Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médica

TESIS DOCTORAL

Efectividad de un programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en Kenia

Amaya Azcoaga Lorenzo

2015

Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médica

TESIS DOCTORAL

Efectividad de un programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en Kenia

Autora: Amaya Azcoaga Lorenzo

Directores: Dª.Julia del Amo Valero

D. Ángel Gil de Miguel

Dª, Julia del Amo Valero Investigadora Científica escala OPI del Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado "Efectividad de un programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en Kenia, ha sido realizado bajo mi dirección por Dª Amaya Azcoaga Lorenzo y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a 20 de octubre de dos mil quince.

Fdo… Dra Julia del Amo

D. Ángel Gil de Miguel, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública y profesor del Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología Microbiología Médica de la Universidad Rey Juan Carlos

CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado "Efectividad de un programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en Kenia", ha sido realizado bajo mi dirección por Dª Amaya Azcoaga Lorenzo y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a 20 de octubre de dos mil quince.

Fdo… Prof. Dr. Ángel Gil de Miguel

A Emma y a Aita

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi gratitud a todas las personas que durante estos años me han ayudado, apoyado y alentado para que continuara trabajando en esta tesis doctoral; ha sido un camino largo y sin ellas y ellos no lo habría conseguido.

En primer lugar mi más sincero agradecimiento a Julia del Amo y a Ángel Gil, directores de esta tesis doctoral. Gracias, Ángel, por la confianza que has depositado en mí, por tu ayuda y porque tener tu aval ha sido muy importante. Querida Julia, no tengo palabras para agradecerte tu apoyo, tu tiempo, tu dedicación, por guiarme siempre con tanto cariño y por tu infinita paciencia cada vez que se interrumpía el trabajo. Sin tu optimismo y tu confianza nunca hubiésemos terminado. Has sido una magnifica directora pero, además, me has enseñado que es posible ser una profesional brillante y a la vez una excelente persona y amiga. Gracias, Julia.

Gracias a mi familia, a la que en realidad debo todo; empezando por Aya, que fue capaz hace muchos, muchos años de dejar su aldea gallega para que hoy yo pueda estar aquí. A mis padres, de los que he aprendido que lo más importante es ser una buena persona, por haberme transmitido su entusiasmo por vivir y por hacerme creer que si uno se esfuerza mucho, puede ser capaz de todo, hasta de cantar. A mi hermano Aitor, por ser el mejor hermano del mundo y porque sé que, pase lo que pase, siempre va a estar ahí.

Gracias a Jorge, por su apoyo y amor incondicional, porque a su lado soy mejor persona y por todo el tiempo que nos queda juntos. Gracias por la alegría infinita a mis niñas, Clara y María.

Isabel y Teresa, gracias por enseñarme, hace ya unos cuanto años, que no todo es clínica; sin vosotras en el Área 9 nada hubiera sido igual. Gracias, Isabel, por tu sabiduría y generosidad, nunca hubiera siquiera empezado esta tesis sin tu ayuda y tus consejos.

Gracias a mis compañeros del centro de salud Dr. Mendiguchía Carriche, especialmente a Paqui y a Alberto que tanto me enseñaron y a los que tanto debo profesional y humanamente.

Gracias a mis amigas y amigos; a los que estuvieron, a los que están y a los que vuelven; especialmente a Carmen, por casi treinta años de amistad y por las inolvidables clases de morse con velas sobre el Río Manzanares. Gracias a Elisa, por ser tan buena amiga y porque sin ella nunca hubiera apreciado las moquetas y cortinas de flores inglesas.

Gracias a "La aldea gala", por vuestros ánimos y apoyo durante estos meses tan fantásticos que hemos podido compartir; gracias por hacerme sentir una más desde el primer día.

Gracias a Emma, por su impagable trabajo en la corrección de estilo del documento y gracias a Sergio por editarlo y dejarlo bonito.

Por último, quiero agradecer a los amigos y amigas con los que compartí mi inolvidable tiempo en Busía; estupendos profesionales, expatriados y locales, que tanto me ayudaron en el trabajo de campo de esta tesis doctoral.

Puedes llegar a cualquier parte, siempre que andes lo suficiente.

Lewis Carroll

INDICE

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS 19

RESUMEN 27

1 INTRODUCCIÓN 37

1.1 Epidemiología del VIH 37

1.1.1. Epidemia VIH en el mundo 37

1.1.2. Epidemia VIH en países en vías de desarrollo y en África Subsahariana 39

1.1.3. La epidemia de VIH en Kenia 44

1.1.3.1. Epidemia de VIH en el distrito de Busía 53

1.1.3.2. Cómo afecta la epidemia a las mujeres, a las embarazadas y a los niños 56

1.2 Prevención y diagnóstico de la infección por VIH 60

1.2.1 Diagnóstico de la infección por VIH en mujeres embarazadas 60

1.2.1.1 Diagnóstico preconcepcional y plan de gestación 60

1.2.1.2 Diagnóstico durante el embarazo 60

1.2.1.3 Diagnóstico durante el parto 61

1.2.2 Prevención primaria 62

1.2.2.1 Medidas de prevención en población general 62

1.2.2.2 Medidas de prevención en mujeres embarazadas y programa de prevención maternoinfantil del VIH en Kenia 64

1.2.3 Prevención de la infección en niños nacidos de madres VIH positivas 66

1.2.3.1 Cesárea electiva 67

1.2.3.2 Tratamientos farmacológicos 67

1.2.3.3 Lactancia artificial 71

1.2.4 Diagnóstico de la infección por VIH en niños nacidos de madres VIH positivas 72

1.2.4.1 Diagnóstico de VIH en niños menores de dieciocho meses 73

1.2.4.2 Diagnóstico de VIH en niños mayores de dieciocho meses 74

1.3 Aspectos metodológicos en el análisis y evaluación de los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH 75

1.3.1 Problemas metodológicos para el cálculo de la cobertura de los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH 75
1.3.2 Problemas metodológicos para el cálculo de la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH 78
1.4 Implementación de los conocimientos en salud 81
1.5 Proyecto de Médicos Sin Fronteras en Busía (Kenia) 82
1.5.1 Historia y justificación del proyecto 82
1.5.2 Programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía 83
2 JUSTIFICACION DE LA TESIS 93
3 HIPÓTESIS 97
3.1 Hipótesis general 97
3.2 Hipótesis específicas 97
4 OBJETIVOS 101
4.1 Objetivo general 101
4.2 Objetivos específicos 101
5 MATERIAL Y MÉTODOS 105
5.1 Diseño del estudio 105
5.1.1 Estudio descriptivo transversal 105
5.1.2 Estudio de cohortes 105
5.1.3 Estudio de casos y controles 105
5.2 Periodo del estudio 106
5.3 Ámbito del estudio 106
5.4 Población de estudio 108
5.4.1 Para el objetivo 1 108
5.4.2 Para el objetivo 2 108
5.4.3 Para el objetivo 3 108
5.4.4 Para los objetivos 4 y 5 109
5.4.5 Para el objetivo 6 109
5.4.6 Para el objetivo 7 109
5.5 Recogida de datos y fuentes de información 112
5.6 Variables 113
5.6.1 Variables recogidas de los registros del Ministerio de Salud . 113

