

ACTUALIZACIÓN

Recomendaciones para el manejo del recién nacido hijo de madre VDRL (+) y del recién nacido de madre VIH (+)

Dra. Isabel Benavides C.
Servicio de Neonatología, Hospital San José.

Resumen

La sífilis congénita es una enfermedad transmitida de una mujer embarazada infectada al producto de la concepción. Esta enfermedad se puede pesquisar y tratar durante el embarazo, o en el periodo de recién nacido inmediato, con muy buena respuesta, dando a la sociedad un individuo sano. El compromiso fetal dado por la infección va a depender del estadio de la enfermedad materna, así como de su tratamiento y de la droga usada en el tratamiento. El diagnóstico de infección en el recién nacido se basa en la anamnesis realizada a la madre, la sintomatología clínica encontrada en el niño, y en los exámenes de laboratorio realizados tanto en la madre como en el niño.

El SIDA, o síndrome de inmunodeficiencia adquirida, también es una enfermedad transmitida por una embarazada infectada al feto; el mayor o menor compromiso del feto dependerá de varios factores involucrados, factores maternos, fetales y del virus. El tratamiento durante el embarazo disminuye las posibilidades de transmisión al feto en forma importante. El diagnóstico de infección del recién nacido es rápido y seguro. Su posterior manejo comienza en las primeras horas de vida,

Palabras clave: Sida, VIH, sífilis, sífilis congénita, lúes.

Manejo del recién nacido hijo de madre VDRL(+)

Introducción

La sífilis congénita es la infección adquirida, en forma transplacentaria, por el feto de una embarazada con sífilis no tratada o parcialmente tratada, durante el periodo de gestación, o durante el parto, al pasar por el canal del parto de una madre enferma de sífilis. El *Treponema pallidum* es una espiroqueta gram(-) alargada y con forma helicoidal, se disemina por vía hematogena, comprometiendo todos los órganos y sistemas del

feto, provocando la muerte fetal en etapas precoces de la gestación. El *T. pallidum*, es capaz de inducir la formación de anticuerpos específicos (treponémicos) e inespecíficos (reaginas), ambos detectables mediante pruebas serológicas. (1-3)

Las manifestaciones de la infección por *T. pallidum* in útero dependen de:

- La etapa evolutiva de la enfermedad en la embarazada
- El tiempo de embarazo al momento de la infección.
- Tratamiento o no tratamiento, de la embarazada

La transmisión de la enfermedad al feto, en la sífilis primaria o secundaria materna, es del 80 al 100%. En sífilis de más de 2 años de evolución la transmisión disminuye a alrededor del 20%. Si la madre se infecta poco antes, o, en las primeras semanas de gestación, se produce un daño fetal severo y habitualmente aborto espontáneo. Si la madre se infecta después de las 16 semanas de gestación el embarazo evoluciona hacia un aborto (25%), mortinato (25%), o infección congénita (50%); sólo un pequeño porcentaje nacerá sano. (4-7)

La infección de la madre al final del embarazo se traduce en una amplia transmisión al feto, pero el recién nacido (RN) nacerá aparentemente sano, desarrollando síntomas semanas después, los cuales pueden ser muy variados (la sífilis es la gran simuladora), puede presentar sintomatología semejante a muchas enfermedades.

Signos clínicos en el RN

- Precoces: las que aparecen en los primeros 2 años de vida
- Tardíos: las que aparecen después de los 2 años de vida
- Estigmas: secuelas cicatriciales definitivas

Sífilis congénita precoz

Las manifestaciones van desde un niño aparentemente sano a un cuadro multisistémico fulminante. Más del 60% de los RN es asintomático al nacer apareciendo sus signos clínicos entre la segunda y la sexta semana de vida. (5-7)

Manifestaciones más frecuentes de Sífilis Congénita Precoz:

- Rash máculo papular eritematoso
- Rinitis mucosa, mucopurulenta o sanguinolenta
- Pénfigo palmo plantar
- Parches mucosos en boca y labios
- Fiebre
- Hepatomegalia con o sin esplenomegalia
- Compromiso óseo: osteocondritis y periostitis, seudoparálisis de Parrot
- Linfadenopatía generalizada.
- Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, leucocitosis, trombocitopenia.
- Compromiso renal: glomerulonefritis, síndrome nefrótico
- Compromiso del Sistema Nervioso Central: meningitis, alteraciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) (Proteínas < de 40mg./dl, < de 10 leucocitos/mm³)
- Compromiso Ocular: coriorretinitis, glaucoma, uveítis

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se realiza a través de la identificación del *T. pallidum* en muestras de lesiones con microscopía en campo oscuro.

