



## Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

**Ginecol. obstet.** 1995; 41 (1): 24-29

### Síndrome de inmunodeficiencia adquirida perinatal

Dr. José Pacheco

#### Resumen

Reportado por primera vez en 1981, la enfermedad por HIV se manifiesta como una enfermedad de transmisión sexual de diseminación explosiva, pero que sin embargo, puede ser prevenida. El HIV se fusiona con el linfocito CD4-T permite de ayuda, se integra en el genoma celular del huésped y lo infecta crónicamente, llegándolo a matar. La disminución progresiva de los CD4 permite que el paciente quede susceptible a infecciones oportunistas y al cáncer. La transmisión prevalentemente homo/bisexual en un inicio, ahora es importante en el grupo heterosexual. La terapia con AZT reduce las infecciones y aumenta la sobrevivencia por dos o tres años, pero luego el virus se vuelve resistente. La transmisión perinatal ocurre en el 25 al 30% de los niños, aunque el uso del AZT disminuye dicha probabilidad al 7%. Las condiciones asociadas al HIV son el retardo de crecimiento fetal, la prematuridad y la muerte fetal. La atención del parto debe ser vía vaginal, salvo algún problema obstétrico, usando guantes, mascarillas, lentes y ropa especial. Los recién nacidos serán seropositivos debido a los anticuerpos que provienen de la madre; pero, a los 18 meses la mayoría se hará sero-negativos, mientras que menos del 25% enfermarán y morirán en tiempo muy corto. El HIV se transmite al recién nacido también a través de la lactancia.

Palabras clave: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SIDA; virus de la inmunodeficiencia; HIV; SIDA perinatal; mortalidad materna; morbimortalidad perinatal.

#### Summary

Since its discovery in 1981, AIDS has acquired importance as an STD of explosive dissemination that can be prevented. HIV fuses with CD4 T helper lymphocyte, integrates the host cellular genome and infects it chronically, eventually killing it. Progressive decrease of CD4 makes the patient susceptible to opportunistic infections and cancer. HIV transmission initially homo/bisexual now is becoming importantly heterosexual. AZT therapy reduces infections and increases Survival, but then HIV becomes resistant. Perinatal transmission occurs in 25 to 30 percent of children, but treatment with AZT diminishes such probability to 7 percent. Conditions associated to HIV are fetal growth retardation, prematurity, fetal death and perinatal HIV. Delivery must be vaginal, except for obstetrical reasons. Special gloves, masks, lenses and clothes should be used. Even though newborns will have positive serology due to maternal antibodies, at age 18 months most will be seronegative and less than 25% will become sick and die in a very short period, SIDA is transmitted by breast feeding.

Key words: Acquired immune deficiency syndrome; AIDS; human immune deficiency virus; HIV; AIDS complications; perinatal AIDS; maternal mortality; perinatal morbidity; perinatal mortality.



## El Virus del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

En 1981, investigadores del Instituto Louis Pasteur y de la universidad de Nueva York descubrieron el retrovirus (neuro y linfotrópico) causante del SIDA, que en 1986 fue llamado virus de inmunodeficiencia humana (HIV) por causar la destrucción de los linfocitos del sistema inmunológico del ser humano. El HIV contiene ARN y la enzima transcriptasa de acción inversa, que le permite convertirse en virus ADN e integrarse en el código genético de la célula huésped y reproducirse conjuntamente con la célula<sup>10,13,14,17,21,24,26,27,29,31</sup>. El blanco mayor del HIV es el linfocito CD4-T de ayuda y las células de la línea monocito/macrófago, a las que el HIV se adhiere por interacción de unión específica entre una glicoproteína de superficie del virus, la gp120, y la membrana plasmática de las células CD4 (virus linfotrope). Una vez que la nucleocapside del virus (partícula nuclear) penetra el citoplasma de la célula blanco, el genoma RNA viral es transcrito en reversa por una enzima transcriptasa reversa en el DNA proviral (retrovirus). Este DNA proviral migra dentro del núcleo, donde se integra en el genoma celular del huésped, lo que resulta en una célula infectada crónicamente y que culmina en su muerte. Conforme pasa el tiempo, medido en años (lentivirus), ocurre una destrucción progresiva de la población de linfocitos-T de ayuda, lo que resulta en una supresión inmune profunda. Aunque la infección de los monocitos/macrófagos no los llegue a matar, estas células tienen alteraciones funcionales que contribuyen a la deficiencia inmune. Además, los macrófagos tisulares infectados crónicamente pueden actuar como un reservorio importante para el HIV, particularmente en el sistema nervioso central. Mientras tanto, el paciente queda susceptible a infecciones oportunistas y al cáncer.

