

Factores asociados a respuesta virológica en mujeres que usaron profilaxis antirretroviral de gran actividad para transmisión materno-fetal del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

Ricardo Palacios, Jorge F. Senise, Maria José R. Vaz y Aduino Castelo

Núcleo Multidisciplinar de Patologías Infecciosas na Gravidez (NUPAIG). Disciplina de Infectologia. Universidade Federal de São Paulo. Brasil.

INTRODUCCIÓN. El embarazo es una circunstancia única en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) que necesita respuesta virológica urgente al esquema antirretroviral debido a la influencia de la carga viral plasmática (CVP) en la transmisión materno-fetal (TMF). El objetivo del estudio es evaluar factores relacionados con el tiempo para obtener CVP < 400 copias/ml durante la profilaxis antirretroviral de TMF.

MÉTODOS. Cohorte de gestantes infectadas por el VIH-1 controladas entre 2000 y 2005 con linfocitos CD4+ > 300/ μ l; uso de profilaxis antirretroviral de gran actividad durante, mínimo, 4 semanas; interrupción posparto de antirretrovirales y evaluaciones de laboratorio disponibles.

RESULTADOS. Se analizaron 75 gestaciones. Los valores medianos iniciales fueron: CVP de 3,71 log₁₀ copias/ml y 573 linfocitos CD4+/ μ l. En el 75% de los casos la profilaxis se inició después de 26,6 semanas de gestación y duró hasta 11,7 semanas. El esquema profiláctico cambió en 12 embarazos, 7 por toxicidad. El inhibidor de la proteasa fue parte de 33 profilaxis, 11 con lopinavir. La profilaxis resultó en CVP < 400 copias/ml en menos de 6,7 semanas en el 75% de los casos; en 5 casos permaneció detectable. El tiempo para obtener CVP < 400 copias/ml se redujo si la CVP inicial era < 100.000 copias/ml y no se cambió el esquema antirretroviral profiláctico.

CONCLUSIONES. La profilaxis antirretroviral no debería postergarse después de 26-28 semanas de gestación para alcanzar una CVP < 400 copias/ml en el parto. El tiempo para obtener respuesta virológica debe reducirse con esquemas antirretrovirales profilácticos potentes y bien tolerados. Se recomienda estudiar nuevas alternativas, como lopinavir, para casos con diagnóstico prenatal tardío o CVP > 100.000 copias/ml.

Palabras clave: Transmisión materno-fetal. Profilaxis. Antirretrovirales. VIH-1. Carga viral. Embarazo.

Factors associated with virological response in women receiving highly-active antiretroviral prophylaxis for HIV-1 mother-to-child transmission

INTRODUCTION. Pregnancy is the only circumstance in HIV infection requiring urgent virological response to the antiviral approach because of the influence of plasma viral load (VL) on mother-to-child transmission (MCT) of the disease. This study analyzes factors related to the time needed to reach VL < 400 copies/mL during antiretroviral prophylaxis for MCT.

METHODS. The study included a cohort of HIV-1 infected pregnant women enrolled between 2000 and 2005 with baseline CD4+ lymphocyte count > 300 cells/ μ L, highly-active antiretroviral prophylaxis for at least 4 weeks, antiretroviral interruption after delivery, and available laboratory data.

RESULTS. Seventy-five pregnancies were analyzed. Median baseline VL was 3.71 log₁₀ copies/mL and CD4+ count was 573 cells/ μ L. Prophylaxis started after 26.6 weeks of gestation and lasted up to 11.7 weeks in 75% of cases. The prophylactic regimen was changed in 12 pregnancies, 7 because of toxicity. A protease inhibitor was included in 33 prophylactic regimens, 11 of them with lopinavir. Prophylaxis resulted in undetectable HIV-1 VL within 6.7 weeks in 75% of pregnancies. VL was detectable at the end of prophylaxis in 5 cases. Time to undetectable VL was shorter if baseline VL was less than 100,000 copies/mL and the antiretroviral regimen was not changed during prophylaxis.