Las pruebas serológicas treponémicas detectan anticuerpos IgG e IgM. Durante el embarazo la placenta transporta activamente IgG hacia la circulación fetal, por lo que una serología positiva en el RN puede representar sólo el traspaso pasivo de anticuerpos maternos al hijo. (1, 9, 10)

Hasta el momento no hay disponible una prueba diagnóstica que permita asegurar la presencia de infección en un RN.

La IgM en el RN es signo de infección, se correlaciona bien con infección presente, pero si es negativa no descarta infección.

La reacción de polimerasa en cadena (PCR) también identifica el microorganismo en el

RN, pero su sensibilidad va del 71% al 74%. (1-3, 11)

Por esto el diagnóstico de sífilis congénita es complejo y se basa en el análisis de hallazgos al examen físico, alteraciones de exámenes de laboratorio y/o radiológicos, antecedentes epidemiológicos y serología de la madre y RN

Debe evaluarse en forma especial, en relación a sífilis, todos los RN cuyas madres fueron seropositivas durante el embarazo (9,10):

- Tengan sífilis sin tratar.
- Fueron tratadas menos de 1 mes antes del parto.
- Fueron tratadas con eritromicina.
- Fueron tratadas, pero no tuvieron el descenso esperado en los títulos de anticuerpos.
- Fueron tratadas en forma adecuada, pero no tuvieron seguimiento sexológico.
- suficiente para asegurar que no están infectadas actualmente.
- Fueron tratadas en forma incompleta antes del parto.

A estos RN se recomienda realizar:

- Examen físico exhaustivo en busca de manifestaciones de sífilis congénita precoz
- VDRL en sangre y LCR
- Líquido cefalorraquídeo(LCR): citoquímico (recuento de leucocitos, determinación de globulinas y proteínas totales)
- Hemograma
- Pruebas de función hepática y renal

Todo RN hijo de madre con sífilis no tratada, aunque no presente evidencias clínicas ni de laboratorio de infección evidente debe presumirse infectado y ser tratado. (12)

Seguimiento

En todo RN con sospecha de sífilis congénita se recomienda un seguimiento clínico y serológico al mes, a los 2, 3, 6 y 12 meses de edad.

Si no existe infección, los anticuerpos adquiridos del RN en forma pasiva a través de la placenta deben disminuir a los 3 meses de edad y desaparecer a los 6 meses sin tratamiento.

Si los títulos de VDRL se mantienen estables o aumentan debe volverse a examinar el niño e indicar tratamiento correspondiente.

Tratamiento (13)

Edad	Medicamento	Dosis	Vía	Frecuencia	Duración
0 - 7 días	Penicilina Sódica	50.000 U/Kg/dosis	IV	Cada 12 Hrs.	10-14 Días
8 - 28 días	Penicilina Sódica	50.000 U/Kg/dosis	IV	Cada 8 Hrs.	10-14 Días
Más de 28 días	Penicilina Sódica	50.000 U/Kg/dosis	IV	Cada 4-6 Hrs.	10-14 Días

Los RN con LCR alterado al nacer deben ser controlados con LCR a los 6 meses para certificar la normalización de éste y el VDRL negativo en el LCR. Si persiste alguna alteración, repetir el tratamiento.

La presencia de anticuerpos treponémicos (+) después de un año en el seguimiento de un niño con sífilis congénita confirma en forma retrospectiva el diagnóstico de sífilis congénita. (6,7,9,10)

Recién nacidos tratados por sospecha de sífilis congénita en el Servicio de Neonatología del Hospital San José, año 2003. (12)

Embarazadas VDRL (+) y total de partos Maternidad Hospital San José año 2003.