### Transmisión del HIV

Se conoce ahora que la evolución clínica dependerá tanto de factores del huésped como de las características virales. Entre los factores del huésped juega un rol importante la respuesta citotóxica específica temprana a los componentes del HIV. Y con respecto al Virus, son importantes la variación fenotípica del virus (mutantes inductores del sincicio) y la carga viral en el ganglio linfático y en las células CD4 circulantes<sup>9</sup>. El HIV-1 es de mayor agresividad que el HIV-2.

Las vías de transmisión son la sexual, la sanguínea y la materno perinatal o vertical. Inicialmente, el SIDA incidió mayormente en hombres homosexuales que tenían varias parejas y/o eran drogadictos. Recientemente, el contagio heterosexual es tan importante y puede llegar a superar la transmisión homosexual; mientras que los sujetos contagiados por transfusiones representan una proporción menor, grupo que incluye a los hemofílicos y las personas en liemodialisis. Se calcula que puede haber 100 millones de personas infectadas por cada caso de SIDA reinformado, por lo que se estima que actualmente habría 10000 millones de personas infectadas por HIV en el mundo y, para el año 2000, 40 millones portarán el HIV y 10 millones sufrirán de SIDA. Por lo que, cada día se infectan cerca de 5000 personas en el mundo. Los Centros para Control de la Enfermedad (CDC) estimaron en 1991 que 200000 personas estaban infectadas con el HIV en los EU de A, con un promedio de hospitalización de 1,24 días por año y costo anual individual estimado en US\$ 1240<sup>(2)</sup>. Se proyectó que, sólo en el año 1993, se diagnosticaría SIDA en más de 100000 norteamericanos<sup>38</sup>.

Las enfermedades de transmisibilidad sexual (ETS) -gonorrea, clamidiasis, tricomoniasis, virus papiloma y las lesiones inflamatorias o ulcerativas de la vía genital actúan como cofactores importantes que aumentan el riesgo de susceptibilidad e infectividad del HIV. A su vez, estas ETS son más agresivas y más difíciles de tratar en una mujer con SIDA. Por lo tanto, la prevención y control de las ETS son estrategias importantes en la prevención del SIDA<sup>7</sup>.

Tabla 1. Pacientes con SIDA.HNERM <sup>23</sup>		
	HNERM	Perú
Casos nuevos		
1993	76	131
ene-oct 94	49	
1984-1993		928
1984-1994	386 (35% del Perú)	



Contagio 1994		
Homo/bisexual	61,2%	
Heterosexual	30,4% (1984:10%)	
Transfusión sanguínea	7,7%	
Perinatal	(2 casos)	

En el Perú, el SIDA se ha incrementado rápidamente desde 1983, en que se informó el primer caso, habiéndose encontrado gran contaminación de las bolsas de Sangre en el Callao. A fines de 1991 había 518 casos reportados; 75% provenientes de Lima (64,6%) y Callao (10,4%); 99 casos infectados en el extranjero (especialmente EU de A) y 419 en territorio peruano; y, 195 ya habían fallecido. En 1993 había más de 1500 casos reportados, con incremento del porcentaje de mujeres, de gestantes y de transmisión perinatal. Se considera que debe haber más de 3000 infectados en el Perú, pero sólo han sido comunicados al Programa Nacional de Control de SIDA y ETS 1110 casos hasta setiembre de 1994<sup>(18)</sup> y en el IPSS más de 1000 casos<sup>37</sup>, incluyendo 386 nuevos casos en el Hospital Nacional E. Rebagliati hasta noviembre 1993<sup>23</sup> (Ver Tabla 1).