5.6.2 Variables recogidas en la historia clínica y Libro de Salud.... 113
5.7 Método de diagnóstico del VIH..... 115
5.7.1 Mujeres embarazadas 115
5.7.2 Niños expuestos al VIH..... 115
5.8 Cálculo del tamaño muestral y precisión de las estimaciones 116
5.9 Consideraciones éticas 116
5.10 Análisis estadístico..... 117
5.10.1 Estimación de la prevalencia del VIH 117
5.10.2 Cálculo de la cobertura del programa..... 117
5.10.3 Cálculo de la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH.... 118
5.10.4 Estimación de la magnitud del riesgo asociado a la transmisión del VIH en función del tratamiento farmacológico..... 120
6 RESULTADOS 123
6.1 Objetivo 1: Describir la actividad asistencial en los centros sanitarios del distrito de Busía 123
6.1.1 Consultas de atención prenatal 123
6.1.2 Maternidades y salas de parto..... 123
6.2 Objetivo 2: Estimar la prevalencia del VIH en las mujeres embarazadas en el distrito de Busía desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre del 2008..... 125
6.3 Objetivo 3: Calcular la cobertura del programa de prevención de transmisión maternoinfantil (PTMI) del VIH en el distrito de Busía desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008 y describir las variables sociodemográficas y obstétricas de las mujeres incluidas en el estudio. 127
6.4 Objetivos 4 y 5: Estimar el riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH en las parejas madre-bebé incluidas en el programa de prevención maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008 y comparar las diferentes estimaciones.... 129
6.4.1 Cálculo por el Método Directo; estimación intermedia..... 131
6.4.2 Cálculo por el Método Directo; estimación mínima 131
6.4.3 Cálculo por el Método Directo; estimación máxima..... 131
6.5 Objetivo 6: Describir los tratamientos farmacológicos recibidos por las parejas madre-bebé para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH incluidos en el programa de PTMI del VIH en el distrito de Busía. 132
6.6 Objetivo 7: Magnitud del riesgo de trasmisión del VIH asociado al tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebé incluidas en el

programa de prevención maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía desde el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008. 133
7 DISCUSIÓN..... 137
8 CONCLUSIONES..... 155
9 BIBLIOGRAFÍA 159
Anexo 1. Difusión de los resultados de la tesis doctoral 187

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla1. Estadísticas VIH-SIDA África Subsahariana 39

Tabla 2. Distribución por edades de la población de Kenia en 2009……..…45

Tabla 3. Prevalencia del VIH en Kenia por tramos de edad y sexo en las diferentes encuestas poblacionales……47

Tabla 4. Características socioeconómicas de adultos VIH positivos entre 15-49 años. Kenia 2008-2009……51

Tabla 5. Número de visitas prenatales y edad gestacional en la primera visita……. 58

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento con ZDV a mujeres embarazadas VIH positivas, OMS 2006……..69

Tabla 7. Recomendaciones de tratamiento con TARGA a mujeres embarazadas VIH positivas, OMS 2006……. 70

Tabla 8. Definición de niños VIH positivos, VIH negativos y situación indeterminada de infección…… 79

Tabla 9. Método de cálculo de la estimación mínima, intermedia y máxima según el Método Directo……. 80

Tabla 10. Definición de niños VIH positivos, VIH negativos y situación indeterminada de infección…….. 118

Tabla 11. Número de mujeres atendidas en las consultas de control prenatal en los años 2006-2008……..……123

Tabla 12. Partos atendidos en las maternidades y test de VIH realizados……. 124

Tabla 13. Mujeres VIH positivas registradas en el estudio por año….. …….127

Tabla 14. Características sociodemográficas y obstétricas de las mujeres VIH positivas que dieron a luz durante el periodo de estudio……..129

Tabla 15. Regímenes farmacológicos recibidos por las parejas madre-bebé incluidos en el estudio……...133

Tabla 16. Odds ratio de transmisión maternoinfantil del VIH según el protocolo recibido……..134

FIGURAS

Figura 1. Adultos que reciben TARGA frente a población elegible……..53

Figura 2. Cascada del programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH……...76

Figura 3. Organigrama del programa de programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en el proyecto de MSF……87

Figura 4. Protocolo de realización del test a niños expuestos al VIH……..... 90

Figura 5. Mapa del distrito de Busía……...107

Figura 6. Diagrama de flujo de pacientes en el estudio……...……. 126

Figura 7. Diagrama de flujo de los recién nacidos expuestos nacidos durante el periodo de estudio……..130

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

ARV: Antirretrovirales

BDH: Busia Distric Hospital

KAIS: Kenya Aids Indicator Survey

KDHS: Kenya Demographic and Health Survey

MSF: Médicos Sin Fronteras

NASCOP: The National AIDS and STIs Control Programme

NVP: Nevirapina

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida.

OR: Odds Ratio

PTMI: Prevención de la transmisión maternoinfantil

SIDA: Síndrome de Inmunodepresión Adquirido

TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad

3TC: Lamivudina

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ZDV: Zidovudina

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El VIH continúa siendo un problema de salud primordial en el mundo. Aunque se han hecho importantes progresos en la prevención de nuevas infecciones y se ha conseguido que descienda el número de muertes relacionadas con el SIDA, el número de personas que vive con el VIH continúa aumentando. África Subsahariana es la región del mundo más afectada por la epidemia del VIH y aunque la tasa de nuevas infecciones ha disminuido, el número total de personas que vive con el VIH sigue aumentando y alcanzó en 2009 los 22,5 millones. Las mujeres son especialmente vulnerables al VIH en África Subsahariana; aproximadamente el 76% de todas las mujeres y el 92% de las embarazadas VIH positivas en el mundo viven en esta región. Gracias a los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH, el número de niños infectados por el VIH ha disminuido de forma significativa en los últimos años, pero el 90% de las nuevas infecciones suceden en África Subsahariana en donde el acceso al diagnóstico del VIH y a los tratamientos de prevención no llega a todas las mujeres que lo necesitan. La cobertura de los programas de prevención de la transmisión materno-infantil (PTMI) del VIH en los países de renta media y baja ha aumentado progresivamente en los últimos años. Se estima que en 2008 aproximadamente el 45% (IC95% 37%–57%) de las mujeres embarazadas residentes en estos países recibieron tratamiento con antirretrovirales (ARV) para prevenir la transmisión del virus a sus hijos, mientras que en 2005 solo un 15 % de las mujeres embarazadas habían recibido dicho tratamiento. Aunque la tendencia es ascendente, hay que tener en cuenta que la mayoría de mujeres y niños en países en vías de desarrollo todavía no tienen acceso a programas adecuados de PTMI. Los avances en investigación de las últimas décadas han aumentado las oportunidades de mejorar la atención y la salud de los pacientes. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que muchos pacientes no llegan a obtener, pese a estar disponibles, tratamientos de probada eficacia. Desde hace ya unos años, tanto los investigadores en salud pública como los clínicos y los responsables de políticas sanitarias reconocen el papel crítico de las disciplinas que estudian cómo trasladar los conocimientos a la práctica clínica habitual. En el campo de la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en

África Subsahariana se han hecho en los últimos años unos avances transcendentales. El ambicioso objetivo de eliminar la trasmisión vertical del VIH parece más cercano gracias a los avances científicos, los cambios en las políticas sanitarias y la inversión económica prevista. Sin embargo, para conseguirlo es imprescindible una implementación efectiva de los programas de prevención maternoinfantil del VIH en contextos muy diversos.