Total partos	9024
Embarazadas VDRL (+) controladas	131
Embarazadas falsas (+)	47
Embarazadas sin factor de riesgo	56
Embarazadas con factor de riesgo	28
Total RN tratados	32
RN con factor de riesgo	24
RN productos embarazo sin control	8

Madres VDRL (+) con factor de riesgo.

Se define como factores de riesgo:

Consumo de drogas
Consumo de alcohol
Ejercicio del comercio sexual
Presencia de otras enfermedades de transmisión sexual
Madre cuya pareja no fue tratada
Madre tratada con eritromicina u otro medicamento diferente de la penicilina

Datos proporcionados por las embarazadas en la anamnesis efectuada por sospecha de enfermedad del RN.

Consumidoras

- Pasta base, 7
- Cocaína, 3
- Alcohol, 2

No Consumidoras

- 20 embarazadas

Criterios de tratamiento de RN, según enfermedad materna:

- Madres no tratadas
- Madres parcialmente tratadas
- Madres tratadas con intervalo menor a 2 meses antes del parto

Títulos del VDRL materno al parto de los RN tratados por sospecha de sífilis congénita

– VDRL 1:32	= 4
– VDRL 1:16	= 1
– VDRL 1:8	= 4
– VDRL 1:4	= 4
– VDRL 1:2	= 4
– VDRL (Reactivo sin diluir)	= 7
– R débil	= 8

Los RN tratados por sospecha de sífilis congénita en la unidad continúan su control y seguimiento en dermatología del Hospital Roberto Del Río

Manejo del recién nacido hijo de madre VIH (+)

Introducción

El SIDA neonatal, o, la enfermedad de la Inmunodeficiencia Adquirida, es la infección transmitida de una madre infectada con el virus del SIDA, al hijo, durante la gestación, el trabajo de parto o a través de la leche materna. El agente etiológico pertenece a la familia de los retrovirus humanos, dentro de la familia de los lentivirus. Los 4 retrovirus humanos reconocidos pertenecen a 2 grupos distintos: los virus linfotrópicos T humanos, HTLV-I y HTLV-II (retrovirus transformadores), y los

virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2 (virus citopáticos). El VIH-1 es el principal productor del SIDA en todo el mundo y comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica. El VIH es un virus ARN cuya característica esencial es la transcripción inversa de su ARN genómico en ADN gracias a la actividad de la enzima transcriptasa reversa. El ciclo vital del VIH se inicia con la unión de la proteína gp120 a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal a su receptor en la superficie de la célula huésped. Este receptor es una molécula proteica que se encuentra de manera predominante en una subpoblación de linfocitos T responsables de la función colaboradora o inductor del sistema inmunitario (receptor CD4); esta molécula también se expresa en otras células, como macrófagos, células dendríticas, monocitos y células de Langherhans. (14-16)

La transmisión vertical es la mayor causa de infección en niños (Más del 90% de las infecciones)

Durante el embarazo.....30%
Parto y Lactancia.....70%

El porcentaje de transmisión vertical histórica, sin intervención, va desde el 14% al 45% (con un promedio de 25%) (16,17-21)

La prevalencia de infección por VIH en Chile en embarazadas es de 0.05 %, lo que significa aproximadamente 100 embarazos al año en mujeres con infección por VIH. La transmisión vertical en Chile ha bajado desde un 30% histórico a un 2.6% con la aplicación de protocolos. (22, 23)

Transmisión perinatal del VIH

Al igual que otros agentes infecciosos, el VIH puede transmitirse al feto in útero a través de la placenta, por colonización fetal en el momento del parto y a través de la leche materna. (24-26)

Para conocer los principales factores de riesgo de transmisión vertical debemos conocer las principales vías de transmisión y la importancia de cada una de ellas.

