

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA ANTIRETROVIRAL EN LA PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE LA INFECCIÓN POR VIH

*Ena Coloma Coloma

*Estudiante de Medicina de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil

Palabras clave: *Embarazo, VIH, terapia antiretroviral*

Objetivos: evaluar la magnitud de la transmisión perinatal de VIH, en embarazadas infectadas tratadas con terapia anti-retroviral y los efectos secundarios encontrados.

Metodología:

Estudio analítico, retrospectivo en el cual se incluyeron mujeres embarazadas con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida que acudieron al servicio de emergencia de la maternidad Mariana de Jesús durante el periodo de tiempo comprendido entre enero del año 2011 a julio del año 2011. Todas fueron tratadas con terapia antiretroviral. Los lactantes fueron valorados a los 2 meses del nacimiento.

Resultados: Los pacientes que presentaron mayores niveles de linfocito CD4 fueron aquellas que iniciaron su tratamiento antiretroviral en la semana 14 de gestación encontrándose valores de 357.11 ± 107.23 (313.80 – 400.42) cel/ul. En la valoración de la carga viral el grupo con mayor incremento de sus valores fueron las pacientes que iniciaron tratamiento > 35 SG presentando 70784.44 ± 15274.73 (38557.56 – 103011.31). La transmisión vertical se encontró en 9 lactantes según pruebas de detección antigénica.

Conclusión: La prevención de la transmisión vertical de VIH con tratamiento antiretroviral es efectiva y relativamente segura mientras más rápido se instaure.

Abstract:

Objectives:

Evaluate the magnitude of HIV's perinatal transmission in pregnant women infected by the virus that have been treated with the anti- retroviral therapy and the side effects that they might present.

Methodology:

It's an analytic study, retrospective in time, in which were included pregnant women with acquired human immunodeficiency syndrome, that went looking for treatment to the emergency service of "Hospital Maternidad Marianas de Jesús", between January of 2011 to July of the same year. They were all treated with anti-retroviral therapy, and the newborns were studied 2 months after their birth.

Results: The patients that had the highest levels of CD4 lymphocytes, were the ones that started their anti-retroviral treatment at the 14th week of pregnancy, in these patients there were found 357.11 ± 107.23 (313.80 – 400.42) cel/ul. In relationship with the amount of viral count, the group that presented the highest figures included the patients that started their treatment after the 35th week of pregnancy, presenting levels of 70784.44 ± 15274.73 (38557.56 – 103011.31). The vertical transmission of the virus was detected in 9 newborns, according to the tests of antigenic detection.

Conclusion: The prevention of HIV's vertical transmission with anti-retroviral therapy is effective and relatively secure, and should begin as soon as possible in pregnant women infected by the virus.

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH/SIDA es una afección crónica transmisible de tipo progresivo de causa viral, la transmisión vertical constituye una importante vía de adquisición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (1, 4) El VIH puede transmitirse durante el embarazo (transmisión prenatal), en el momento del parto (transmisión intraparto) o posteriormente a través de la lactancia materna (transmisión postnatal) Existen factores que influyen en la transmisión vertical dentro de los cuales se encuentran los maternos en el que recuentos de linfocitos CD4 inferiores a $500/\text{mm}^3$ tienen un mayor riesgo de infectar a su descendencia; factores víricos gestantes con cepas formadoras de sincitios y replicación alta presentan un mayor riesgo de infectar a sus hijos (5-9) Dentro de los factores placentarios; existe un riesgo aumentado de infección en situaciones en las que se produce una alteración en la integridad placentaria como cuando existe coriamnionitis secundaria a infecciones, o con factores que pueden alterar la histología placentaria como el tabaco o las drogas (10) Existen factores fetales en el que la edad gestacional en el momento de la exposición es un factor íntimamente relacionado con la transmisión Se ha postulado que algunos factores propios del feto podrían estar asociados a una menor susceptibilidad de las células del feto a la infección, como son las deleciones en el gen que codifica el correceptor de quimocinas CCR-5, determinados HLA, o la discordancia HLA entre la madre y el niño. (11-14)

