciones apropiadas se encuentran la sustitución de la lactancia (50).

Se sabe que la transmisión vertical del VIH-1 de madre a feto es poco frecuente durante el primer trimestre del embarazo, cuando la secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG) es alta (51, 52); se ha encontrado que la subunidad β de esta hormona es activa en contra del VIH-1 (53). Esta actividad antiviral se debe a la asociación entre la fracción β -core, un dímero peptídico unido por puentes disulfuro, y tres proteínas provenientes de la orina de mujeres en embarazo (54). Estas tres proteínas son una lisozima urinaria, la RNasa A y la RNasa urinaria U que inhiben al VIH-1 (54). Hasta el momento no se sabe si estas proteínas actúan intra o extracelularmente contra el virus. Sin embargo, lo más interesante es que estas proteínas se proponen para

estudio como alternativa de tratamiento para disminuir la tasa de transmisión vertical del VIH-1 (54).

Conclusión

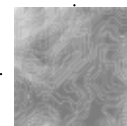
Dentro del total de la población en peligro de ser infectada por el VIH-1, el ser mujer representa un factor de riesgo importante dado que su condición anatómica y fisiológica la hace especialmente vulnerable a adquirir la infección y esto genera un impacto enorme en la salud de los niños, ya que una mujer gestante VIH positivas presupone una probabilidad significativa de transmitir la infección al neonato en formación. El personal de salud que asiste a una mujer embarazada debe brindarle consejería sobre la conveniencia de efectuarse, en forma voluntaria, la prueba de ELISA durante el embarazo, con el fin de ejercer una intervención terapéutica temprana y eficaz.

El mayor riesgo de infección vertical por el VIH ocurre durante el parto, por el contacto directo del niño con secreciones o con sangre materna infectada. La lactancia también genera un riesgo importante de transmisión del virus, por lo tanto se debería promover la sustitución de la lactancia en madres seropositivas para el virus.

En cuanto a las características genéticas como factor de riesgo, podemos decir que entre mayor sea la discordancia entre los alelos del HLA materno y del niño en formación, mayor es el grado de protección que presenta el bebé.

Cabe destacar que dentro de las medidas que previenen la transmisión vertical, la asociación del tratamiento con zidovudina y el procedimiento de cesárea, poseen un efecto sinérgico que disminuye enormemente el riesgo de infección vertical durante el parto. A pesar de las controversias que ha suscitado el uso de antirretrovirales en madres VIH positivas, debido a los efectos adversos que puede tener el medicamento tanto a corto como a largo plazo, se puede decir que hasta el momento no se tienen estudios concluyentes que demuestren que el tratamiento antirretroviral se deriven mas consecuencias en detrimento de la salud del niño que los beneficios logrados por éste. El embarazo no debe ser tomado como una contraindicación o impedimento para que la mujer reciba tratamiento óptimo, similar al usado en mujeres no embarazadas.

En Colombia deberían optimizarse los programas de vacunación y nutrición, mejorar el tamizaje de enfermedades de transmisión sexual e indagar sobre el abuso de sustancias psicoactivas (nicotina, alcohol,



cocaína, etc.) en mujeres embarazadas VIH positivas, puesto que la rápida intervención de estos factores disminuiría el riesgo de transmitir la infección a sus niños.

Perspectivas

El estudio detallado de la inmunidad innata y/o específica en los hijos no infectados de madres VIH positivas, ayudaría a entender algunos de los mecanismos que controlan la transmisión vertical y eventualmente diseñar estrategias preventivas o terapéuticas en contra del VIH. Igualmente sería interesante evaluar el papel de la placenta en el proceso de la infección por el VIH y estudiar los mecanismos fisiológicos implicados en la respuesta inmune placentaria, tanto celular como humoral. Por otro lado, el estudio de la inmunidad innata en los individuos expuestos seronegativos y en los progresores lentos a SIDA promete mejorar el entendimiento de la patogénesis del VIH, proceso tan variable y complejo, y los mecanismos involucrados en la resistencia natural a la infección o a la progresión a SIDA.