En un estudio, Yuen encontró 800 infectados por HIV en 8000 pruebas serológicas, de los cuales 598 fueron confirmados, 195 ya han fallecido y 90 han tenido autopsia confirmatoria<sup>31</sup>. El mismo investigador ha hallado una alta coinfección del HIV con el retrovirus HTLV-I (virus causante de la leucemia o linfoma a células T y de la neuropatía espástica tropical), 18% en los hombres y 5% en las mujeres. La coexistencia de los dos virus que afectan la inmunidad, acorta el tiempo de vida del paciente sintomático<sup>28,41</sup>.

Un informe periodístico proveniente de la Dirección Regional de Salud de Arequipa<sup>32</sup> indica que en dicha ciudad se ha atendido 70 casos de SIDA, 21 hombres y 49 mujeres ?incluyendo 7 niños?, de todos los cuales 33 ya perdieron la vida. Se trató de 28 casos de homosexuales, 21 casos de heterosexuales y de otras 21 mujeres heterosexuales.

## Sida y Gestación

Con respecto a SIDA y gestación, se conoce que la transmisión es de madre a hijo. La madre suele ser asintomática, pero puede tener defectos; funcionales de las células T y anticuerpos anti HIV y la historia puede establecer homo/bisexualidad, promiscuidad o drogadicción de los padres o historia de transfusiones. La muerte materna puede ocurrir en la enferma, principalmente en la segunda mitad del embarazo, en un promedio de 45 días. El lapso entre el diagnóstico de SIDA y la muerte es de 298 días en la no gestante y de sólo 113 días en la gestante.

La transmisión perinatal ocurre en, aproximadamente, el 25 al 30% de los niños nacidos de madres infectadas. Sin embargo, con el uso de AZT, se ha disminuido dicha transmisión perinatal a alrededor del 7%. Las condiciones asociadas al HIV son el retardo de crecimiento fetal, la prematuridad, la muerte fetal y la infección perinatal. La placenta puede servir como reservorio del HIV-1 durante el embarazo, contribuye a la infección del feto y disminuye la producción hormonal placentaria, lo que altera el desarrollo fetal. Existe alta incidencia de corioamnionitis, la placenta pesa más y la relación de peso feto/placenta disminuye<sup>1</sup>. La atención del parto debe ser vía vaginal, salvo algún problema obstétrico, ya que la cesárea no disminuye la probabilidad de infección. Se debe utilizar guantes, mascarillas, lentes y ropa especial. Todos los recién nacidos serán sero-positivos debido a los anticuerpos que provienen de la madre; pero a los 18 meses la mayoría se hará sero-negativos, mientras que menos del 25% (1 de cada 4) enfermarán y morirán en tiempo corto. Se ha documentado la transmisión a los recién nacidos por la lactancia<sup>24</sup>, por lo que ésta será evitada en la madre enferma.

Desde un inicio se conoció que África era el continente que albergaba el mayor número de infectados por HIV y por mayor tiempo. La trascendencia del SIDA perinatal en el África lo muestra un estudio realizado en 1987 en un hospital de Nairobi, Kenya, que atiende 25 000 partos al año, el que permitió hacer una proyección en dicho país (de 23,5 millones de habitantes y 1,2 millones; de nacimientos) de que aproximadamente 10 000 bebés (5%) desarrollarían HIV perinatal. En Abidjan, ciudad africana de Costa de Marfil, el SIDA es la segunda causa de muerte y de muerte prematura en mujeres, después de las muertes relacionadas al embarazo y al aborto<sup>5</sup>. Al momento se calcula que hay 6 millones de personas infectadas por el HIV en África.



## Sintomatología

La sintomatología es variable, ausente en un inicio, salvo por la presencia de anticuerpos al HIV-1 y HIV-2 a partir de la octava semana o sexto mes de la contaminación y una relación invertida de linfocitos OKT4/OKT8. Hasta diez años más adelante aparece la linfadenopatía, pérdida de peso, fiebre, fatigabilidad, artralgias, rash maculopapular, diarrea, anorexia, sudoración nocturna. Por último, se desarrollan las infecciones, las neoplasias y las enfermedades autoinmunes y neurológicas. Las infecciones son resistentes a las terapéuticas y letales, siendo las más comunes la neumonía por *Pneumocystis carinii*, tuberculosis, toxoplasmosis del sistema nervioso central, meningitis criptocócica, criptosporidiosis, virosis por herpes simple, candidiasis. La asociación de TBC y SIDA representa alrededor de un 4% de los casos de TBC, principalmente en los países en desarrollo, proyectándose que dicha asociación alcance el 14% en el año 2000. Entre los tumores malignos, son frecuentes los del sistema reticuloendotelial, el sarcoma de Kaposi.