Las recomendaciones para la prevención de transmisión vertical en el embarazo son: reducir la carga viral materna mediante tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA); realizar profilaxis de la transmisión vertical, evitar la manipulación cruenta del feto durante el embarazo y el parto (amniocentesis), reducir la exposición del niño a la sangre o secreciones maternas mediante cesárea electiva o parto rápido, practicar la interrupción voluntaria del embarazo, evitar la lactancia materna, administrar tratamiento antirretroviral profiláctico al niño, tratar factores que faciliten la transmisión: corioamnionitis con antibioticoterapia (15) Dentro de los fármacos estudiados en la profilaxis de la transmisión vertical se encuentra la zidovudina; el cual es un análogo nucleósido que inhibe la replicación del VIH. La nevirapina es un no nucleósido que inhibe la transcriptasa inversa.

Debido a que el riesgo de transmisión vertical del VIH se asocia con una elevada carga viral materna, cualquier intervención que reduzca sustancialmente dicha carga se puede decir que es benéfica. Se necesitan ensayos durante el embarazo para equilibrar estos beneficios potenciales

con los riesgos latentes de exponer un gran número de fetos no infectados a medicamentos de toxicidad o teratogenicidad desconocidas (5, 16)

El objetivo del presente estudio es evaluar la magnitud de la transmisión perinatal de VIH, en embarazadas infectadas tratadas con terapia anti-retroviral y los efectos secundarios maternos.

METODOLOGÍA

Estudio analítico, retrospectivo realizado en la Maternidad Materno infantil “Mariana de Jesús” de la ciudad de Guayaquil en el periodo comprendido desde enero del año 2011 a julio del año 2011. Los datos recolectados correspondieron al tipo de terapia profiláctica empleado en las mujeres embarazadas con VIH, determinado su diagnóstico mediante la prueba de Western Blot durante el embarazo. Los datos se obtuvieron mediante los registros de las historias clínicas de los pacientes en el departamento de estadística de dicha institución previa a autorización firmada por parte del jefe del departamento de Estadística.

Los regímenes de primera línea de TARGA preferidos para mujeres embarazadas en la Maternidad Mariana de Jesús son:

- Zidovudina (300 mg BID) + Lamivudina (150 mg BID) + Nevirapina NVP (200 mg BID con inicio de 200 mg diario por 2 semanas) en mujeres con CD 4 < 250
- Zidovudina (300 mg BID) + Lamivudina (150 mg BID)+ Lopinavir/ Ritonavir LPV 400mg/RTV 100 mg BID*

La pauta de primera línea recomendada para las mujeres embarazadas que presentan menos de 250 células CD4/mm³ se basa en dos Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (habitualmente AZT + 3TC) con NVP. En mujeres que presentan más de 250 células CD4/mm³ debe tenerse en cuenta que el uso de NVP puede estar asociada a una mayor toxicidad.

Intraparto: El siguiente tratamiento se dio a todas las pacientes desde el inicio del trabajo de parto, o desde cuatro horas antes de la cesárea, una dosis de carga intravenosa de AZT de 2 mg/ Kg. a pasar en 1 hora y continuar con una infusión continua intravenosa de AZT de 1 mg/Kg/hora hasta el clampeamiento del cordón. En caso de no haber disponibilidad de AZT intravenoso, se debe

administrar cada 3 horas 300 mg de AZT vía oral iniciándose 12 horas antes de la cesárea o al inicio del trabajo de parto y mantenerse hasta el nacimiento.

La valoración de los lactantes se realizó mediante pruebas de detección antigénica, el más usado en el ministerio de salud pública es PCR ARN (carga viral) Durante la primera semana de vida presenta una sensibilidad del 25-40%, aumentando hasta el 90-100% a la edad de 2-3 meses razón por la que la prueba se realiza a los dos meses.