Uno de los factores de mayor peso en nuestro medio que favorece la propagación del VIH, es la combinación de un desarrollo socioeconómico precario y la gran movilidad de la población debida al aumento del desempleo y de pobreza. Es necesario el establecimiento de nuevas políticas de salud en el mundo por organizaciones como la OMS, sobre todo en países en vía de desarrollo y en zonas de precarias condiciones económicas como el África, encaminadas a la disposición de recursos para control pre y posnatales, solvencia de drogas antirretrovirales, sustitución de la lactancia y educación acerca del cambio de estilo de vida que se requiere por parte de las madres VIH positivas y así modificar aun más la tasa de transmisión vertical y disminuir el porcentaje de infectados en el mundo. b

Abstract

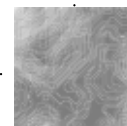
Although it has been twenty years since the discovery of HIV/AIDS, this epidemic continues to grow despite the development of different strategies including the discovery of very effective antiretroviral therapy. One of the vulnerable populations to this infection are children born from HIV positive mothers that not only are exposed to the infection but also are in risk of being orphans and with few options to subsist. There are many factors that influence vertical transmission of HIV-1 including viral, immunogenetic and pharmacological factors. Vertical transmission

of HIV-1 occurs more frequently during birth or breast feeding than during the intrauterine period. Several preventive measures can be taken to decrease the rate of vertical transmission including prenatal and postnatal control, suitable antiretroviral therapy for mother and infant, treatment of sexual transmission diseases (STD), caesarian operation, use of vitamin supplements and breast feeding substitution. **Key words:** human immunodeficiency virus (HIV), AIDS, immunogenetics, vertical transmission, sexual transmission disease (STD).

Referencias

1. **Informe ONUSIDA.** Informe sobre la epidemia mundial de VIH/SIDA. Barcelona. HYPERLINK "http://www.onu.org" http://www.onu.org. 2 de julio de 2002.
2. **From the Centers for disease control and prevention:** the global HIV/AIDS epidemic. JAMA. 2001; 285(24): 3081-3.
3. **Yeaman GR, Withe HD, Howell A, Prabhala R, et al.** The mucosal immune system in the human female reproductive tract potential insights into the heterosexual transmission of HIV. AIDS Res Hum Retroviruses. 1998; 14 (suppl 1): s57-62.
4. **Miguel SA, et al.** HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV infected long-term non progressors. Proc Nat Acad Sci USA. 2000; 97: 2709-15.
5. **Colognesi C, Halapi E, Jansson M, Hodara V, et al.** The role of virologic and immunologic factors in mother-to-child transmission of HIV-1. Am J Reprod Immunol. 1997; 38(3): 197-200.
6. **Mofenson LM, Lambert IS, Stiehm ER, et al.** Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. N Engl J Med. 1999; 341(6): 385-9.
7. **Tabei Y, Sadamasu K, Mor K, Monma K, et al.** Studies on maternal transmission of HIV-1. Kansenshogaku zasshi. 1995;69(8): 858-63.
8. **Khun L, Stein Z.** Infant survival, HIV infection, and feeding alternatives in less-developed countries. Am j public health. 1997; 87: 926-31.
9. **Datta P, Embree JE, Kreiss IK, Ndinya-achola JO, Braddick M, et al.** Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: report from the Nairobi study. J Infect Dis. 1994; 170(5): 1134-40.
10. **Agarwal P, Rajadurai VS, Bhavani S, Tan KW.** Perinatal drug abuse in KK women's and children's hospital. Ann Acad Med Singapore. 1999; 28(6): 795-9.
11. **Matheson PB, et al.** Does sexual behavior during pregnancy affect the risk of perinatal transmission of HIV-1. AIDS. 1996; 10(11): 1249-56.
12. Department of economic and social affairs of the united nations secretariat: the demographic impact of HIV/AIDS. New York, 1999.