CONCLUSIONS. To achieve VL < 400 copies/mL at delivery, antiretroviral prophylaxis should be started before 26 to 28 weeks of pregnancy. A potent and well-tolerated prophylactic antiretroviral regimen will likely reduce the time to virological response. Trials investigating alternative regimens (e.g., lopinavir-containing) for patients with late diagnosis during prenatal care or VL >100,000 copies/mL are warranted.

Key words: Mother-to-child transmission. Prophylaxis. Antiretrovirals. HIV-1. Viral load. Pregnancy.

Correspondencia: Dr. R. Palacios.
UNIFESP. Laboratório de Retrovirologia.
Rua Pedro de Toledo, 669, 6º andar - Fundos.
CEP: 04039-032 São Paulo, SP, Brasil.
Correo electrónico: ricardopalacios@gmx.net

Introducción

Teniendo en cuenta la influencia de la carga viral plasmática (CVP) de ARN del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) al final de la gestación en la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH-1¹, el embarazo constituye una circunstancia única en el cuidado de pacientes infectados por el VIH-1 en que la respuesta virológica al uso de antirretrovirales debe ser buscada con urgencia. Por esta razón, aun cuando la mujer embarazada no necesite tratamiento por su propia condición clínica o inmune, los consensos de expertos de diferentes países coinciden en recomendar el uso de profilaxis antirretroviral de gran actividad²⁻⁵. Sin embargo, la recomendación británica difiere de otras al sugerir que el uso de profilaxis comience entre las semanas 20 y 32 de gestación² y no a partir de la semana 14 como recomiendan los consensos de Brasil, España y Estados Unidos³⁻⁵.

Iniciar la profilaxis antirretroviral de forma más tardía durante el embarazo disminuye la exposición de la madre y el feto a los potenciales efectos adversos de estos medicamentos y también los costos para los programas nacionales de sida, pero también conlleva preguntas sobre la importancia de la CVP en el segundo trimestre de gestación en la transmisión intrauterina del VIH-1 y sobre la rapidez en que se puede llevar la CVP a niveles inferiores. La primera pregunta fue objeto de otro artículo de nuestro grupo⁶; el presente artículo quiere centrarse en la segunda pregunta.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio de cohorte que incluyó a pacientes infectadas por el VIH-1 que hicieron su control prenatal en el Núcleo Multidisciplinar de Patologías Infecciosas en la Gestación (NUPAIG), del Hospital São Paulo, perteneciente a la Universidade Federal de São Paulo, entre los años 2000 y 2005. La profilaxis antirretroviral de gran actividad debía incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un inhibidor de proteasa o nevirapina. Para ser considerado como tratamiento profiláctico, la mujer debía tener una determinación de linfocitos CD4+ superior a 300 céls./ μ l durante el embarazo, sin uso de medicamentos antirretrovirales en el último mes; no tener indicación clínica de tratamiento antirretroviral; haber tomado antirretrovirales durante 4 semanas o más para evitar la transmisión materno-fetal del VIH-1 y haber interrumpido el uso de los antirretrovirales dentro del primer mes de puerperio. La evaluación de CVP y de linfocitos CD4+ se realizó usualmente cada mes durante el embarazo. Se excluyeron del análisis todos aquellos casos en que no hubiera información de las cifras de linfocitos CD4+ y CVP antes, durante y después de la profilaxis. No se evaluó la resistencia antes de iniciar la profilaxis y todas las pacientes informaron que tomaron su medicación conforme a la prescripción, aunque no hubo otro tipo de evaluación del cumplimiento terapéutico.