HIPÓTESIS

Los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH, en contextos de alta prevalencia de infección y bajos recursos, pueden ser efectivos y tener un impacto elevado en términos de prevención de infecciones infantiles en condiciones de vida real.

Hipótesis específicas:

- La actividad asistencial de las consultas de atención prenatal del distrito de Busía es elevada, como corresponde a un contexto con alta tasa de fecundidad, pero son minoría las mujeres que dan a luz en un centro sanitario.
- La prevalencia de infección por el VIH entre las mujeres embarazadas del distrito de Busía (Kenia) es elevada y estimamos que podría estar alrededor del 8%.
- La cobertura del programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH es baja y se sitúa probablemente alrededor del 50%. El riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH es menor entre las parejas madre-bebé incluidas en el programa de prevención respecto a la tasa de transmisión esperada en ausencia de intervenciones.
- Los tratamientos farmacológicos que reciben las parejas madre-bebé para la prevención de la transmisión del VIH son diversos y no siempre adecuados a las recomendaciones vigentes.
- La razón de transmisión del VIH a los niños nacidos de madres VIH positivas es inferior en los que reciben un protocolo farmacológico completo frente a los que reciben un protocolo incompleto o no reciben intervención.

OBJETIVOS:

Objetivo general:

Estudiar la efectividad de un programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en condiciones de práctica clínica habitual en una zona rural de Kenia.

Objetivos específicos:

- Describir la actividad asistencial de las consultas de atención prenatal y las maternidades del distrito de Busía (Kenia) entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2008.
- Estimar la prevalencia del VIH en las mujeres embarazadas del distrito de Busía (Kenia) desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre del 2008. Calcular la cobertura del programa de prevención de transmisión maternoinfantil (PTMI) del VIH en el distrito de Busía (Kenia) desde el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008.
- Calcular el riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH en las parejas madre-bebé incluidas en el programa de prevención maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía (Kenia) desde el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008.
- Comparar los resultados obtenidos en el cálculo del riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH utilizando las estimaciones mínima, intermedia y máxima del método directo descrito por el "The Working Group on Mother-to-child transmission of HIV" en 1993.
- Describir los tratamientos farmacológicos recibidos por las parejas madre-bebé para disminuir la transmisión maternoinfantil del VIH incluidos en el programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía (Kenia).
- Estimar la magnitud del riesgo de trasmisión del VIH asociado al tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebé incluidas en el programa de prevención maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía (Kenia) desde el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para poder dar respuesta a los objetivos planteados en esta tesis doctoral hemos utilizado diferentes diseños metodológicos:

- Estudio descriptivo transversal: Se ha realizado un estudio descriptivo transversal para estimar la prevalencia del VIH en las mujeres embarazadas del distrito de Busía (objetivo 2), para estimar la cobertura del programa (objetivo 3) y para describir los tratamientos farmacológicos que han recibido las parejas madre-bebe estudiadas. Se ha definido la cobertura del programa como cualquier intervención farmacológica para disminuir la transmisión maternoinfantil del VIH realizada sobre la madre (durante el embarazo o el parto) o sobre el bebé tras el nacimiento. El cálculo se realiza con la información disponible al finalizar el periodo de estudio manteniéndose constante la población de referencia definida por todas las mujeres diagnosticadas de VIH durante el mismo periodo.
- Estudio de cohortes: Para estimar el riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH (objetivo 4 y 5), se ha seguido a la cohorte de hijos nacidos de madres VIH positivas incluidas en el programa durante el periodo de estudio. Se trata de una cohorte abierta durante todo el periodo, los niños se iban incluyendo al nacer y terminaba su seguimiento cuando existía un diagnóstico final de VIH. Se ha calculado la tasa transmisión al cerrarse el periodo de estudio.
- Estudio de casos y controles: Para estimar la magnitud del riesgo de trasmisión del VIH asociado al tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebe incluidas en el programa (objetivo 7), se ha utilizado un diseño de casos- control. Se han analizando solo aquellos niños para los que se disponía de un diagnóstico definitivo de infección por VIH entre toda la cohorte en seguimiento. Los niños VIH positivos se han considerado casos y los niños VIH negativos controles. La exposición está definida por el protocolo farmacológico recibido por la pareja madre-bebé para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH.

El estudio se desarrolló en las zonas rurales del distrito de Busía (Kenia) desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008

RESULTADOS

- Objetivo 1: Describir la actividad asistencial en los centros sanitarios del distrito de Busía.

Entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2008, el Ministerio de Salud de Kenia estimaba en 29 921 el número de mujeres embarazadas en el distrito de Busía. En

las consultas de atención prenatal incluidas en el estudio se registraron 21 890 mujeres que fueron atendidas al menos una vez, lo que supone una cobertura de atención prenatal estimada del 73% (IC 95%:72,6-73,6). Durante el periodo, 2915 mujeres dieron a luz en alguno de los centros sanitarios, lo que supone solo el 20% del total de partos estimados en el periodo.

- Objetivo 2: Estimar la prevalencia del VIH en las mujeres embarazadas en el distrito de Busía:

  Durante el periodo de estudio, 22 566 mujeres aceptaron que se les realizara el test del VIH en las consultas de control prenatal. De ellas, 1668 resultaron ser VIH positivas, lo que implica una prevalencia de infección del 7,4% (IC 95%:7,05-7,73). De las 1668 mujeres que resultaros ser VIH positivas, solamente 1036 fueron registradas en el programa de PTMI, es decir, un 62% de todas ellas, mientras que 632 fueron pérdidas de seguimiento.

- Objetivo 3: Calcular la cobertura del programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH.

  Durante el periodo de estudio, se registraron 767 bebés nacidos de madres incluidas en el programa y 673 parejas madre-bebé recibieron alguna intervención farmacológica para intentar disminuir la transmisión maternoinfantil del VIH. Teniendo en cuenta que 673 parejas recibieron alguna intervención y que durante el periodo se habían identificado 1668 mujeres VIH positivas, la cobertura estimada del programa fue del 40,4% (IC 95%: 37,9-42,7).

- Objetivos 4 y 5: Estimar el riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH en las parejas madre-bebé incluidas en el programa y comparar las diferentes estimaciones.

  De los 767 recién nacidos durante el periodo de estudio, 309 (40, 2%) bebés completaron el seguimiento según el protocolo y estaba confirmado el diagnóstico final de VIH, siendo 260 VIH negativos y 49, VIH positivos. Al finalizar el periodo de estudio, 282 (36.7%) casos fueron considerados censuras administrativas; en 187 (24,4%) de estos casos censurados se había realizado un primer test con resultado negativo y estaba pendiente el segundo, porque continuaba la lactancia materna, mientras que de 95 (12,3%) de ellos no se tenía todavía el primer test; 148 (19.3%) se consideraron en ese momento pérdidas de seguimiento, porque no habían acudido a

las citas previstas o habían transcurrido más de seis meses desde la última visita y 28 (3.6%) bebés habían fallecido. Usando el Método Directo de cálculo, la estimación intermedia de la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH fue 15,9% IC 95% (11,6-20,1); la estimación mínima fue 8,9% (IC95%:6,8-10,9) y la máxima, 66,1% (IC 95%:62,6-69,5)

- Objetivo 6: Describir los tratamientos farmacológicos recibidos por las parejas madre-bebé para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH.