Un informe reciente<sup>13</sup> indica que el 95% de los enfermos por HIV atendidos; en el Hospital Rebagliati presentó sintomatología gastrointestinal ?principalmente diarrea?, 58% pulmonar ?especialmente tuberculosis y neumonía a *Pneumocystitis carinii*?, 46% dermatológica, 16% neurológica -principalmente infecciones a toxoplasma y criptococosis, y también tuberculosis y lúes ?y 10% oftalmológica? destacando la infección a citomegalovirus.

## Diagnóstico

Clínicamente, se puede sospechar la enfermedad cuando hay diarrea, fiebre y pérdida de peso en más del 10%. La OMS define al SIDA como sarcoma de Kaposi diseminado o meningitis criptocócica o pérdida de peso mayor del 10% más diarrea y fiebre por más de un mes y/o tos por más de un mes, linfadenopatía generalizada, dermatitis pruriginosa, herpes zoster en los 5 últimos años, candidiasis orofaríngea, herpes simple crónico y progresivo. En el Perú revisten importancia la tuberculosis, la neumonía por *Pneumocystitis carinii*, la toxoplasmosis y el citomegalovirus.

El diagnóstico se realiza con el método ELISA, altamente sensible, pero poco específico. Hay 15-20% de falsos positivos. En los seropositivos, se confirma la infección con la prueba Western blot y con inmunofluorescencia. Se desalienta realizar el descarte universal del SIDA, por la posibilidad de pánico del paciente y del personal de salud. Sin embargo, con respecto a los trabajadores de salud que se han infectado por accidentes percutáneos o exposiciones de las membranas mucosas, sólo 0,3% a 0,4% desarrollarán la enfermedad. Es por razones de un manejo más adecuado del paciente y para evitar el temor del personal de salud que se está creando unidades de manejo clínico de pacientes con SIDA. Una manera práctica de estimar la severidad de la enfermedad y las probabilidades de complicaciones es determinando la cantidad de linfocitos CD4, agrupando los sujetos de acuerdo a si tienen más de 400, de 200 a 400 o menos; de 200 CD4/mm<sup>3</sup>. Al inicio de la enfermedad, hay un brusco descenso de los CD4, que se recupera más o menos a las 12 semanas, para quedar quiescente por varios años y volver a caer cuando el paciente presenta las complicaciones.

## Tratamiento

Con respecto a la terapia antiviral, se utiliza desde casi un inicio tres drogas análogas nucleósidas ?AZT (zidovudine), didanosine y zalcitabine? las que actúan en la enzima transcriptasa reversa y están aprobadas para uso clínico, mientras otras stavudine, alovudine y lamivudine? están aún bajo evaluación clínica.

La AZT es la más utilizada<sup>3,14,23</sup>, retarda la progresión de la enfermedad, tanto del SIDA como del complejo relacionado al SIDA, reduce las infecciones oportunistas y aumenta la sobrevida en pacientes con infecciones a HIV avanzada<sup>40</sup>, aunque no más de 2 años después de iniciado el tratamiento<sup>20</sup>. El uso de AZT se asocia con una prevalencia reducida de HIV en el semen y menor promedio de transmisión sexual. No se sabe cual es la dosis óptima. Se usa aproximadamente 400 a 600 mg/día, dosis que son tan efectivas como las de 1200 a 1500 mg/día, pero mejor toleradas en el SIDA avanzado. Una forma de conocer el beneficio del tratamiento con AZT es por cultivo semicuantitativo de HIV-1<sup>(35)</sup>. La sobrevida a corto tiempo ha mejorado en Europa, un año en el grupo con cuenta de linfocitos CD4 en 0,20 x 10(9)/L y que tenía neumonía a *Pneumocistitis carinii*<sup>25</sup>. Estudio en



homosexuales encuentra que los más jóvenes, con cuentas mayores de linfocitos CD4+, mejor hemoglobina y ausencia de micosis o fiebre antes del inicio del SIDA, tienen mayor supervivencia. Así mismo, los que iniciaron el tratamiento dentro de los primeros tres meses del diagnóstico del SIDA (1,75 años) prolongaron su vida mayor tiempo que los que lo comenzaron antes de la enfermedad (1,18 años)<sup>22,33</sup>.