Factores de riesgo de transmisión perinatal del VIH

Maternos

- Carga viral materna
- Compromiso inmune
- Otras infecciones concomitantes (sífilis, otras enfermedades de transmisión sexual) (27)
- Promiscuidad

- Adicción a drogas por vía parenteral
- Consumo de tabaco
- Estadío clínico de la enfermedad (14)

Obstétricos

- Rotura prematura ovular de larga data (28)
- Corioamnionitis
- Desprendimiento placentario (20)
- Episiotomía / forceps (29)
- Tipo de parto (cesárea / parto vaginal) (30)

Recién nacido

- Prematuridad (31)
- Bajo peso (32)
- Primer gemelar (33)
- Lactancia (24,26, 34)
- Inmadurez inmunitaria (32)

Virales

- Nivel ARN -VIH (17,35)
- Genotipo
- Fenotipo (características biológicas de crecimiento) (36)
- Relación entre la carga viral plasmática y la carga viral genital (28, 37, 38)
- Resistencia genotípica (18)

La transmisión transplacentaria se puede producir en tres formas distintas:

- Virus libre en caso de carga viral materna positiva
- Por el paso de linfocitos o macrófagos portadores del provirus en su material genético, de la madre al feto.
- A través de una infección primaria de la placenta con posterior transmisión fetal, estando involucradas las llamadas células de Hofbauer (macrófagos placentarios, por su elevada concentración en placenta y por poseer receptores CD₄ en su membrana (39)

Transmisión Intra Parto

Ella se produce al momento del paso fetal a través del canal del parto, de forma semejante o similar a la infección por herpes virus genital. Se ha aislado el VIH en secreciones vaginales de mujeres infectadas, así como linfocitos conteniendo antígenos p-17 y p-24. No se ha logrado, sin embargo, la replicación viral in vitro en tejido vaginal, obtenido por histerectomía tras exposición prolongada con VIH. (14, 35, 40)

El hecho de que se intercambie sangre materna y fetal al momento del parto es otro factor a considerar como vía de transmisión del VIH. (40)

Transmisión a través de la lactancia materna.

El VIH ha sido aislado en la fracción celular del calostro humano y la posibilidad de infección a través de la lactancia se ha demostrado en aquellos casos en que la infección materna ha sido adquirida por transfusión en el post – parto siendo el neonato posteriormente seropositivo. (24, 26, 34)

A pesar del gran número de trabajos realizados sobre el tema siguen existiendo dudas respecto al papel de esta vía de transmisión (26)

Estadio clínico materno

El estadio clínico de la madre y la duración de la enfermedad pueden influenciar la tasa de transmisión. Éste se evalúa con las manifestaciones clínicas y por el recuento de las sub - poblaciones linfocitarias. La existencia de carga viral elevada se asoció con el aumento de la infección neonatal, además de recuento de linfocitos CD₄ superior a 700/ml³. Esto es importante al inicio del embarazo ya que, asociado a antigenemia, el riesgo de transmisión era aproximadamente el doble con respecto a pacientes con normalidad inmunológica y sin carga viral detectable. Las pacientes afectadas con alguna enfermedad definitoria de SIDA tienen un mayor riesgo de transmisión perinatal al igual que aquellas en que la primo infección se produce durante el embarazo, ya que es en este momento de la infección donde la viremia es alta, aumentando el riesgo de transmisión vertical. (21, 29, 39)

La presencia concomitante de enfermedades de transmisión sexual en las pacientes seropositivas provoca un aumento de la carga viral a escala genital, aumentando también la plasmática. Por lo que aumenta la posibilidad de transmisión perinatal. Distintos autores han descrito un aumento en la tasa de transmisión vertical en pacientes afectadas con sífilis, vaginosis bacteriana, y malaria a escala placentaria, así como pacientes con elevado número de células inflamatorias a nivel del tracto genital. (27, 41)