  De los 767 nacimientos registrados, en 94 (12,3%) de estos casos ni la madre ni el bebé habían recibido ninguna intervención farmacológica, mientras que el resto de las parejas, 673 (87,7%), habían recibido algún fármaco. Sin embargo, solo 204 parejas (26,6%) recibieron los tratamientos acorde con los protocolos previstos. El resto de las 469 parejas madre-bebé, que suponen un 61,1% de los casos, recibieron regímenes farmacológicos incompletos. El tratamiento que con más frecuencia recibieron las mujeres embarazadas fue la dosis única de nevirapina (29,6%); en segundo lugar lo más frecuente fue la profilaxis con ZDV durante el embarazo (27,9%), a continuación, el grupo de mujeres que no habían recibido nada (24,4%) y por último, aquellas que estaban en tratamiento con triple terapia por su propia salud, (18,1%). Entre los bebés, lo más frecuente fue la dosis única de NVP más ZDV (44,7%). El 28% había recibido solo la dosis única de NVP, un 24% no había recibido nada y una minoría, el 3,3%, solo ZDV.

- Objetivo 7: Magnitud del riesgo de trasmisión del VIH asociado al tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebé incluidas en el programa.

  Para estimar la magnitud del riesgo asociado a la transmisión del VIH en función del tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebé, se ha calculado la Odds Ratio (OR) de la trasmisión maternoinfantil según los fármacos recibidos, agrupando las intervenciones en tres categorías. De los 309 recién nacidos expuestos en los que existía un diagnóstico final, 80 parejas, (25,9%), habían recibido un protocolo completo; 205 (66,3%) lo habían completado de forma parcial y solamente 24 (7.8%) no habían recibido ninguna intervención farmacológica. En comparación con las parejas que habían recibido un protocolo completo (OR=1,00), la OR de infección fue de 4,6 (IC

95%: 1,4-15,4) en las que recibieron un protocolo parcial y de 42,8 (IC95%:10,3-176,8) en las parejas que no habían recibido ninguna intervención.

CONCLUSIONES

- La atención prenatal y en el parto a las mujeres VIH positivas en el contexto de nuestro estudio refleja carencias importantes porque, aunque un número significativo de mujeres son atendidas durante su embarazo, solo una minoría acude a dar a luz en un centro sanitario.
- La prevalencia de infección por el VIH encontrada en las mujeres embarazadas del distrito de Busía aunque elevada fue algo menor de lo esperado.
- La cobertura del programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía alcanzó solo al 40,4% de las mujeres VIH positivas debido a las pérdidas en el seguimiento, que se concentraron especialmente tras recibir las mujeres el resultado positivo del test del VIH y después del nacimiento de los bebés.
- La integración del programa de PTMI en las consultas prenatales disminuyó de forma significativa las pérdidas en el seguimiento, lo que apoya la necesidad de evitar programas verticales de atención a los pacientes VIH positivos.
- La tasa de transmisión maternoinfantil del VIH fue similar a lo publicado por otros trabajos realizados en contextos sociosanitarios comparables y donde se utilizaron los mismos protocolos de tratamiento.
- El régimen farmacológico más utilizado, pese a no ser el de elección, fue la nevirapina dosis única, probablemente por la simplicidad de la pauta y porque los profesionales consideraban muy seguro su uso. El porcentaje de mujeres que accedieron TARGA fue bajo debido a que el acceso a la determinación de los niveles de CD4 no era generalizado.
- Los resultados de nuestro estudio apoyan los obtenidos en trabajos previos donde se muestra que los programas de PTMI en contextos de alta prevalencia y bajos recursos pueden ser efectivos, pese a que las pérdidas en el seguimiento sean generalizadas y significativas.

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología del VIH

1.1.1. Epidemia VIH en el mundo

El VIH continúa siendo un problema de salud primordial en el mundo. Aunque se han hecho importantes progresos en la prevención de nuevas infecciones y se ha conseguido que descienda el número de muertes relacionadas con el SIDA, el número de personas que vive con el VIH continúa aumentando. Las enfermedades relacionadas con el SIDA son una de las causas más importantes de muerte y se piensa que lo continuarán siendo en las próximas décadas [1 2] .

Se estima que en 2009 33,3 millones (IC 95% 31,4 millones-35,3 millones) de personas vivían en el mundo con el VIH; de ellos, 30,8 millones (IC 95% 29,2 millones -32,6 millones) eran adultos y 2,5 millones (IC 95% 1,6 millones -3,4 millones), niños menores de quince años. Las mujeres suponen algo más del 50% de los adultos infectados; se estima su número en 15,9 millones (IC 95%14,8 millones-17,2 millones)[1].

Globalmente el crecimiento de la epidemia parece haberse estabilizado; el número de nuevas infecciones anuales ha descendido lentamente desde finales de la década de los 90 [1].

En 2009, se estima que 2,6 millones de personas contrajeron el VIH, lo que supone un 21% menos que los 3,2 millones que se infectaron en 1997, cuando el número de nuevas infecciones anuales tuvo su pico más alto. Aunque existe un descenso mantenido y gradual, el número total de nuevas infecciones sigue siendo altísimo y, además, estas se concentran fundamentalmente en África Subsahariana, donde se calcula que en 2009 1,8 millones de personas se infectaron. Aun así, también existen buenas noticias en esta región, puesto que 22 de los 33 países donde la incidencia del VIH ha descendido más de un 25% entre 2001 y 2009 pertenecen al África Subsahariana [1 3].

La incidencia global está descendiendo, pero existen varias regiones y países que no se ajustan a esta tendencia. En siete de ellos, (Armenia, Bangladesh, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Philippines y Tajikistan) la incidencia ha aumentado más de un 25% entre 2001 y 2009 [45]. En Europa del Este, Europa Central, Europa Occidental, Asia Central y

América del Norte, el número de nuevas infecciones anuales ha permanecido estable durante, al menos, los últimos cinco años. Sin embargo, en países de alta renta se está observando un nuevo aumento de las infecciones en el grupo de hombres que mantiene relaciones sexuales con hombres. En Europa del Este y Asia Central siguen existiendo altas tasas de transmisión entre usuarios de drogas por vía parenteral y sus parejas sexuales [2] .