El problema de la terapia farmacológica con AZT son sus efectos colaterales tóxicos; deletéreos y la inhabilidad para mejorar todas las alteraciones inmunes y la desnutrición iniciada por la infección. Además, se ha encontrado cepas de HIV resistentes a AZT<sup>19,36,39</sup> en 30 a 80% de pacientes<sup>9</sup>, después de sólo seis a nueve meses de tratamiento<sup>8</sup> y aún ya desde los dos meses de iniciado el tratamiento<sup>40</sup>, lo que además estaría indicando un mal pronóstico.

Actualmente están en fase I a 11 de estudio los; inhibidores de proteasa o interferones que actúan a nivel postranscripcional en pacientes asintomáticas con CD4 entre 200 y 500 células/mm<sup>3</sup>, con una rápida disminución de la cuenta de células CD4 o del antígeno circulante P24 positivo. Las perspectivas futuras en el tratamiento del SIDA parecen incluir la combinación de antivirales que permitan prevenir la aparición de resistencia y la reducción de toxicidad<sup>6,9</sup>.

También están en estudio vacunas contra las variantes genotípicas del virus, habiéndoseles preparado de la envoltura gp 160, de un virus precursor al HIV y de la proteína de superficie gp 120. Aunque parecen ser seguras, los resultados de las vacunas aún están en expectativa.

Hecho interesante es que se ha observado deficiencia de micronutrientes antioxidantes en pacientes con SIDA, especialmente de zinc, selenio, glutatión y vitamina E, lo que aumenta con la severidad de la enfermedad, aunque el selenio se encuentra normal en el estadio II. También se ha encontrado aumento en la producción de radicales libres y peroxidación lipídica. En cultivos celulares, la N-acetil cisteína o el ascorbato son capaces de bloquear la expresión del HIV-1 después de estrés oxidativo y la N-acetil cisteína inhibe in vitro la apoptosis inducida por TNF de las células infectadas<sup>12</sup>.

El selenio ha mostrado efectos antivirales y funciones inmunológicas, pues inhibe la actividad transcriptasa reversa en animales infectados con virus RNA, podría prevenir la replicación del HIV y retardar el desarrollo de SIDA en sujetos infectados recientemente por HIV. Su deficiencia en plasma y hematíes en pacientes; infectados con HIV se asocia a alteración de la función fagocítica y disminución de las células T-CD4<sup>11</sup>. La administración de selenio mejora la sintomatología, por lo que se lo recomienda como medida de soporte en estadios tempranos y avanzados de la enfermedad<sup>34</sup>. También se ha propuesto el suplemento adecuado, de selenio y de vitaminas antioxidantes para reducir la probabilidad de la transmisión placentaria de HIV durante el embarazo.

La vitamina E también tiene actividades inmunoestimulantes y antioxidantes, lo que puede normalizar las disfunciones inducidas por el retrovirus, la desnutrición y otra sintomatología y, por lo tanto, retardar la progresión del SIDA<sup>39</sup>.

El manejo de la terapia de un paciente requiere participación, elección y flexibilidad, pues no hay evidencia firme de beneficio clínico y los efectos; secundarios pueden ser serios, como parece haber ocurrido con la experiencia inicial con didanosina en más de 1000 pacientes<sup>4,16</sup>. Además, el paciente requiere de un manejo multidisciplinario de aproximación fisiopatológica y psicológica (consejería) que le permita entender su enfermedad y tener una mejor calidad de vida en el tiempo que sobrevive.