Los criterios de inclusión correspondieron a mujeres embarazadas con síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida que acudieron al servicio de emergencia de la maternidad Mariana de Jesús durante el periodo de tiempo comprendido entre desde enero del año 2011 a julio del año 2011 Todas fueron tratadas con terapia antiretroviral. Los neonatos fueron valorados a los 2 meses del nacimiento y posteriormente a los 6 meses.

Dentro de los criterios de Exclusión se encuentran mujeres embarazadas con patologías que produzcan inmunodepresión distintas al VIH, embarazadas con neoplasias asociadas o complicadas con enfermedades oportunistas, mujeres que han realizado parto vaginal desconociendo su estado de infección.

Los resultados recolectados se ingresaron en la hoja de datos Excel 2010, en el cual se determinó medidas de tendencia central y medidas de dispersión, con IC 95%; se determinó además contraste de hipótesis mediante chi cuadrado.

RESULTADOS:

Durante del periodo de estudio se identificaron un total de 145 mujeres embarazadas que llegaron al servicio de emergencia, sin embargo se excluyeron 48 pacientes debido a falta de adherencia terapéuticas (en aquellas que iniciaron tratamiento a la semana 14 de gestación). En total fueron incluidas en el estudio 97 mujeres embarazadas con VIH tratadas con terapia antiretroviral de alta potencia durante el embarazo. La edad promedio de los pacientes fue

De las 97 mujeres embarazadas, 26 recibieron terapia antiretroviral desde el primer trimestre de embarazo (14 semanas), 53 pacientes recibieron entre la semana 15 y 34 de gestación y 18 pacientes recibieron tratamiento > 35 SG, las cuales llegaron al servicio de emergencia con infección

por VIH sin recibir terapia antiretroviral siendo detectadas mediante prueba rápida y se confirmó el diagnóstico mediante Western blot posterior al nacimiento. La edad promedio de las pacientes fue de 24.58 ± 5.90 (23.39 – 25.77), con una varianza de 34.86

Conteo de los valores de CD4 mediante citometría de flujo:

En los pacientes que iniciaron su tratamiento antiretroviral en la semana 14 de gestación el promedio de los valores de CD4 fue de 246.1154 ± 101.26 (205.21 – 287.017) cel/ul y los valores al final de la gestación fueron de 357.11 ± 107.23 (313.80 – 400.42) cel/ul indicando un incremento de los valores de CD4 de 111.00 ± 51.79 (90.08 – 131.91) $p < 0.0001$

La valoración de los niveles de CD4 en pacientes que iniciaron su tratamiento antiretroviral entre la semana 15-34 de gestación tuvieron valores iniciales de CD4 de 234.56 ± 72.66 (214.53 – 254.59) cel/ul y al final de la gestación los valores se incrementaron a 283.60 ± 74.03 (263.19 – 304.00) cel/ul determinando un incremento de los valores de CD4 de 49.03 ± 33.13 (39.90 – 58.17) $p < 0.0001$

Los valores de CD4 de las pacientes que iniciaron tratamiento antiretroviral > 35 SG fueron de 198.27 ± 25.89 (143.63 – 252.91) cel/ul. Al determinar diferencias estadísticas entre los pacientes que iniciaron terapia antiretroviral a las 14 SG en contraste con los que lo hicieron en > 35 SG la diferencia fue de 158.83 ± 33.21 (91.81- 225.86) $p < 0.0001$. (Gráfico No 2)

Valoración de la carga viral:

El análisis de la carga viral en pacientes que iniciaron terapia antiretroviral a las 14 SG presentó un promedio de 4977.57 ± 775.29 (3380,83 – 6574,31) y los resultados al final de la gestación fueron de 3040.50 ± 618.18 (1767.31-4313.68) determinando una disminución de la carga viral de 1937.07 ± 969.83 (1545.35 - 2328.80) $p < 0.0001$