13. **Douglas GC, Thirkill TL, Lasalle J.** Automated quantitation of cell-mediated HIV type 1 infection of human syncytiotrophoblast cells by fluorescence in situ hybridization and laser scanning cytometry. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001; 17(6): 507-16.
14. **Bacsi A, Ebbesen P, Szabo J, Beck Z, et al.** Pseudotypes of vesicular stomatitis virus -bearing envelope antigens of certain HIV-1 strains permissively infect human syncytiotrophoblasts by cell free HIV-1. *J Med Virol*. 2001; 64(4): 387-97.
15. **Kilani RT, Chang LJ, Garcia-Lloret MI, Hemings D, et al.** Placental trophoblast resist infection by multiple human immunodeficiency virus (HIV) type 1 variants even with cytomegalovirus coinfection but support HIV replication after provirus infection. *J Virol*. 1997; 71(9): 6359-72.
16. **Mognetti B, Moussa M, Croitoru J, Menu M, et al.** HIV-1 co-receptor expression on trophoblastic cells from early placentas and permissivity to infection by several HIV-1 primary isolates. *Clin Exp Immunol*. 2000; 119(3): 486-92.
17. **Fazeley F, Hu J, Thirkill TL, Douglas GC, et al.** Infection of human placental fibroblast with HIV-1, HIV-2 and SIV. *Arch Virol*. 1997; 142(11): 2237-48.
18. **Lagaye S, Derrien M, Menu E, Coito C, et al.** Cell-to-cell contact results in a selective translocation of maternal human immunodeficiency virus type 1 quasiespecies across a trophoblastic barrier by both transcytosis and infection. *J Virol*. 2001; 75(10): 4780-91.
19. **Krasinsky K, Borkowsky W, et al.** Laboratory diagnosis of HIV infection. *Pediatr Clin North Am*. 1991; 38(1): 17-35.
20. **Newell ML, Dunn D, De Maria A, Ferrazin A, et al.** Detection of virus in vertically exposed HIV-antibody-negative children. *Lancet*. 1996; 347(8996): 213-5.
21. **Public Health Service Task Force.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. HYPERLINK "<http://www.hivatis.org>" <http://www.hivatis.org>, December 14, 2001.
22. **Jaques JA.** Mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 16(4): 284-92.
23. **García PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, et al.** Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med*. 1999; 341(6): 394-402.
24. Preventing HIV transmission during pregnancy with buttock and thigh swelling. *Infect Med*. 2001; 18 (2): 94-105.
25. **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. HYPERLINK "<http://www.hivatis.org>" <http://www.hivatis.org>, February 4, 2002.
26. **Cao Y, Krogstad P, Korber BT, Koup RA, et al.** Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: the Ariel project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nat Med*. 1997; 3(5): 549-52.
27. **Jansson M, Orlandi P, Scarlatti G, Moschese V, et al.** Role of immunity in maternal-infant HIV-1 transmission. *Acta paediatr suppl*. 1997; 421: 39-45.
28. **Karlsson K, Massawe A, Urassa E, Kawo G, et al.** Late postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 infection from mothers to infants in dar es salaam, Tanzania. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16 (10): 963-7.
29. **Wasik TJ, Bratosiewicz J, Wierzbicki A, Whiteman VE, et al.** Protective role of beta-chemokines associated with HIV-specific Th responses against perinatal HIV transmission. *J Immunol*. 1999; 162(7): 4355-64.
30. **Cheyrier R, Langlade-Demoyen P, Marescot MR, Blanche S, et al.** Cytotoxic T lymphocyte responses in the peripheral blood of children born to human immunodeficiency virus -1-infected mothers. *Eur J Immunol*. 1992; 22(9): 2211-7.
31. **Mac Donald KS, Embree J, Njenga S, Nagelkerke NJ, et al.** Mother child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis*. 1998; 177: 551-6.
32. **Carrington M, Nelson GW, Martin MP, Kissner T, et al.** HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science*. 1999; 283(5408): 1748-52.
33. **Mac Donald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, et al.** Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis*. 2000; 181: 1581-9.
34. **Kilpatric DC, Hague RA, Yap PL, Mok IY.** HLA antigen frequencies in children born to HIV-infected mothers. *Dis Markers*. 1991; 9(1): 21-6.
35. **Achord AP, Lewis RE, Brackin MN, Henderson H, et al.** HIV-1 disease association with HLA-DQ antigens in African Americans and Caucasians. *Pathobiology*. 1996; 64(4): 204-8.
36. **Jenkins M, Landers D, Williams-Herman D, Wara D, et al.** Association between anti-human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) antibody-dependent cellular cytotoxicity antibody titers at birth and vertical transmission of HIV-1. *J Infect Dis*. 1994; 170(2): 308-12.
37. **Buseyne F, Janvier G, Teglas JP, Ivanoff S, et al.** Impact of heterozygosity for the chemokine receptor CCR5 32-bp-deleted allele on plasma virus load and CD4+ T lymphocytes in perinatally human immunodeficiency virus-infected children at 8 years of age. *J Infect Dis*. 1998; 178(4):1019-23.
38. For a discussion of ACTG 076, refer to centers for disease prevention and control. Recommendations of the US public health service task force of the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Pediatric AIDS and HIV infection: fetus to adolescent*. 1996 ; 5(6):387-98.
39. Centers for disease control and prevention (CDC). Administration of zidovudine during late pregnancy and delivery to prevent perinatal HIV transmission; Thailand