### **Experiencia Nacional. Sida Perinatal en Lima**

Los siguientes datos; sobre la experiencia con el SIDA en el HNERM presentados recientemente<sup>23</sup>, nos indican la progresión rápida de la enfermedad en la población principalmente joven y cómo la transmisión por relaciones heterosexuales ha aumentado del 10 al 30% en los diez años (Tabla 1). Fue impactante ver en el Registro de la Morgue del hospital las defunciones por SIDA, mes a mes en mayor número. En el HNERM existe una sección de infectados; en donde se congrega la mayor parte de enfermos por SIDA. Sin embargo, hace dos meses se creó la unidad de Cuidados Médicos del Paciente con SIDA, que tiene la función de atender las interconsultas para estos pacientes de las diferentes especialidades en sus respectivos servicios.

Al repartir por grupos de edad los casos de SIDA informados en el Perú, se observa que la mayor incidencia ocurrió entre los 20 y 39 años, es decir, población joven; lo que indica que la mayoría de dichos pacientes jóvenes se infectaron alrededor de diez años antes, es decir, durante la adolescencia (Tabla 2)<sup>18</sup>.



<b>Tabla 2. SIDA en Perú por grupos de edad. Setiembre 1994.</b>		
Edad (años)	Casos	%
0-9	21	1,9
10-19	24	2,2
20-29	371	33,4
30-39	404	36,4
40-49	63	14,7
50-59	63	5,7
Más de 60	32	2,9
Ignoradas	32	2,9
	1110	100,0

Fuente: Programa Nacional Control del SIDA y ETS

La Tabla 3 nos muestra los casos de SIDA perinatal vistos o atendidos en diferentes nosocomios de Lima, en los que se objetiva la ocurrencia de muerte materna y muerte perinatal.

<b>Tabla 3. SIDA perinatal en Lima</b>		
Casos		
HNERM:	5	3 partos eutócicos (PE) 2 cesáreas
Pediatría: (91-94)	9	2 fallecieron,
HNGAI:	4	3 PE 2 bebés asintomáticos 1 bebé? 1 cesareada anterior referida al HNERM
HAMA:	4	2 referidas al HNERM: partos en automóvil 1 madre embarazo gemelar, 18 meses falleció 1 PE a término, padres: SIDA, bebé: OK
HMISB:	4	1 en 93 y 3 en 94 diarrea+desnutrición, al ISN
HNCH:	7-8	1 madre falleció, gestación a término; bebé vivo 1 madre (1 año postparto) y su bebe fallecieron. Resto: PE 1 gestante
HAL:	5	4 PE 1 gestante.
HML:	20	2 madres fallecieron
H2M:	4	2 bebés fallecieron

Finalmente, los datos de SIDA perinatal registrados en Medicina Preventiva del HNERM son presentados en la Tabla 4. Una madre con SIDA falleció y su niña, ahora de 4 años de edad, es inesperadamente sero-negativa. La madre se contagió por transfusión sanguínea. Dos niños han fallecido con SIDA y otros dos bebés se hicieron sero-negativos a los 18 meses. Mientras tanto, 4 bebés menores de 6 meses son sero-positivos y están en observación.



<b>Tabla 4.</b> SIDA perinatal. HNERM casos registrados en Medicina Preventiva					
Año	Sexo	Edad	Evolución	Padre	Madre
1991	M	18m	Seronegativo	Pos	Pos
	M	2a 11m	Seronegativo	Neg	Pos*
	M	2a 11m	SIDA falleció	Pos	Pos
1993	F	6m	SIDA falleció	Pos	Pos
	F	2a 8m	Seronegativo	Pos	Pos**
1994	GEM I	6m		Neg	Pos*
	GEM II	6m		Neg	Pos*
	M	4m		Neg	Pos
	M	5m		Pos	Pos

\* La misma paciente.

\*\*Transferencia, falleció

## Prevención

Debido a que aún no existe terapia específica y definitiva, la orientación actual es la prevención del SIDA, la que incide en:

- la relación heterosexual monógama;
- el uso de preservativo en relaciones con pareja desconocida o de riesgo epidemiológico alto;
- el empleo, de agujas o jeringas descartables;
- la determinación de anticuerpos a HIV en sangre para transfusión;
- practicar las medidas de bioseguridad para evitar el contacto con sangre contaminada en el trabajo hospitalario;
- determinar con consentimiento anticuerpos HIV en personas que tramitan matrimonio, en gestantes y personas con riesgo epidemiológico.
- informar a las mujeres sero-positivas sobre el riesgo de la transmisión perinatal;
- las pacientes con enfermedad por HIV no deben dar lactancia;
- controlar las enfermedades de transmisión sexual.