Prematuridad

Goedert, describió una alta tasa de transmisión en niños nacidos antes de las 38 semanas de gestación y lo atribuyó a la baja concentración de anticuerpos maternos transferidos

al feto. La mayor tasa de infección podía deberse también a que el neonato prematuro es más sensible a la infección por su baja inmunocompetencia. Por otra parte, existe un aumento de la tasa de prematuridad en los pacientes con disminución de la cifra de linfocitos CD₄ positivos, o por la existencia frecuente en ellas de flora vaginal patógena capaz de desencadenar el parto prematuro. Kuhn, en 1997 y 1999 ratificó la prematuridad como factor de transmisión, pero añadió otro factor que probablemente tenga mayor importancia, la rotura prematura ovular. (28, 31, 32, 41)

Parto en la paciente infectada por el VIH

El parto en la paciente VIH (+) debe ser considerado un parto de alto riesgo y debe ir dirigido a minimizar al máximo el riesgo de transmisión perinatal y evitar las posibles complicaciones maternas y fetales. El parto a través de la cesárea electiva tendría un papel protector en la disminución de la transmisión vertical durante el período peri - parto e intra - parto. Esto sería evidente en pacientes cuya carga viral desconocemos, así como en aquellos sin terapia anti retroviral previa. No parece clara, sin embargo, en aquellas con carga viral indetectable y en las que reciben terapia anti retroviral combinada de alta eficacia. De ahí la importancia de determinar la carga viral materna previa al parto para decidir la vía de él. (29, 30, 31, 35, 42)

Protocolo ACTG 076

En Chile está en vigencia el protocolo ACTG 076 para embarazadas VIH (+). (41)

- Embarazo 14–34 semanas de edad gestacional: AZT 100 mgr. / 5 veces por día
- Intraparto, trabajo de parto y parto: AZT 2 mgr. / kg EV x 1 vez, seguir con 1mgr. / kg x hora hasta el parto.
- Post parto: El recién nacido recibe desde el nacimiento y hasta las 6 semanas de edad AZT 2 mgr. / kg dosis cada 6 horas por vía oral

Criterios de inclusión en protocolo ACTG 076

- Embarazada asintomática o con síntomas leves.
- Recuento de CD4 mayor a 200 células.
- No haber usado antiretrovirales previamente.
- Edad Gestacional: entre 14 y 34 semanas de gestación
- Suspensión de la lactancia materna

Resultados

La aplicación del protocolo ACTG 076 disminuye la transmisión de la madre al hijo de un 25,5% al 8,3 %. La reducción es 68%. (22, 23)

Prevención de la transmisión vertical en la embarazada VIH (+)

El objetivo de estas recomendaciones es reducir la transmisión del VIH de la madre al hijo (transmisión vertical).

Recomendaciones maternas

Antes de iniciar el tratamiento informar a la paciente, en forma clara y sencilla, sobre los riesgos de transmisión a la descendencia.

Los resultados obtenidos a partir de la administración de AZT y las cuestiones aun en estudio con respecto al tratamiento, consignando en la historia clínica tanto su aceptación como su negativa.

El tratamiento a instituir deberá comenzar en cualquier momento del embarazo posterior a las 14 semanas, y aun en el trabajo de parto. El mismo requiere un seguimiento hematológico mensual. Éste se interrumpe en caso de:

Descenso de la hemoglobina por debajo de 7.5 mg/dl

Descenso plaquetario por debajo de 50.000 /mm³

Alteraciones gastrointestinales severas. (23)

Recomendaciones en el recién nacido

Es importante bañar meticulosamente al bebé para quitarle todos los restos de sangre y secreciones maternas. Las maniobras de aspiración y resucitación no deben ser intempestivas para evitar laceraciones que puedan ser puertas de entrada del virus.

El estudio específico para descartar VIH se realiza mediante el examen de reacción de polimerasa en cadena (PCR) en las primeras horas de vida del recién nacido.

Los niños expuestos in útero a sífilis, chagas, toxoplasmosis, rubeola, hepatitis B o aquellos con síntomas e infección intrauterina serán evaluados, según protocolos, para descartar la transmisión vertical de estas infecciones.