La unidad de análisis considerada fue cada una de las gestaciones, así que las mujeres que tuvieron más de un embarazo atendido durante el período de estudio fueron consideradas más de una vez. El desenlace principal del estudio fue el tiempo para obtener una CVP inferior a 400 copias/ml durante la profilaxis, descrito por la curva de Kaplan-Meier. Los factores asociados a este desenlace se analizaron por el método de riesgos proporcionales de Cox. Los valores de CVP y linfocitos CD4+ antes y al final de la profilaxis se compararon mediante la prueba de Wilcoxon. Para todos los análisis estadísticos se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidade Federal de São Paulo y siguió los planteamientos de la Resolución 196/96 del Consejo Nacional de Salud de Brasil y

la Declaración de Helsinki. La atención médica, los medicamentos antirretrovirales y las evaluaciones de laboratorio se ofrecieron de forma totalmente gratuita a través del Programa Nacional de DST/AIDS del Ministerio de Salud de Brasil.

Resultados

Entre enero de 2000 y diciembre de 2005 se atendieron 450 embarazos distribuidos del siguiente modo: 88 el año 2000, 91 en 2001, 74 en 2002, 64 en 2003, 78 en 2004 y 55 en 2005. De estas gestaciones, 89 fueron incluidas en el estudio pero 14 se tuvieron que excluir por información insuficiente sobre los valores de CVP o linfocitos CD4+ . De los 75 embarazos restantes, tres mujeres tuvieron dos gestaciones cada una. Durante la profilaxis, las pacientes tuvieron, en promedio, 2,3 evaluaciones de CVP y linfocitos CD4+ (rango: 2-5 evaluaciones). Hubo tres embarazos gemelares y dos óbitos fetales en este grupo, uno de ellos entre los gemelares. Ninguno de los recién nacidos vivos fue infectado por el VIH-1, según evaluación de CVP entre los 4 y los 6 meses de vida, sin uso de medicación antirretroviral durante más de 4 semanas. Todas las pacientes recibieron medicación para inhibir la lactancia durante el puerperio. Las características sociodemográficas de las 72 mujeres se describen en la tabla 1.

Veinticuatro casos (32,0%) habían tenido algún tipo de exposición previa a los antirretrovirales antes de la profilaxis. La edad gestacional mediana de inicio de la profilaxis fue de 27,9 semanas (intervalo intercuartil [IIC]: 26,6-30,0). La duración mediana de la profilaxis fue de 10 semanas (IIC: 8,4-11,7). Se utilizó un solo esquema profiláctico en 63 casos (84,0%). La nevirapina fue incluida en la profilaxis de 47 casos, pero en cinco de ellos (10,6%) fue reemplazada por nelfinavir debido a manifestaciones cutáneas de toxicidad. En el 44,0% (33/75) de las gestaciones se administró un inhibidor de la proteasa como parte de la profilaxis: 24 casos con nelfinavir y 11 casos con lopinavir/ritonavir (lopinavir/r). En dos de estos casos, lopinavir/r substituyó a nelfinavir por efectos adversos gastrointestinales. Cuatro pacientes atendidas en el año 2000 iniciaron la profilaxis con doble ITIAN pero, aún durante la gestación, se añadió nevirapina para completar un esquema antirretroviral de gran actividad. En una paciente se cambió la lamivudina por didanosina por sospecha de resistencia por parte del médico tratante.

La cifra mediana de linfocitos CD4+ al final de la profilaxis, 659 céls./ μ l (IIC: 538-866) aumentó significativamente ($p < 0,001$) en relación con el valor anterior a la profilaxis, 573 céls./ μ l (IIC: 418-701). La diferencia mediana entre los valores de linfocitos CD4+ antes y al final de la profilaxis, expresada como una fracción del primer valor, fue de 0,25 (IIC: 0,02-0,49). La relación entre las cifras de linfocitos CD4+ y CD8+ también se incrementó significativamente durante la profilaxis, y su mediana pasó de 0,69 a 0,87.