Las muertes relacionadas con el SIDA en el mundo, aunque de forma lenta, también están descendiendo. En el año 2004 fue cuando más fallecimientos relacionadas con el SIDA se registraron con 2,1 millones (IC 95% 1,9 millones-2,3 millones); en 2009 estas se habían reducido a 1,8 millones (IC 95% 1,6-2,1) [1]. Este descenso en las muertes se explica por dos motivos; por un lado, por el aumento en el acceso a los tratamientos antirretrovirales, junto con las mejoras en la atención y en el cuidado de las personas que viven con VIH, conseguido especialmente en los países de renta media y baja. Por otro lado, también es resultado del descenso en la incidencia que se ha observado desde finales de los años noventa. Pero este descenso en la mortalidad asociada al SIDA en el mundo no es homogéneo porque existen importantes diferencias entre las distintas regiones. En América del Norte, Europa Occidental y Europa Central, el descenso en la mortalidad asociada al SIDA se empezó a notar inmediatamente tras la introducción de las terapias antirretrovirales en 1996, mientras que no se ha observado hasta 2005 en África Subsahariana y El Caribe. En Asia, en América Central y América del Sur las muertes están estabilizadas, aunque hay datos de descenso todavía, mientras que en Europa del Este el número de muertes sigue aumentando [16].

1.1.2. Epidemia VIH en países en vías de desarrollo y en África Subsahariana

África Subsahariana es la región del mundo más afectada por la epidemia del VIH. Aunque la tasa de nuevas infecciones ha disminuido, el número total de personas que vive con el VIH sigue aumentando en la zona y alcanzó en 2009 los 22,5 millones (IC 95% 20,9-24,2 millones), lo que supone el 68% de las infecciones en el mundo [7]. En la tabla 1 se resumen los datos de prevalencia e incidencia de VIH en los años 2001 y 2009.

		Número total de adultos infectados de VIH	Nuevas infecciones de VIH en el año	Número total de niños infectados de VIH	Muertes relacionadas con el SIDA
África Subsahariana	2009	22,5 millones de personas (20,9-24,2)	1,8 millones (1,6-2)	2,3 millones (1,4-3,1)	1,3 millones (1,1-1,5)
	2001	20,3 millones (18,9-21,7)	2,2 millones (1,9-2,4)	1,8 millones (1,1-2,5)	1,4 millones (1,2-1,6)

Tabla1. Estadísticas VIH-SIDA África Subsahariana 2001-2009.Fuente ONUSIDA 2009.

La mayoría de los países de África Subsahariana sufre epidemias generalizadas (tasas de infección > 1% en población general), pero la situación en la región no es homogénea, siendo la parte sur del continente la que está más castigada. El 34% de las personas que están infectadas por el VIH en el mundo residen en los diez países de esta región [2].

Sudáfrica es el país con la epidemia más importante del mundo, estimándose que 5.6 millones (5,4-5,8) de personas vivían con el VIH en 2009, mientras que Suazilandia es el país con la prevalencia más elevada en la población adulta, 25,9% (IC 95% 24,9-27%) [7].

Los efectos de las terapias antirretrovirales han sido especialmente evidentes en África Subsahariana. Se estima que en 2009 fallecieron 320 000 personas menos que en 2004 por causas relacionadas con el SIDA, lo que supone un descenso del 20%, atribuido este hecho fundamentalmente a la generalización del uso de antirretrovirales ocurrida durante esos años. Si bien solo el 2% de los adultos y niños que lo precisaban recibían tratamiento en 2002, a finales de 2009 este número había aumentado al 37% (41% en África del Este y 25% en África del Oeste y África Central).

Entre los problemas más importantes se encuentra el retraso del diagnóstico y el inicio del tratamiento ya que la mayoría de las personas empiezan los antirretrovirales en un estado avanzado de la enfermedad, lo que limita de forma significativa el impacto de los programas. La infraestructura, los medios técnicos y la ausencia de personal necesario dificultan una correcta evaluación y análisis de los datos generados. Afortunadamente el acceso al test del VIH es cada vez mayor, pero esto hace más difícil también el seguimiento de los cada vez más numerosos pacientes diagnosticados. Los programas tienen dificultades para evaluar si se accede al tratamiento en el momento adecuado y cuál es la salud de los pacientes incluidos.

La transmisión por relaciones heterosexuales continúa siendo el modo más frecuente de contagio en la región y la mayoría se infecta mientras tienen pareja estable. Se calcula que en zonas urbanas de Zambia el 60% de las personas que se infectan por relaciones heterosexuales adquieren el virus cuando están casadas [8]; en Suazilandia este porcentaje es el 50-60%, el 35%-62% en Lesoto y el 44%, en Kenia [9].

A medida que aumenta la epidemia en la población heterosexual, el número de parejas discordantes (un miembro de la pareja es VIH positivo y el otro VIH, negativo) también se incrementa [8]. En África del Este y África del Sur se estima que entre un 36% y un 85% de las parejas son serodiscordantes [10]. Una elevada transmisión heterosexual implica un elevado porcentaje de mujeres infectadas, lo que conlleva también un elevado riesgo de transmisión maternoinfantil del virus.

Cada vez existen más evidencias de que el pago por intercambios sexuales sin protección, el sexo entre hombres y el uso compartido de material de inyección contaminado son factores muy importantes en la epidemia de muchos países. Se piensa que estos tres modos de transmisión causan el 33% de las infecciones en Kenia [4] .

Aproximadamente el 32% de las infecciones en Ghana, el 14% en Kenia y el 10% en Uganda están relacionadas con el comercio sexual [1 9].

Es sabido que existe una alta prevalencia de VIH entre hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH). En Ciudad del Cabo (Sudáfrica) y en Mombasa (Kenia) más del 40% de los hombres adultos que mantienen relaciones sexuales con hombres son seropositivos. Estudios recientes llevados a cabo en Botsuana, Malaui y Namibia demuestran que el 34% de los hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres estaban casados con mujeres y el 54% reconocía haber mantenido relaciones sexuales con hombres y mujeres en los seis meses previos[11 12].

1.1.2.1 Cómo afecta la epidemia por VIH a las mujeres

Las mujeres continúan siendo especialmente vulnerables al VIH en África Subsahariana; aproximadamente el 76% de todas las mujeres y el 92% de las embarazadas VIH positivas en el mundo viven en esta región[7 13].

Más de la mitad de las personas que viven con el VIH en países del África Subsahariana son mujeres (en 2009 se estimaba que eran el 58% de las personas VIH positivas), especialmente adolescentes y jóvenes entre 15-24 años. En Sudáfrica la prevalencia del VIH entre mujeres de esta edad es aproximadamente del 21%, mientras que es el 7% entre varones de la misma edad. En Lesoto casi el 8% de las jóvenes entre 15-19 años tienen el VIH, frente al 3% de sus homólogos masculinos. Datos más recientes sugieren que trece mujeres se infectan de VIH en África Subsahariana por cada diez hombres que contraen el virus [2].

El impacto tan desproporcionado que la epidemia del VIH tiene en las mujeres se atribuye a diversas causas, incluyendo factores biológicos, culturales, sociales, económicos y estructurales. La combinación de estos factores en África Subsahariana ha causado un incremento muy importante de las tasas de infección en las mujeres en comparación con los hombres [14 13].

Las mujeres tienen más riesgo de adquirir el VIH por causas fisiológicas, ya que durante las relaciones sexuales la superficie mucosa expuesta a los patógenos y fluidos infectados es mayor y durante más tiempo. Las mujeres jóvenes tienen un

riesgo aún más elevado, la ectopia cervical fisiológica y la mayor incidencia de enfermedades de transmisión sexual en este grupo de edad aumentan todavía más el riesgo de contraer VIH. Además existen también factores hormonales [14]. La progesterona parece que juega un papel en la vulnerabilidad de las mujeres, aunque los estudios aportan datos contradictorios [15] [16]. Los niveles altos de estrógenos y progesterona, debido al embarazo o provenientes de fuentes exógenas, pueden causar cambios en la mucosa genital y cambios inmunológicos que favorecen la infección [17] .