## Referencias bibliográficas

1. Amirhessami Aghili N, Spector SA: Human immunodeficiency virus type 1 infection of human placenta: potential route for fetal infection. *J Virol* 1991; 65: 2231.
2. Andrulis DP, Weslowski VB, Hintz E, Spolarich AW: Comparisons of Hospital care for patients with AIDS and other HIV-related conditions. *JAMA*. 1992; V267(18): 2482.
3. Balint GS: (Future possibilities Of drug therapy of acquired immunodeficiency syndrome). *Orv Hetil*. 1994; 135 (23): 1235-42.
4. Brown KH: Book Reviews: AIDS and Ethics. Edited by FG Reamer. 317 pp. New York, Colombia university Press, 1991. *Med*. 1992; 327: 1104.
5. Brunhani RC, Embree JE: Sexually transmitted diseases: Current and future dimensions of the problem in the third world. En Germain A et al. *Reproductive Tract Infections*, Plenum Press, New York, 1992.
6. Chong KT, Pegant PJ, Hinshaw RR: Bislictereoarylpiperazine reverse transcriptase inhibitor in combination with 3-azid-3-deoxythymidine or 2,3'-dideoxycytidine synergistically inhibits human immunodeficiency virus type I replication in vitro. *Antimicrob Agents Chemo-ther*. 1994; 38(2): 288-93.
7. Clottery C, Dallabetta G. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus. Epidemiologic synergy? *Infect Dis Clin North Am*. 1993; 7(4): 753-70.
8. Cluniec N. Aspects cliniques noLIMILIX du SIDA. (Current clinical aspects of AIDS). *Bull Mem Acad R Med BeIg*. 1993; 148(5-6): 234-9; discussion 240-1.
9. Clulneck N: Current use of anti-HIV drugs in AIDS. *J Antimicrob Chemother*. 1993 Jul; 32 Suppl A: 133-8.
10. DeVita VT, Hellinan S y Roscniberg SA. SIDA. Etiologia, diagnóstico, tratamiento y prevención. Salvat W.S.A., Barcelona, 2.ª ed., 1990.
11. Dworkin BM: Selenium deficiency in HIV infection and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Client Bil Interact*. 1994; 91(2-3): 181-6.
12. Favier A, Sappey C, Leclerc P, Faure P, Micoud M: Antioxicbrit status and lipid pcroxi(ution in patients infected with HIV. *Chern Biol Interact*. 1994; 91(2-3): 165-M.
13. Gall SA. Human immunodeficiency virus and the acquired immunodeficiency syndrome. *Current Opinion Obstct Gynecoll* 1989; 1: 11.
14. Gemian AIDS Study Group: Survival of patients receiving zidovudine before or after AIDS diagnosis: results of a German multicenter study. *Clin Investig*. 1994; 72(2): 111-6.
15. Homes KK. En Hemsell DL, Cunningham FG, Mickal A & Wendel GD: Pelvic infections & Sexually transmitted diseases. En Pernoll ML & Benson RC: *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment* 1987. Appleton & Lange, Norwalk/Los Altos.
16. Institute of Medical Ethics Working Party on the Ethical Implications of AIDS. Education & Debate: AIDS, ethics, and clinical trials. *BMJ* 1992; 305(6855): 699-701.
17. Kessler HA, Bick JA; Pottage JCJr, Benson CA. AIDS: Part 1. *Dis Mon* 1992; 38: 633.
18. López L. Salud de la Adolescente. Conferencia presentada al Foro "Salud y Población" Academia Peruana de Salud, Miraflores, 28 nov 1994.
19. Lundgren JD, Phillips AN, Pedersen C, Clumeck N, Gatell JM, Johnson AM, Ledergerber B, Vella S, Nielsen JO. Comparison of long-term prognosis of patients with AIDS treated and not treated with zidovudine. AIDS in Europe Study Group (see comments). *Comment in: JAMA*. 1994; 271(14): 1088-92.
20. Lundgren JD, Pedersen C, Cluniece N, Gatell JM, Johnson AM, Ledergerber B, Vella S, Phillips A, Nielsen JO: Survival differences in European patients with AIDS, 1979-89. The AIDS in Europe Study Group. *BMJ*. 1994; 308 (6976): 1008-73.
21. Mandell GL, Douglas RG and Bennett JE: Principles and Practice of Infectious Diseases. Antimicrobial Therapy 1992. Churchill Livingstone Inc., New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo, 1992.