La CVP mediana antes de la profilaxis fue de 3,71 log₁₀ copias/ml (IIC: 3,00-4,28). Nueve casos (12,0%) ya tenían CVP inferior a 400 copias/ml sin uso de medicamentos; sin embargo, también recibieron profilaxis antirretroviral de gran actividad. En los 66 embarazos restantes, la profilaxis permitió reducir la CVP a niveles inferiores a 400 copias/ml en el 92,4% de los casos. La curva de Ka-

plan-Meier (fig. 1) muestra el tiempo necesario para obtener CVP por debajo de 400 copias/ml en estos 66 casos. La mediana de tiempo para alcanzar ese objetivo fue de 4 semanas (IIC: 3,7-6,7). La asociación de diferentes factores con este desenlace se evaluó mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las variables significativas, CVP por debajo de 100.000 copias/ml antes de la profilaxis y uso de un único esquema antirretroviral durante la profilaxis, se presentan en la tabla 2.

De las cinco pacientes que tuvieron una CVP superior a 400 copias/ml al final de la profilaxis, dos permanecieron con cargas virales estables a pesar de usar profilaxis durante 9,7 y 16,9 semanas. Las tres mujeres restantes tuvieron una reducción de la CVP superior a 1 log₁₀ copias/ml con uso de antirretrovirales durante entre 5,0 y 10,4 semanas. Entre esas tres, hubo dos que alcanzaron niveles de CVP inferiores a 400 copias/ml pero que aumentaron de nuevo hacia el fin de la profilaxis.

Discusión

El uso de profilaxis antirretroviral de gran actividad para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH-1 ofrece una respuesta virológica rápida en las primeras semanas de uso. La rapidez de la respuesta fue asociada a usar solamente un esquema profiláctico y a tener una CVP < 100.000 copias/ml antes de la profilaxis.

En el 93,3% (70/75) de las gestaciones se detectaron valores de CVP por debajo del límite de detección de 400 copias/ml. Pero el 12% (9/75) ya tenía cifras de CVP inferiores a 400 copias/ml antes de la profilaxis. Un estudio holandés también informó una CVP < 500 copias/ml en el 10,6% de las 186 embarazadas evaluadas antes de la profilaxis⁷. Estas cifras son consistentes con las encontradas entre los seroconvertidores controlados por el grupo CASCADE⁸, donde el 11,9% de las 412 mujeres llegaron a tener una CVP por debajo del límite de detección sin uso de

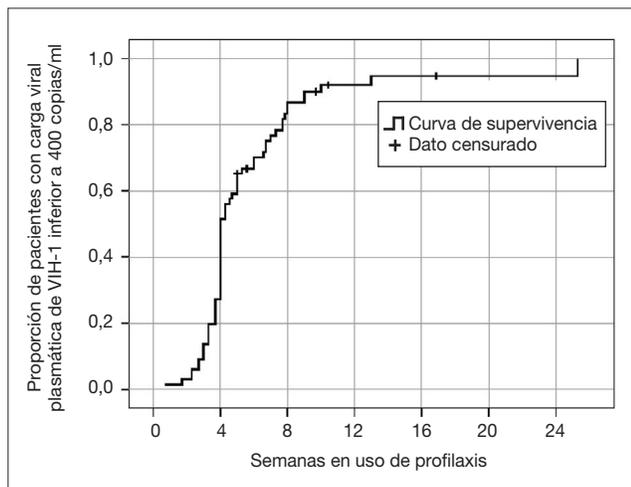


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier donde se ilustra el tiempo para obtener carga viral plasmática de VIH-1 inferior a 400 copias/ml con el uso de profilaxis antirretroviral en 66 casos con carga viral detectable antes de la profilaxis. Los cinco casos censurados corresponden a pacientes que tuvieron el parto antes de que la carga viral plasmática de VIH-1 fuera inferior a 400 copias/ml.