Las mujeres son también más vulnerables debido a la estructura social de los países africanos. La sociedad es primordialmente patriarcal, las mujeres no pueden acceder a recursos económicos, no heredan las tierras y tienen más difícil la entrada en el mercado laboral, por lo que son dependientes económicamente de sus parejas o familias. La violencia de género contra las mujeres es frecuente, relativamente consentida desde el punto de vista legal y muy tolerada culturalmente [13]. Las mujeres son consideradas inferiores y sus deseos y necesidades no son tenidas en cuenta ni pueden tomar decisiones respecto a su salud sexual y reproductiva [18] [19]. Los hombres pueden tener múltiples parejas sexuales de forma simultánea mientras que se espera de las mujeres que sean monógamas, lo que contribuye a aumentar la epidemia de VIH y de otras ITS. En algunos países, como por ejemplo Malaui, Kenia, Zambia y Botsuana, se cree que las mujeres deben ser purificadas al morir sus maridos y la forma de hacerlo es que mantengan relaciones sexuales sin protección, ya que es el semen lo que se considera purificante. El varón con el que ha de mantener relaciones la viuda es elegido por figuras destacadas de la comunidad que, por supuesto, son siempre hombres. Estos rituales de limpieza mediante relaciones sexuales se usan en otros momentos, por ejemplo después de dar a luz, independientemente del estado civil de las mujeres, para limpiar y mejorar la salud del recién nacido [20] [14]. En África Subsahariana es frecuente que las adolescentes contraigan matrimonio con hombres de mayor edad, lo que les pone en riesgo de contraer la infección por la mayor vulnerabilidad física y, además, limita sus posibilidades formativas, lo que dificulta el acceso a información sobre prevención del VIH [21] .

En las dos últimas décadas en África Subsahariana, debido al menor desarrollo económico, se ha producido un deterioro de la educación y de los servicios sanitarios;

esto conlleva una pérdida de oportunidades de prevención del VIH que afecta especialmente a las mujeres. La pobreza está intrínsecamente relacionada con el VIH en las mujeres [19 22]

En África Subsahariana se ha relacionado una mayor desigualdad social con tasas más altas de prevalencia del VIH. Un nivel económico bajo en las mujeres se ha asociado con relaciones sexuales de riesgo, menor uso de preservativos y relaciones sexuales por dinero u otros beneficios [23 24 25 26].

1.1.2.2 Cómo afecta la epidemia a los niños

Gracias a los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH, el número de niños infectados por el VIH ha disminuido de forma significativa en los últimos años, pero en 2009 todavía 370 000 (IC 95% 230 000-510 000) niños contrajeron el VIH de sus madres. Aunque esto supone un descenso del 24% si se compara con los cinco años previos, es un número inaceptablemente elevado [1]. En los últimos años se ha reducido el número de muertes en niños menores de quince años, desde 320 000 (IC 95% 210 000-430 000) que se estima fallecieron por causas relacionada con el SIDA en 2004 a los 260 000 (IC 95% 150 000-360 000) que murieron en 2009, lo que supone un descenso del 19% [1].

El riesgo de que una mujer VIH positiva transmita la infección a su hijo es virtualmente cercano a cero en países de rentas altas donde las mujeres son sometidas a programas de cribado durante el embarazo y tienen acceso a los tratamientos antirretrovirales que precisen, a una cesárea electiva si se considera necesario y a una lactancia artificial en condiciones óptimas de seguridad [27 28].

El 90% de las nuevas infecciones suceden en África Subsahariana en donde el acceso al diagnóstico del VIH y a los tratamientos de prevención no llega a todas las embarazadas que lo necesitan. A pesar de que las nuevas infecciones en niños van disminuyendo, todavía existen muchas deficiencias en el acceso a tratamientos antirretrovirales para los que son VIH positivos. El diagnóstico de la infección en los niños conlleva más dificultades que en los adultos y son una minoría los que acceden al test en los primeros dos meses de vida tal como se recomienda. Esto se debe fundamentalmente a la complejidad técnica del test para detectar el ADN del virus,

que solo se realiza en laboratorios de referencia [29]. Además los resultados tardan en estar disponibles y las familias no siempre regresan a recogerlos. Sin saber si un niño es VIH positivo, no puede acceder a los tratamientos y sin tratamiento, la mitad de los niños nacidos con VIH morirá antes de cumplir los cinco años [30 31]. A finales de 2008 se estimaba que solo un 35% (IC 95% 29-44%) de los niños menores de quince años que lo necesitaban recibían tratamiento [32]. Los problemas son diversos, las clínicas muchas veces están lejos de su lugar de residencia y deben ser acompañados por sus padres o por familiares si se trata de huérfanos. Existe mucho miedo al estigma que implica que un hijo o un familiar reciba tratamiento para el VIH [31 33 29]. Los fármacos no son fáciles de administrar, no siempre hay formulaciones pediátricas y las píldoras y los jarabes no siempre tienen buen sabor. Además, es necesario enseñar y apoyar a los familiares para que sigan adecuadamente las pautas de tratamientos y esto requiere un esfuerzo importante por parte de los profesionales sanitarios. Algunos de los tratamientos necesitan cadena de frío, lo que puede ser un problema en muchas zonas, especialmente en las rurales, tanto para las familias como para las clínicas donde deben almacenarse. Los avances conseguidos en los fármacos para adultos no se han dado en las formulaciones pediátricas [34]. En los países de renta alta este mercado farmacéutico es prácticamente inexistente ya que las nuevas infecciones en niños se han eliminado casi totalmente. Las compañías farmacéuticas no tienen tanto interés en invertir en fármacos que solo se usarán en países de renta media y baja. Todos estos factores hacen que los niños VIH positivos tengan un acceso más difícil a los tratamientos que pueden salvarles la vida [32].

1.1.3. La epidemia de VIH en Kenia

Kenia está situada en África del Este. Tiene fronteras con Etiopía (norte), Somalia (noreste), Tanzania (sur), Uganda, el Lago Victoria (oeste) y Sudán (noroeste). Kenia está rodeada por el océano Índico en el este, donde se encuentra el gran puerto de Mombasa, lo que permite un intercambio comercial muy intenso con otros países africanos.

Kenia es una antigua colonia inglesa que no obtuvo su independencia hasta el 12 de diciembre de 1963 y un año después se convirtió en una república. Aunque ha tenido

desde entonces algún periodo donde se regía por sistema de partido único, desde 1991 tiene un sistema político multipartidista. Según la Constitución de 2010, Kenia es una república presidencialista. El Jefe del Estado se elige por sufragio universal directo para un mandato de cinco años renovable por otros cinco años. La Constitución de 2010 es uno de los textos más avanzados de África e introduce numerosas medidas para asegurar la representación de minorías y grupos poco representados, como mujeres, jóvenes o discapacitados.