Los pacientes que iniciaron tratamiento antiretroviral en la semana 15-34 de gestación presentaron valores de cargas virales iniciales de 15668.81 ± 3998.98 (7644.25 – 23693.36) y valores al final de la gestación de 12309.62 ± 3066.02 (6157.18 – 18462.05) determinando una disminución de la carga viral de 3359.18 ± 1392.74 (1321.49 - 5396.88) $p = 0.0017$

La valoración de las pacientes que iniciaron terapia antiretroviral > 35 SG fue de 70784.44 ± 15274.73 ($38557.56 - 103011.31$). Al comparar las pacientes que iniciaron terapia en la semana 14 en comparación con los pacientes > 35 SG se obtuvo una diferencia de 67743.94 ± 12663 ($42187.16 - 93300$) $p < 0.0001$ determinando la gran carga viral existente en el grupo de pacientes que inició terapia antiretroviral de manera tardía.

Evaluación de la transmisión vertical:

Al determinar la carga viral de los lactantes a los dos meses de edad mediante pruebas de detección antigénica, se encontró transmisión en 9 lactantes. Los cuales fueron relacionados con la carga viral de la madre al final de la gestación encontrándose que en madres con una carga viral de $>10000 - 50000$ la transmisión fue de 4.76 % (N=1), madres con una carga viral al final de la gestación de $>50000-100\ 000$ una transmisión del 23.07 % (N=3) y madres con una carga viral $> 100\ 000$ copias/ml una transmisión del 100% (N=5). Al realizar comparación de hipótesis mediante chi cuadrado en pacientes con

Evaluación de la Seguridad:

Al determinar los efectos adversos se encontró Hepatotoxicidad en 31.95% (N=31), anemia en 71.13% (N=69), síntomas gastrointestinales 65.97% (N=64), erupciones cutáneas 46.39% (N=45) y cefalea en 28.86% (N=28) (gráfico No

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla No 1 Características de los pacientes incluidos			
	14 SG	15- 34SG	> 35 SG
CD4 (cel/ul)			
Valor Inicial	246.11±101.2(205.21–287.01)	234.56 ± 72.66 (214.53 – 254.59)	198.2±25.8(143.6–
Valor Final	357.11±107.23(313.80–400.4)	283.60 ± 74.03 (263.19 – 304.00)	252.9)
Carga Viral (copias/ml)			
Valor inicial	4977.57±775.29(3380,83–6574,31)	70784.44 ± 15274.73 (38557.56 – 103011.31)	70784.44 ± 15274.73 (38557.56 –
Valor final	3040.50 ± 618.18 (1767.31–4313.68)	12309.62 ± 3066.02 (6157.18 – 18462.05)	103011.31).

Características de los pacientes, los datos se expresan mediante promedio± DE (IC 95%)

Tabla No 2 Evaluación de la transmisión vertical			
	Transmisión	X ²	P
>10000 – 50000	4.76% (1)	0.18	0.670
>50000-100 000	23.07% (3)	6.51	p=0.0107
> 100 000 copias/ml	100% (5)	5.82	0.0159

X² = chi cuadrado con corrección de Yates. La p es significativa < 0.05.