TABLA 1. Características sociodemográficas de las 72 pacientes del estudio en el momento de la primera atención prenatal en el centro hospitalario

Casos	%	% acumulado
Edad (en años) promedio = 27,9 (n = 72)		
< 20	8,3	8,3
20-24	20,8	29,2
25-29	29,2	58,3
30-34	30,6	88,9
35-39	8,3	97,2
≥ 40	2,8	100,0
Escolaridad (n = 69)		
Primaria (1 ^{er} -4 ^o grado)	13,0	13,0
Primario (5 ^o -8 ^o grado)	42,0	55,1
Secundario	34,8	89,9
Superior	10,1	100,0
Clasificación socioeconómica (n = 72)		
Clase alta	6,9	6,9
Clase media alta	15,33	22,2
Clase media baja	33,3	55,5
Clase baja	27,8	83,3
Indigencia	16,7	100,0
Situación conyugal (n = 70)		
Vive con compañero	67,1	67,1
No vive con compañero	18,6	85,7
Relaciones eventuales	13,9	100,0
Motivo de la prueba del VIH (n = 72)		
Rutina prenatal actual	43,1	43,1
Diagnóstico del compañero	19,4	62,5
Diagnóstico de hijos	4,2	66,7
Prenatal anterior	8,3	75,0
Posparto anterior	5,6	80,6
Sospecha clínica	8,3	88,9
Deseo de la paciente	8,3	97,2
Otras razones	2,8	100,0
Riesgo de infección por el VIH-1 (n = 72)		
Transfusión contaminada	2,8	2,8
Relación sexual	97,2	100,0
¿Fumó durante el embarazo? (n = 71) Sí	40,8	40,8
¿Consumió bebidas alcohólicas durante el embarazo? (n = 71) Sí	8,5	8,5
¿Consumió drogas ilícitas durante el embarazo? (n = 71) Sí	11,3	11,3
Edad de la primera relación sexual		
Promedio = 16,2 años (n = 70)		
< 15	22,9	22,9
15-19	68,6	91,4
≥ 20	8,6	100,0
Número de compañeros sexuales (n = 66)		
1	10,6	10,6
2-3	30,3	40,9
4-5	34,8	75,8
6-9	13,6	89,4
≥ 10	10,6	100,0
Compañeros sexuales en el último año (n = 69)		
1	91,3	91,3
2-3	8,7	100,0
Gestaciones anteriores (n = 71)		
0	22,5	22,5
1	28,2	50,7
2	21,1	71,8
≥ 3	28,2	100,0
Partos anteriores (n = 71)		
0	29,6	29,6
1	36,6	66,2
2	18,3	84,5
≥ 3	15,5	100,0

De las 75 gestaciones evaluadas, tres pacientes tuvieron dos embarazos.

TABLA 2. Riesgo para obtener carga viral plasmática de VIH-1 inferior a 400 copias/ml durante la profilaxis según el modelo de riesgos proporcionales de Cox para variables significativas en 66 casos

Variable		n	Riesgo proporcional no ajustado (IC 95%)	p	Riesgo proporcional ajustado (IC 95%)	p
CVP antes de la profilaxis \geq 100.000 copias/ml	No	61	4,930 (1,195-20,343)	0,021	7,776 (1,830-33,049)	0,003
Cambio de antirretroviral durante la profilaxis	No	48	1,840 (1,019-3,322)	0,043	2,621 (1,401-4,901)	0,005
Exposición previa a antirretrovirales	No	43	1,044 (0,620-1,758)	0,872		
Uso de inhibidor de proteasa en la profilaxis	No	34	0,879 (0,542-1,424)	0,599		
Linfocitos CD4+ antes de la profilaxis			1,001 (0,999-1,002)	0,422		
Edad			0,998 (0,955-1,043)	0,932		

CVP: carga viral plasmática; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

tratamiento. Entre los 1.764 hombres, ese porcentaje fue tan sólo del 5,4%. Esta diferencia a favor de las mujeres se confirmó en el análisis multivariado (*odds ratio* [OR], 2,15; intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1,49-3,21). Sin embargo, la profilaxis antirretroviral también tiene beneficios en la prevención de la transmisión materno-fetal del VIH-1 en mujeres con CVP bajas y se debe ofrecer en todos los casos⁹.