Varios grupos étnicos se distribuyen a lo largo del país, de forma oficial se reconocen 42 siendo los más importantes *kikuyu, lúo, kalenjin, luhya, kamba, kisii, mijikenda, somali,* y *meru*. El inglés es el idioma oficial y el kiswahili es la lengua nacional, aunque existen múltiples lenguas en función de la etnia y la zona geográfica de residencia. La religión mayoritaria es el cristianismo (sobre todo anglicanos, metodistas, presbiterianos y un 25% de católicos), seguido de una importante minoría musulmana, especialmente en la costa y en el noreste. Además continúan vigentes y extendidas ciertas prácticas animistas africanas.

La población de Kenia era de 10.9 millones en 1969, y en 1999 se había casi triplicado hasta los 28.7 millones. Se estima que en 2012 aproximadamente 42,7 millones de personas habitaban el país, la mayoría de ellos (aproximadamente el 70%) residentes en zonas rurales. Kenia tiene una población muy joven, en la tabla 2 se resumen la distribución por edades en 2009.

Edad	Hombres	Mujeres
0-14 años (42,3%)	8300393	8181898
15-65 años (55,1%)	10784119	10702999
+ 65 años (2,6%)	470218	563145

Tabla 2. Distribución por edades de la población de Kenia en 2009.

En el índice de desarrollo humano (IDH) del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) ocupa la posición 147 sobre 187 países listados. El primer puesto lo ocupa Noruega, España está en el número 27 y el último país es Níger [35].

La economía es fundamentalmente agrícola (el sector agropecuario supone el 21% del PIB) y es un país exportador de café, té y flores [36]. El descubrimiento en marzo de 2012 de un yacimiento de petróleo en la región de Turkana, por parte de la empresa británica Tullow, podría cambiar el escenario de la economía de Kenia a medio plazo. [37]
El primer caso de SIDA se diagnosticó en Kenia en 1984 y desde entonces el VIH/SIDA ha tenido efectos devastadores en todos los sectores de la sociedad. En 1987 se creó el Programa Nacional de SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual (The National AIDS and STIs Control Programme (NASCOP)) con el objetivo de unificar y coordinar la lucha contra la epidemia del VIH/SIDA. En los años 90 el VIH se extendió rápidamente en Kenia, alcanzando una prevalencia de entre el 20 y el 30% en las mujeres embarazadas de algunas zonas [38]. En 1999 el Gobierno de Kenia declaró el VIH un desastre nacional que excedía su capacidad de respuesta.
La estimación de la prevalencia del VIH en Kenia, como en la mayoría de los países del África Subsahariana, se realiza mediante el método recomendado por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) e implementado en el llamado "Spectrum/EPP model". Se trata de un software de análisis que permite, mediante un modelo matemático estandarizado, sintetizar los datos que aportan los países [39] [40]. Los datos provienen fundamentalmente de los sistemas de vigilancia que miden en centros centinela la prevalencia del VIH en mujeres embarazadas (Sentinel Surveillance) y de estudios de prevalencia del VIH de base poblacional si están disponibles. Mediante este sistema de análisis, se pueden generar indicadores tales como el número de personas que viven con VIH/SIDA, el número de nuevas infecciones o el número de muertes relacionadas con el VIH desde el inicio de la epidemia en el país. Estas estimaciones anuales las publica de forma periódica ONUSIDA en su informe anual sobre el estado de la epidemia.
En los últimos años se han realizado en Kenia tres encuestas nacionales de base poblacional: el "Kenya Demographic and Health Survey 2003 (KDHS 2003)", el "Kenya Demographic and Health Survey 2008-09 (KDHS 2008-09), y el "Kenya Aids Indicator Survey 2007 (KAIS 2007)". Los dos KDHS son encuestas generales de salud en las que se incluye el test del VIH, aunque sus objetivos son mucho más amplios y contemplan más datos de salud además de estudiar la epidemia de VIH. En ambos, se

realizó el test usando papeles de filtro para recoger las muestras de sangre (dried blood spots (DBS)) y se testó a mujeres entre
15-49 años y a hombres entre 15-54 años. El KAIS fue diseñado para estudiar la epidemia del VIH y se tomaron muestras de sangre venosa o sangre capilar de hombres y mujeres entre
15-64 años. Los resultados de estos estudios poblacionales permiten entender mejor la epidemiología del VIH y proporcionan una mayor información sobre los comportamientos, las prácticas de riesgo y las características geográficas y demográficas de la epidemia en cada país. Los resultados sirven también para ajustar los datos obtenidos en los test realizados a las mujeres embarazadas en los centros centinela [41]. Sin embargo, estas encuestas poblacionales son más caras que los sistemas de vigilancia en centros centinela y se realizan cada cuatro o cinco años, por lo que no son útiles para detectar cambios en los periodos intermedios [42].
Se estima que en Kenia la prevalencia nacional del VIH ha descendido en adultos entre 15-49 años desde el 10%, al final de los años 90, hasta aproximadamente el 6% entre los años 2005 y 2008. En la tabla 3 se resumen la prevalencia del VIH según las encuestas poblacionales realizadas.

	2003 KDHS			**2007 KAIS**			**2008-09 KDHS**		
Edad	**Mujeres**	**Hombres**	**Ambos**	**Mujeres**	**Hombres**	**Ambos**	**Mujeres**	**Hombres**	**Ambos**
15-19	3.0	0.4	1.6	3.5	1.0	2.3	2.7	0.7	1.7
20-24	9.0	2.4	6.0	7.4	1.9	5.2	6.4	1.5	4.2
25-29	12.9	7.3	10.4	10.2	7.3	9.1	10.4	6.5	8.8
30-34	11.7	6.6	9.4	13.3	8.9	11.6	11.0	6.8	9.1
35-39	11.8	8.4	10.1	11.2	9.3	10.5	8.8	10.4	9.5
40-44	9.5	8.8	9.1	9.4	10.2	9.7	14.3	5.7	10.3
45-49	3.9	5.2	4.4	8.8	5.6	7.5	6.4	4.3	5.5
Total 15-49	8.7	4.6	6.7	8.8	5.5	7.4	8.0	4.3	6.3

Tabla 3: Prevalencia del VIH en Kenia por tramos de edad y sexo en las diferentes encuestas poblacionales

Los resultados del KDHS del años 2003, el primer estudio poblacional realizado, demostraron que los datos del sistema de vigilancia habían sobreestimado la prevalencia del VIH en adultos, fundamentalmente porque la prevalencia en hombres es sustancialmente menor que en mujeres [38]. Pero aunque este importante descenso puede explicarse parcialmente por cambios en las técnicas de estimación, existen evidencias de que la nación de Kenia ha hecho notables progresos en el control de la epidemia.

En el KDHS de 2003 se encontró que el 6,7% de los adultos entre 15 y 49 años estaba infectado con una mayor prevalencia en mujeres (8,7%) que en hombres (4,6%). En el KAIS de 2007 la prevalencia en adultos entre 15-49 años había ascendido al 7.4% mientras que los resultados del KDHS 2008-09 obtuvieron una prevalencia del 6,3% en ese rango de edad, manteniéndose las diferencias significativas entre mujeres (8%) y hombres (4,3%). Por otro lado en el año 2008 mediante el Spectrum model se había estimado la prevalencia en un 6,1% (IC95% 5,7-6,5%); todos estos datos confirmaban que la epidemia en Kenia se había estabilizado en esos años.