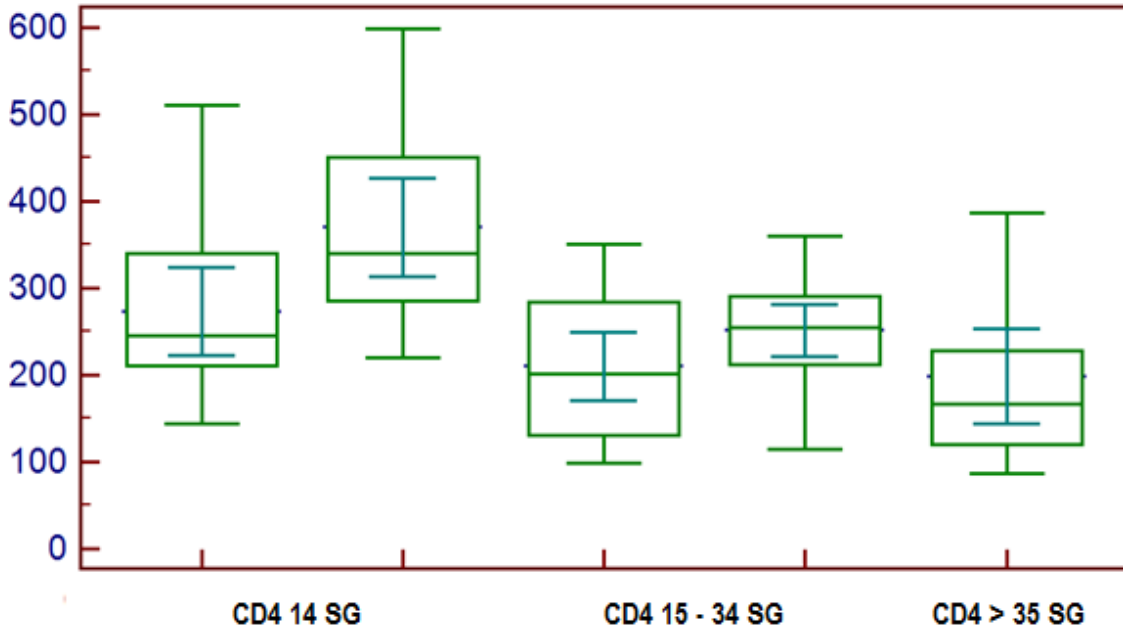


Gráfico No 1 Valoración de los niveles de linfocitos CD4 mediada por citometría de flujo entre las pacientes

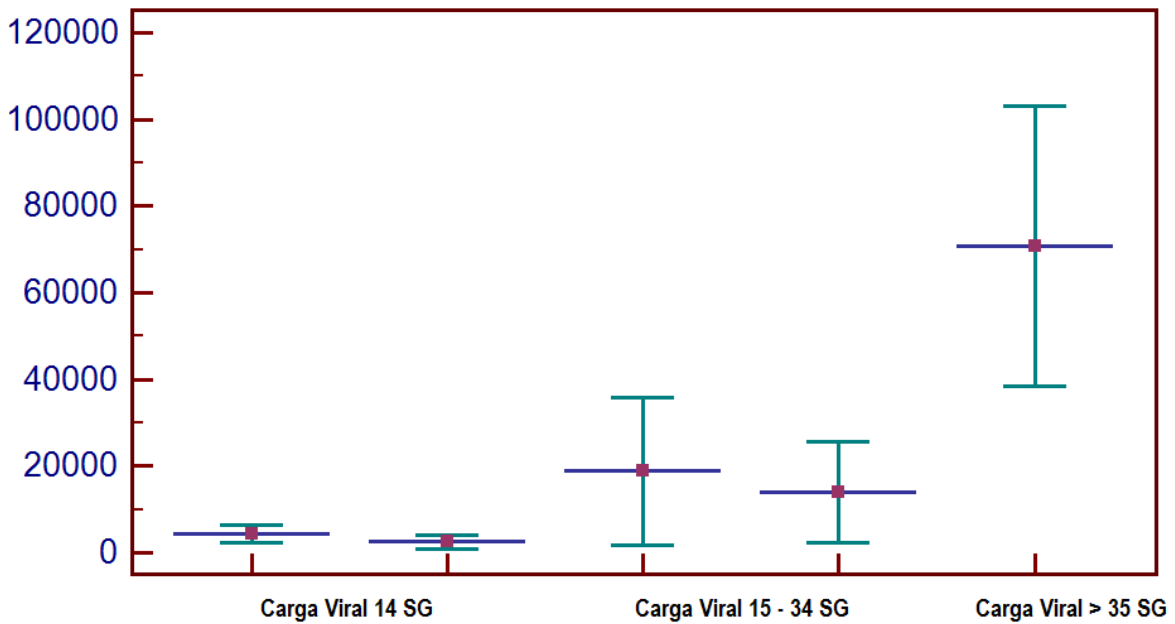


Gráfico No 2 Valoración de la carga viral mediante PCR en los grupos de pacientes.