- 1996-1998. Morbidity and mortality weekly report. 1998; 47(8): 151-4.
40. **Kind C et al.** Prevention vertical transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. *AIDS*. 1998; 12(2): 2050-210.
 41. **Lorenzi P et al.** Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS*. 1998; 12: 241-7.
 42. **Sewan Kambo N et al.** HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet*. 1997; 350: 546-51.
 43. **The international perinatal HIV group.** The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1999; 340(13): 977-87.
 44. **Shulman CE.** Malaria in pregnancy: its relevance to safe-motherhood programmes. *Ann Trop Med Parasitol*. 1999; 93 suppl 1 s59-66.
 45. **Maniques V, Garcia-tejedor A, Perales A, Navarro C, et al.** Intrapartum fetal invasive procedures and perinatal transmission of HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 87(1): 63-7.
 46. **Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, Abrams EJ, et al.** Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. *J Infect Dis*. 1999; 179(1): 52-8.
 47. **Semba RD, Miotti PG, Chiphangwi JD, Saah AJ, et al.** Maternal vitamin A deficiency and mother to child transmission of HIV-1. *Lancet*. 1994; 349: 1593-7.
 48. **Burger H, Kovacs A, Weiser B, Grimson R, et al.** Maternal serum vitamin A levels are not associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in the united states. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 14(4): 321-6.
 49. **Msellati P, Meda N, Leroy V, Likikouet R, et al.** Safety and acceptability of vaginal disinfections with benzalkonium chloride in HIV infected pregnant women in west Africa: ANRS 049b phase II randomized, double blinded placebo controlled trial. *Sex Transm Infect*. 1999; 75(6): 420-5.
 50. **Berer M, et al.** Reducing perinatal HIV transmission in developing countries through antenatal and delivery care, and breastfeeding: supporting infant survival by supporting women's survival. *Bull World Health Organ*. 1999; 77(11): 871-7.
 51. **De Rossi A, Ometto L, Mammano F, Zanotto C, et al.** Vertical transmission of HIV-1 lack of detectable virus in peripheral blood cells of infected children at birth. *AIDS*. 1992; 6: 1117-20.
 52. **Krivine A, Firtion G, Cao L, Francoual C, et al.** HIV replication during the first weeks of life. *Lancet*. 1992; 339: 1187-89.
 53. **Bourinbaier AS, and Lee-Huang s.** Anti-HIV effect of beta subunit of human chorionic gonadotropine (β -hGC) in vitro. *Immunol Lett*. 1995; 44:13-8.
 54. **Lee-Huang S, Huang PL, Sun Y, Huang PL, et al.** Lysozyme and Rnases A as anti-HIV components in β -core preparations of human chorionic gonadotropin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 2678-81.