Se monitoreará el crecimiento y se administrará el esquema rutinario de vacunas, excepto la vacuna oral para la polio que será sustituida por la Salk. Si el niño tiene peso

adecuado al nacer y está asintomático, se administrará BCG. (22, 23)

Diagnóstico de VIH en el RN

El diagnóstico se realizará siguiendo el siguiente esquema:

1. Primera muestra de sangre periférica para PCR y VIH dentro de las primeras 48 a 72 horas del nacimiento.
2. Segunda muestra para PCR, VIH y carga viral entre las dos a cuatro semanas de vida. (O antes si la primera muestra resulta positiva).
3. Tercera muestra para PCR, VIH y carga viral, no más tarde de los tres a cuatro meses de vida (O antes si la primera y/o segunda muestra resultan positivas).
4. En el niño el examen de ELISA sólo tiene valor diagnóstico a partir de los 18 meses de vida.(22)

Seguimiento de los RN

El seguimiento y posterior tratamiento de los niños se realiza en los centros de atención especializados en esta patología.

Referencias

1. Salazar A, Perret C, Chávez A, García P, Millán Z, Goycolea M, Parada J, Urrea L, Ahumada E, Yoma MT, Duque C, Herman O, Quiroga T. Evaluación de métodos diagnósticos para Sífilis congénita. Rev Chil Infect. . 2000; 17:289-296
2. Larsen S., Pope V., Johnson R., Kennedy E. A manual of test for syphilis. 9ª Edition 1998. American Public Health Association, Washington DC: 1-361.
3. Larsen, S. Diagnostic test for congenital syphilis. CAP Today 1994; Summer;2-333.
4. Carey Ch. Congenital syphilis in the 21 century. Current Women's Health Reports. 2003;3: 299-302
5. Watts D., Echenbach D. Sexually transmitted diseases in pregnancy, Infect Dis Clin North Amer 1987;1 (1): 262-3.
6. Ikeda M., Jenson H. Evaluation and treatment of congenital syphilis. J Pediatr. 1990;117(6): 843-51.
7. C D C. Congenital syphilis. United States 2000 JAMA; 2001;286: 529-30.
8. Berry M., Dajani A. Resurgence of congenital syphilis. Infect Dis Clin North Amer 1992;6(1): 19-21.