Gráfico No 4 Evaluación de la Seguridad

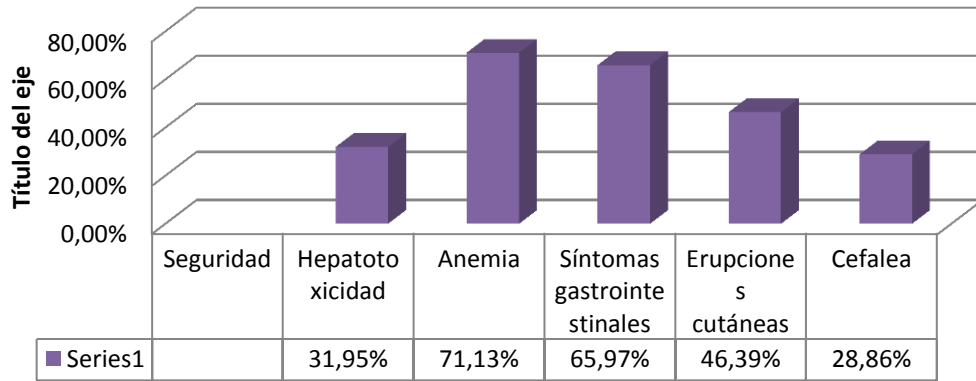


Gráfico No 3 Evaluación de la seguridad mediante la valoración de efectos adversos.

DISCUSIÓN:

El VIH puede transmitirse durante el embarazo (transmisión prenatal), en el momento del parto (transmisión intraparto) o posteriormente a través de la lactancia materna (transmisión postnatal) (12, 8, 16)

El diagnóstico de la infección por VIH en la mujer embarazada es el primero y uno de los más importantes pasos en la prevención de la transmisión materno infantil. Para plantear una estrategia óptima de prevención de la transmisión materno infantil del VIH es necesario conocer los momentos y circunstancias que aumentan el riesgo de transmisión (17)

En el conjunto de la transmisión materno infantil, la transmisión intrauterina puede darse en un 25% de las infecciones en el niño/a con evidencia que puede producirse infección placentaria en cualquier momento de la gestación. Sin embargo los estudios indican que la transmisión intrauterina se produce fundamentalmente en los momentos próximos al parto (18)

El factor de riesgo más importante asociado a la transmisión materno infantil está relacionado a la carga viral. La medida de prevención fundamental es disminuir la replicación viral, por lo tanto la administración de ARV debe iniciarse lo mas precozmente a partir de las 14 semanas de gestación. La carga viral (CV) es el término utilizado para describir la cantidad de virus que existe en una determinada muestra de plasma o suero. Se expresa como número de copias de ARN viral/mL. La CV es un marcador de replicación del virus, se lo utiliza para monitorizar el tratamiento ARV, ayuda a estimar el riesgo de transmisión, ayuda a predecir la progresión en el curso de la infección por VIH, e incluso ayuda al diagnóstico en ocasiones puntuales (19 – 21)

El tratamiento ARV en una embarazada con infección por VIH se debe iniciar lo mas pronto posible para lograr la disminución de la CV (carga viral) a través de lo cual se impedirá la transmisión de virus al niño. Al mismo tiempo se debe mantener una estricta vigilancia de la situación clínica virológica e inmunológica de la paciente. La carga viral permite evaluar la eficacia del tratamiento y cuando es menor a 1.000 copias/ml al final del embarazo apoya la decisión de realizar parto normal. Si la embarazada se encuentra en buen estado clínico, inmunológico y virológico no necesita iniciar tratamiento por su propia salud, en este caso se debe administrar TARGA como profilaxis de la TMI del VIH lo antes posible después de la semana 14 de embarazo. El tratamiento

antirretroviral durante el embarazo de la mujer infectada reduce la carga viral y de este modo reduce extraordinariamente el riesgo de TMI, en particular en casos de enfermedad avanzada. El objetivo del TARGA es suprimir completamente la replicación viral para evitar el riesgo de transmisión y minimizar el riesgo de emergencia de resistencia a los ARV (4, 18)