Cuando se analiza únicamente a las mujeres con CVP detectable antes de la profilaxis, la respuesta virológica se detecta en el 92,4% de los 66 embarazos. Esta proporción es superior a la obtenida en mujeres embarazadas que participaron en otras cohortes: el 50,8% de los 250 casos tuvo una CVP < 1.000 copias/ml en una cohorte en Estados Unidos¹; y en el 55,6% de las 233 mujeres de otro estudio estadounidense¹⁰ y el 82,3% de los 186 casos de un estudio holandés⁷ se detectó una CVP por debajo del límite de detección. Datos obtenidos en dos hospitales de Brasil, incluyendo en el que fue realizado el presente estudio, muestran que entre 391 gestantes que recibieron predominantemente esquemas antirretrovirales de gran actividad (93,6%), la CVP estaba por debajo del límite de detección en el 72,1% de los casos, con una tasa de transmisión de 0,5%⁶. Estas cohortes no especifican cuántas de las mujeres que usaron esquemas antirretrovirales de gran actividad tenían indicación de tratamiento o sólo los recibieron como profilaxis. Por lo tanto, la mayor respuesta virológica entre las mujeres que recibieron profilaxis puede atribuirse, en parte, a su condición clínica e inmune, por lo que los resultados de este estudio no deberían extrapolarse a mujeres embarazadas con indicación de tratamiento antirretroviral. El uso de medicamentos antirretrovirales como profilaxis de transmisión materno-infantil en pacientes que ya tienen CVP por debajo del límite de detección representa un caso especial en el cuidado de personas infectadas por el VIH y merece ser objeto de futuros estudios.

El tiempo necesario para obtener una CVP < 400 copias/ml fue relativamente corto, menos de 4 semanas en la mitad de los casos. Cabe anotar que el intervalo de toma de muestra de cada paciente no correspondió exactamente a 4 semanas, siendo menor de acuerdo a las necesidades clínicas, como en casos de amenaza de parto prematuro, o mayor, si la paciente no acudió a tiempo al control prenatal. Estas variaciones en los intervalos pueden interferir en la determinación del tiempo para obtener una CVP por debajo del límite de detección. Sin embargo, después de 10 semanas de profilaxis no hay un aumento significativo en el número de casos (fig. 1). Considerando la duración de

la gestación y el tiempo necesario para obtener una CVP por debajo del límite de detección, posiblemente no sea prudente esperar hasta la semana 32 de embarazo para iniciar la profilaxis, como acepta el consenso británico², pero sí sería suficiente iniciarla alrededor de la semana 26-28 de embarazo para obtener una CVP por debajo del límite de detección durante la gestación. El cambio de esquema profiláctico antirretroviral y la CVP inicial superior a 100.000 copias/ml pueden retrasar la disminución de la CVP durante la profilaxis (tabla 2). En el estudio, cinco de los 12 cambios de esquema fueron por profilaxis subóptima. No es posible determinar si esa falta de respuesta es atribuible a resistencia antirretroviral porque ese tipo de pruebas no era realizado de forma sistemática antes del inicio de la profilaxis durante el período de estudio (2000-2005) y no fue solicitado en el momento del cambio de esquema en ninguno de los cinco casos. Los siete cambios restantes se produjeron por intolerancia al esquema, lo cual supuso que el 10,4% de las profilaxis con nevirapina llevaran a sustitución de este medicamento por toxicidad. En este orden de ideas, la elección de un esquema profiláctico potente y bien tolerado parece esencial para evitar cambios posteriores por potenciales efectos adversos o respuestas virológicas insuficientes. A pesar de esto, los dos esquemas preferenciales en el consenso brasileño⁴, combinaciones con nevirapina o nelfinavir, no cumplen estos requisitos. Las reacciones a nevirapina entre mujeres embarazadas y con cifras de linfocitos CD4+ > 250 células/μl motivaron a disuadir de su uso en los últimos consensos de Estados Unidos y España^{3,5}. En cuanto al nelfinavir, su respuesta virológica a los 3 meses parece desventajosa cuando se compara con la nevirapina¹¹. En casos de cifras de CVP elevadas, el nelfinavir tiene una respuesta virológica que deja que desear para un esquema profiláctico y presentó falla virológica significativamente más frecuente cuando se comparó con lopinavir/r¹² y fosamprenavir¹³ en estudios con adultos no gestantes. El uso de pruebas de resistencia a antirretrovirales podría también considerarse según los niveles de resistencia a los medicamentos de elección para gestantes en las poblaciones circulantes de VIH en cada región. Estudios periódicos de monitorización de esos niveles de resistencia poblacionales pueden ayudar en la decisión de instaurar pruebas sistemáticas de resistencia en cada provincia o país.