22. Markson LE, Cosler LE, Turner BJ: Implications of generalists slow adoption of zidovudine in clinical practice. *Arch Intern Med.* 1994; 154(13): 1497-504.
23. Mendo F. Experiencia sobre SIDA en la unidad de Cuidados Médicos del Paciente con SIDA, HNERM. Conferencia dictada con ocasión del 36.º Aniversario del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, HISS, 14 nov 1914.
24. Ministerio de Salud del Perú: Manual de manejo clínico del paciente con infección por VIH S10A. Programa Especial de Control del SIDA, mayo 1993.
25. Osinond , Charlesboid E, Lang W, Shiboski S, Moss A: Changes in AIDS Survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993 (see comments). in: *JAMA* 1994 Apr 13; 271(4): 1121-2. *JAMA.* 1994; 271(14): 1083-7.
26. Pacheco J: Manual de Obstetricia. 5.ª Edición. Edit San Miguel, 1994.
27. Phillips I, Hyanis KC, Wignall FS, Yuen A, Gotuzzo E, Sánchez J and Roberts CR: HILV-1 coinfection in a HIV-1- infected Peruvian population. *J Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1991; 4: 30.29.
28. Pishing A, Jeffries DJ. AIDS and HILV-III/LAV infection: consequences for obstetrics and perinatal medicine. *Obstet Gynec Survey* 1986; 41; 569.
29. Politch JA, Mayer KH, Abbott AF, Anderson DJ: The effects of disease progression and Zidovudine therapy on semen quality in human immunodeficiency virus type I seropositive men. *Fertil Steril.* 1994; 61(5): 922-8.
30. Rivlin ME: Chlamydia, genital warts and acquired immune deficiency syndrome. Err Rivlin ME et al: *Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology.* Little, Brown & Co., Boston, 1986.
31. Rondón G; SIDA en Arequipa. *Diario El Comercio*, 22 nov 1994.
32. Saah AJ, Hoover DR, He Y, Kingsley LA, Phair JP: Factors influencing Survival after AIDS: report from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994; 7(3): 287-95.
33. Schrauzer GN, Sacher J: Selenium in the maintenance and therapy of HIV infected patients. *Client Biol Interact.* 1994; 91(2-3): 199-205.
34. Toltzis P, Marx CJ, Balfour HH jr; Jackson JB: use of semiquantitative human immunodeficiency virus type I culture to guide therapy in premature infant. *Am J Clin Pathol.* 1994; 101(6): 753-5.
35. Vella S, Shiesi A, Volpi A , Giuliano M, Florida M, Dally LG, Binkin N: Differential survival of patients with AIDS according to the 1987 and 1993 CDC case definitions. *JAMA.* 1994; 271 (15): 1197-9.
36. Villena J: Experiencia sobre SIDA en el Hospital G. Almenara. Conferencia en el 309 Aniversario del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, IPSS, 14 nov 1994.
37. Wachter RM, Luce JM, Hopewell PC: Concepts in Emergency and Critical Care: Critical Care of Patients With AIDS. *JAMA* 1992; 267(4): 541-7.
38. Wang Y, Watson RR: Is vitamin E supplementation of useful agent in AIDS therapy? *Prog Food Nutr Sci.* 1993; 17(1): 351-75.
39. Wilde MI, Langry, HD: Zidovudine. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* 1993; 46(3): 515-78.
40. Yuen A: Actualización sobre el SIDA en el Perú. Conferencia del Lunes Científico, Departamento de obstetricia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, 12 agosto 1991.