La evolución clínica, la CVP y la cifra de linfocitos CD4+ son los parámetros que se utilizan para tomar decisiones respecto al inicio y los cambios en el TAR y para monitorizar su eficacia. Aunque a continuación se van a tratar por separado, a la hora de valorar la eficacia del TAR deben considerarse conjuntamente. Las decisiones terapéuticas siempre deben ser individualizadas para cada paciente, y se valorarán según sus circunstancias particulares. Otro de los objetivos del TAR es la restauración inmunológica (2, 11, 21)

El aumento de la cifra de linfocitos CD4+ es lento pero constante en el tiempo. No existen datos que permitan definir una respuesta inmunológica adecuada. En general se admite, basándose en los estudios de cinética celular, que durante el primer año existiría un aumento como mínimo de 50-100 linfocitos CD4+. La ausencia de respuesta o el empeoramiento inmunológico significativo suele definirse como el descenso de la cifra de linfocitos CD4+ > 30% de la cifra basal. Esta cifra se ha tomado de forma arbitraria, considerando las variaciones fisiológicas y técnicas de la medición. En ocasiones en algunos pacientes se observa una discordancia entre la respuesta virológica e inmunológica al TAR. Existen pacientes que mantienen una cifra estable de linfocitos CD4+ durante períodos más o menos prolongados a pesar de tener una CVP detectable o en otras ocasiones la cifra de linfocitos CD4+ disminuye o no aumenta a pesar de que la CVP es indetectable. En este segundo escenario puede existir una carga viral detectable en tejido linfático debido a que el TAR es subóptimo (22)

El objetivo del TAR es conseguir una supresión lo más rápida y duradera posible de la replicación viral. La CVP desciende rápidamente (1-2 log₁₀/ml de plasma) tras iniciar el TAR y el nadir que se alcanza a las 4-8 semanas se correlaciona con la durabilidad de la respuesta. En pacientes sin tratamiento previo, los niveles indetectables de la CVP por las técnicas convencionales (< 500/< 200 copias/ml) suelen alcanzarse tras un período medio de 3-8 semanas⁶². En un estudio, de las personas con CVP < 100.000 copias/ml el 75% tenían CVP < 200 copias/ml a las 8 semanas de

iniciado el tratamiento. En personas que iniciaron TAR con CVP más altas (> 100.000 copias/ml), la mediana de tiempo para alcanzar menos de 200 copias/ml fue de 9,2 semanas, lográndolo el 75% en 12,8 semanas⁵⁹. Para conseguir menos de 20 a 50 copias/ml suelen necesitarse 4 semanas más. Algunos pacientes, especialmente aquellos que parten con CVP altas, pueden tardar en lograr niveles inferiores a 20-50 copias/ml más de 24 semanas (23)

CONCLUSIÓN:

La prevención de la transmisión vertical de VIH con tratamiento antiretroviral es efectiva y relativamente segura mientras mas rápido se instaure.

BIBLIOGRAFÍA

1. McClatchey, Kenneth D. Clinical Laboratory Medicine. 2da. Edición, 2006. Lippincott, Williams & Wilkins.
2. Rose, Hamilton, Detrick. Manual of Clinical Immunology. 6ta. Edición, ASM, 2004
3. Stienne-Martin, E. Anne, Lotspeich-Steininger, Cheryl A., Koepke, John A. Clinical Hematology, Principles, Procedures, Correlations. 2da. Edición.
4. Bhoopat L, Khunamornpong S, Lerdsrimongkol P, Sirivatanapa P, Sethavanich S, Limtrakul A, et al. Effectiveness of short-term and long-term zidovudine prophylaxis on detection of HIV-1 subtype E in human placenta and vertical transmission. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2005;40:545-50.
5. Dabis F, Elenga N, Meda N, Leroy V, Viho I, Manigart O, Dequae-Merchadou L, et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. AIDS 2001;15:2204-5.