9. Center for disease control and prevention congenital syphilis, sexually transmitted diseases treatment guidelines MMWR 2002 May 10;55(RR-6): 26-8.
10. Center for disease control guidelines for prevention and control of congenital syphilis MMWR supplement January 15, 1988;37 (S-1): 1-2.
11. Normas de Manejo y Tratamiento de enfermedades de transmisión sexual. Ministerio de Salud Chile, Conasida. 2000; 1(1): 59-67 Ministerio de Salud Chile, Conasida.
12. Walker GJ. Prevention of congenital syphilis, time for action. Bull World Organ 2004;82(6): 401-401A ISSN 0042-9686.
13. Wendel G., Sheffield J., Hollier L. et al. Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis. Clin Inf. Dis. 2002; 35(suppl 2): S 200-9.
14. Landesman S., Kalish L., Burns, D., Minkoff H., Fox H. E., Zorrilla C. et al. Obstetrical factors and the transmission of HIV type 1 from mother to child The Women and Infants Transmission Study. N Engl J. Med. 1996 Jun 20;334(25): 1664-5
15. Lapointe N., Michaud J., Pekovic D. et al. Transplacental transmisión of HTLV-III virus. N Engl J Med 1985; 312: 1325-6.
16. Siegal F., Lopez C., Hammer G. et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexual manifested by chronic perinatal ulcerative herpes simplex lesions. N Engl J. Med 1981; 305: 1439-1444.
17. Hart C., Lennox J., Pratt-Palmore M. "Correlation of VIH type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. J Infect Dis 1999;179 (4): 871-882.
18. Albert J., Fiore J., Fenyo E. Biological fenotype of HIV-1 and transmission letter AIDS 1995; 9: 822-3
19. Mellors J. et al. Prognosis in HIV-1 infection predicted by quantity of virus in plasma. Science 1996; 272: 1167.
20. Hill W., Bolton J., Carlson A., et al. Isolation of acquired immunodeficiency syndrome virus from the placenta. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 10-11.
21. Bonacini M. Hepatitis C in patients with HIV virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues." Arch Intern M. Ed 2000; 160(22): 3365-73.
22. Memoria anual de CONASIDA. Rev Chil Infectol. Jun 2004 vol 21 nº2 p126-150. ISSN 0716-1018.
23. MINSAL, CONASIDA. Boletín epidemiológico nº 12 semestral SIDA." Jun 2000.
24. Thiry L., Sprecher S., Jonkhaeer T. Isolation of AIDS virus from cell free breast milk of three healthy virus carriers". Lancet 1985; 2: 891-2.
25. WHO. Breast-feeding/ breast milk and human immunodeficiency virus (HIV). Weekly Epidemiol Rec 1987;33: 243-6.
26. Van Ham, Van Dongen, P. Mulder, J. Maternal consequences of cesarean section. A retrospective maternal complications of cesarean section during a 10 year period". Eur J Obstet Gynecol Repro Biol 1997; 74(1): 1-6.
27. Lee M., Hallmark R., Frenkel L. et al. Maternal syphilis and vertical transmission of HIV virus type-1 infection. Inst J Gynecol Obstet 1998; 63: 247-52.
28. Ohlsson A. Treatment of preterm premature rupture of membranes. A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol ;1989 (6): 890-906.
29. Newell M., Dunn D., Peckham C. et al. Vertical transmission of HIV-1 maternal immune status and obstetric factors. The European collaborative Study, Aids 1996
30. Mille, JJ, Maternal and neonatal morbidity and mortality in cesarean section. Obstet Gynecol Clin North Am. 1988; 15:629-38.
31. Martin B. et al. Incidence of premature birth and neonatal respiratory disease in infants of HIV positive mothers. The pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted Human Immunodeficiency Infection study group2 J Pediatr 1997; 131(6): 851-56.
32. Dreifuss M., Msamanga G., Hunter D. et al. Determinants of low birth weight among HIV pregnant women in Tanzania. Am J Clin Nutr 2001; 74(6): 814-26
33. Goedert J., Duliege A., Amos C. et al. High risk of HIV-1 infection for first – born twins. The international Registry of HIV exposed Twins. Lancet 1991; 338(8781): 1471-5.
34. Oxtoby M. Human immunodeficiency virus and other viruses in human milk: placing the issues in broader perspective. Pediatr Infect Dis 1988; 825-35.
35. Dickover R., Garraty E., Hermans S. et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission. Effect of maternal zidovudine treatment on viral load. JAMA 1996;275(8): 599-605.

36. Dalgleish A., Beverly P., Clapham P. et al. The CD4 antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retroviruses" *Nature* 1984; 312: 763-767.
37. Iversen A., Larsen A., Jensen T. et al. Distinct determinants of HIV type 1 RNA and DNA loads in vaginal and cervical secretions. *J Infect Dis.* 1998; 177(5): 1214-1220.
38. Rasheed S., Li X., Kovacs A. Presence of cellfree HIV virus in cervico-vaginal secretions is independent of viral load in the blood of human immunodeficiency virus infected women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(1): 122-129.
39. St Louis M.E., Kamenga M., Brown C. et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic, and placental factors. *JAMA* 1993; 269(22): 2853-9.
40. Henin Y., Mandelbrot L., Henrion R. et al. Virus excretion in the cervicovaginal secretion of pregnant and nonpregnant HIV- infected women. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1993; 6(1): 539-44.
41. Blanche S., Rouzioux C., Moscato M., Veber L. et al. A prospective study of infants born to women seropositive for HIV virus type 1. HIV Infection in Newborns French collaborative Study Group. *N Engl. J Med* 1989, 320(25): 1643-8.
42. Faucher P., Batallan A., Bastian H. et al. Management of pregnant women infected with HIV at Bichat Hospital Between 1990 and 1998 analysis of 202 pregnancies. *Gynecol Obstet Fertil.* 2001;29(3): 211-25.