La seguridad y potencia de otros esquemas antirretrovirales debe ser probada en mujeres embarazadas para ofrecer nuevas opciones. El uso de lopinavir/r es una de las alternativas que, a pesar de la ausencia de ensayos clínicos controlados, se ha usado como profilaxis, como se ob-

servó en el 14,7% de los casos del presente estudio. Se necesitan nuevos estudios para evaluar si su uso podría ser justificado en casos seleccionados con cargas virales elevadas o cuando la profilaxis se inicie en edad gestacional muy avanzada. En cualquier caso, una elección cuidadosa del esquema profiláctico antirretroviral parece ser el principal determinante de una respuesta virológica rápida y segura para prevenir la transmisión materno-fetal del VIH-1 y eliminar los costes y efectos adversos que conlleva la exposición innecesariamente prolongada de madre e hijo a medicamentos antirretrovirales.

Bibliografía

- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, 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*. 2002;29:484-94.
- Hawkins D, Blott M, Clayden P, de Ruiter A, Foster G, Gilling-Smith C, et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Med*. 2005;6 Suppl 2:107-48.
- Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Diciembre 2005). Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y Consejo Asesor Clínico (CAC) del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC); 2005 [actualizado 2005; consultado 7 Feb 2006]. Disponible en: <http://www.gesidaseimc.com/documentos/pdf/Recomendaciones-TAR-GESIDA-PNS.pdf>
- Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. Brasília: Ministério da Saúde do Brasil; 2007.
- Perinatal HIV Guidelines Working Group. 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; 2006 [citado 2007]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>
- Senise JF, Palacios R, Tanno ZN, Lunardi L, Waghbi GR, Vaz MJ, et al. HIV-1 viremia during the first 28 weeks of pregnancy is not associated with mother-to-child transmission. *Braz J Infect Dis*. 2006;10:259-63.
- Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *Aids*. 2005;19:795-9.
- Madec Y, Boufassa F, Porter K, Meyer L. Spontaneous control of viral load and CD4 cell count progression among HIV-1 seroconverters. *Aids*. 2005;19:2001-7.
- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/ml. *J Infect Dis*. 2001;183:539-45.
- Morris AB, Dobles AR, Cu-Uvin S, Zorrilla C, Anderson J, Harwell JI, et al. Protease inhibitor use in 233 pregnancies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:30-3.
- Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Pérez P, Pérez JL, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected naive patients (the Combine Study). *Antivir Ther*. 2002;7:81-90.
- King MS, Bernstein BM, Walmsley SL, Sherer R, Feinberg J, Sanne I, et al. Baseline HIV-1 RNA level and CD4 cell count predict time to loss of virologic response to nelfinavir, but not lopinavir/ritonavir, in antiretroviral therapy-naive patients. *J Infect Dis*. 2004;190:280-4.
- Gathe JC, Jr., Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesus E, et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir/ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *Aids*. 2004;18:1529-37.