6. Dabis F, Msellati P, Meda N, Leroy V, Van De Perre P, Merchadou L, et al. Infant mortality and perinatal exposure to zidovudine in Africa. XIII International AIDS Conference, Durban 2000;Abstract MoPpB1024.
7. Gray GE, Urban M, Chersich MF, Bolton C, van Niekerk R, Violari A, et al. A randomized trial of two postexposure prophylaxis regimens to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in infants of untreated mothers. *AIDS* 2005;19:1289-97.
8. Connor E, Mofenson L. Zidovudine for the reduction of perinatal human immunodeficiency virus transmission: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 - results and treatment recommendations. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1995;14:536-41.
9. PETRA study team. Efficacy of three 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 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1178-86.
10. Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, Kunkeaw S, Jackson JB, Musoke P, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2005;38:283-8.
11. Sibailly T, Ekpini E, Boni-Ouattara E, Nkengasong J, Maurice C, Kouassi M, et al. Clinical course of HIV infection and surveillance for zidovudine resistance among HIV-infected women receiving short-course zidovudine therapy in Abidjan, Cote d'Ivoire. XIII International AIDS Conference, Durban. 2000; Vol. Abstract TuPeC3354.
12. El Beitune P, Duarte G, Machado AA, Quintana SM, Figueiro-Filho EA, Abduch R. Effect of antiretroviral drugs on maternal CD4 lymphocyte counts, HIV-1 RNA levels, and anthropometric parameters of their neonates. *Clinics* 2005;60:207-12.

13. Yoshimoto CE, Diniz EM, Vaz FA. Clinical and laboratory evolution of children born to HIV positive mothers [Evolução clínica e laboratorial de recém-nascidos de mães HIV positivas]. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2005;51:100-
14. Alioum A, Cortina-Borja M, Dabis F, Dequa-Merchadou L, Haverkamp G, Highes J, et al. Estimating the efficacy of interventions to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in breast-feeding populations: comparing statistical methods. *American Journal of Epidemiology* 2003;158:596-605.
15. Blanche S, Rouzioux C, Mandelbrot L, Delfraissy J, Mayaux M. Zidovudine-lamivudine for prevention of mother to child HIV-1 transmission. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [Abstract 267]. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, USA. 1999.
16. Giuliano M, Galluzzo C, Germinario E, Amici R, Pirillo M, Bassani L, et al. Selection of resistance mutations in children receiving prophylaxis with lamivudine or nevirapine for the prevention of postnatal transmission of HIV [oral 99]. The 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, USA. 2005.
17. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP, et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:585-9.
18. Jamieson DJ, Sibailly TS, Sadek R, Roels TH, Ekpini ER, Boni-Ouattara E, et al. HIV-1 viral load and other risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1 in a breast-feeding population in Cote d'Ivoire. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2003;34:430-6.
19. Palmer S, Boltz V, Maldarelli F, Martinson N, Gray G, McIntyre J, et al. Persistence of NNRTI-r resistant variants after single-dose nevirapine in HIV-1 subtype-C-infected women

[poster 101]. The 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, USA. 2005.

20. Walker N, Schwartlander B, Bryce J. Meeting international goals in child survival and HIV/AIDS. *Lancet* 2002;360:284-
21. Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, McIntyre J, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *Journal of Infectious Diseases* 2005;192:16-23.
22. Bulterys M, Nesheim S, Abrams EJ, Palumbo P, Farley J, Lampe M, et al. Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women. Retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000;918:212-21.
23. Gray G, Violari A, McIntyre J, Jivkov B, Schnittman S, Reynolds L, et al. Antiviral activity of nucleoside analogues during short-course monotherapy or dual therapy: Its role in preventing HIV infection in infants. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2006;42.