Pese al descenso progresivo observado en la prevalencia de infección por el VIH en los últimos años, el número total de personas que contraen la infección anualmente es muy alto. En el año 2008 se estimaron en 99 000 (IC 95% 88 000-110 000) las nuevas infecciones y en el 2009, en 110 000 (IC 95% 81 000-150 000). El número de personas que vivían con el VIH en Kenia en el 2009 ascendía a 1,5 millones (IC 95% 1,3-1,6). De estos, 180000 (IC 95% 98 000-260 000) eran niños entre 0 y 14 años y 760 000 (IC 95% 650 000-860 000) mujeres [21].

En todos los estudios y estimaciones realizadas en Kenia la prevalencia encontrada en mujeres es superior a la de los hombres siendo la ratio mujer/hombre aproximadamente 1,9, algo superior a la ratio encontrada en la mayor parte de los estudios poblacionales en África [43]. En la tabla 3 se puede ver que las mujeres entre 15 y 19 años tienen una prevalencia de hasta cuatro veces más que los varones de la misma edad. Las tasas entre mujeres y hombres empiezan a converger a medida que aumenta la edad y en algunos grupos concretos los hombres superan ligeramente a las mujeres.

Sin embargo, aunque en los últimos 15 años ha descendido la prevalencia del VIH en Kenia, se ha producido un aumento en la tasa de mortalidad en adultos y se ha reducido la esperanza de vida. Este aumento se asocia al SIDA, pero también al deterioro de los servicios de salud y al aumento de la pobreza. La esperanza de vida de los keniatas en el momento de nacer ha descendido desde los 62 años hasta los 57 en los últimos 25 años [44].

La epidemia del VIH en Kenia es una epidemia mixta y geográficamente heterogénea, con características de epidemia generalizada y características de epidemia concentrada en grupos específicos de alto riesgo (hombres que mantienen relaciones con hombres, prostitutas, prisioneros, adictos a drogas por vía parenteral, conductores de camiones y miembros de comunidades de pescadores) [9]

Según datos del KDHS 2008-09, en general, la prevalencia del VIH es ligeramente superior en zonas urbanas que en zonas rurales (7% versus 6%). En el caso de las mujeres esta relación se mantiene (10% en zonas urbanas y 7% en zonas rurales), pero en el caso de los hombre es a la inversa (5% en zonas rurales y 4% en zonas urbanas) [45]. Dado que la mayoría de la población reside en zonas rurales, se estima que el 70% de las personas infectadas viven en zonas no urbanas. La provincia de Nyanza es la que tiene una prevalencia más elevada, 14%, el doble que las dos provincias que le siguen (Nairobi y Provincia Oeste, ambas un 7%). El resto de las provincias tiene una prevalencia que oscila entre el 3% y el 5%, excepto Noreste donde es aproximadamente un 1%. Comparando los datos con el KDHS 2003, en la mayoría de las provincias la prevalencia ha descendido ligeramente, pero no es el caso de la provincia del Oeste donde se ha producido un incremento significativo, desde un 4.9% (5,8% en mujeres y 3,8% en hombres) a un 6,6% (9,2% en mujeres y 3,4% en hombres). Las diferencias de género se mantienen en todo el país; las mujeres siempre sufren tasas de infección más elevadas [45].

Existen diferencias muy importantes según la etnia; tanto en hombres como en mujeres la prevalencia más baja es en los somalíes (<1%), y la más elevada, en los lúos (23% en mujeres y 17% en hombres entre 15-49 años) y también los luhya (7%) que sufren prevalencias elevadas especialmente entre las mujeres (12%). Se piensa que estas

diferencias se deben a diversas causas. Por ejemplo, los somalíes son fundamentalmente musulmanes, lo que condiciona sus hábitos sexuales y, además, los varones están en su mayoría circuncidados. Entre los lúos y los luhya es habitual la poligamia y la herencia de esposas tras la muerte de familiares [46], lo que se ha identificado como un importante factor de transmisión del VIH. En cualquier caso, diferentes autores reconocen la dificultad de saber exactamente los motivos que condicionan unas diferencias tan importantes [42 47].

Según el informe "Kenya HIV Prevention Response and Modes of Transmission Analysis" (MOT 2009) [9], la transmisión heterosexual del VIH sigue siendo la forma más frecuente de contagio en todas la áreas de Kenia. Sin embargo, la transmisión heterosexual se da en diferentes tipos de encuentros sexuales: entre parejas casadas o parejas habituales; parejas múltiples y simultáneas (una misma persona mantiene una pareja habitual y además tiene relaciones esporádicas o tiene más de una pareja habitual de forma regular), entre parejas sexuales ocasionales y otros intercambios afectivos y comerciales [46 17 48]. De hecho, el riesgo de infección no se da solo en personas que mantienen encuentros sexuales ocasionales; el 44% de las nuevas infecciones suceden en personas con relaciones afectivas y sexuales estables [9] . Según el KAIS 2007, el 15,5% de los hombres y 1,5% de las mujeres que habían sido sexualmente activas en los doce meses previos reconocieron haber tenido varias parejas de forma simultánea. En dicha encuesta el 4,4% de las mujeres y el 3,1% los hombres, manifestaron haber recibido dinero o favores a cambio de relaciones sexuales y el 17,4% de los hombres admitió haber pagado o entregado regalos por ello [9].

	Mujeres		Hombres		Total	
Característica	Porcentaje VIH positivo	Número	Porcentaje VIH positivo	Número	Porcentaje VIH positivo	Número
Residencia						
Urbana	10,4	862	3,7	798	7,2	1.660
Rural	7,2	2779	4,5	2268	6,0	5047
Provincia						
Nairobi	10,8	287	3,4	297	7,0	584
Central	6,2	405	2,6	329	4,6	733
Costa	5,8	284	2,3	231	4,2	515
Este	3,8	610	3,0	502	3,5	1111
Nyanza	16,0	599	11,4	494	13,9	1092
Valle Rift	6,3	976	2,8	818	4,7	1794
Oeste	9,2	394	3,4	334	6,6	728
Noreste	0,9	86	0,9	63	0,9	149
Educación						
Sin estudios	5,8	319	5,4	98	5,7	417
Primaria incompleta	9,0	1069	3,3	849	6,5	1918
Primaria completa	8,9	1004	6,6	753	8	1756
Secundaria/Superior	6,9	1249	3,4	1366	5,1	2615
Empleo (12 meses previos)	4,4	1531	1,3	367	3,8	1898
Desempleo	10,6	2110	4,7	2699	7,3	4809
Empleo						
Etnia						
Embu	2,7	58	3,2	67	3	126
Kalenjin	2,1	520	1,4	409	1,8	292
Kamba	5,5	404	2,4	346	4,1	750
Kikuyu	5,9	702	1,7	545	4,1	1246
Kisii	5,1	250	4,3	221	4,7	471
Luhya	12	558	1,9	538	7,0	1096
Lúo	22,8	470	17,1	398	20,2	868
Masaai	8,2	29	7,8	33	7,9	62
Meru	5,3	185	5,4	154	5,3	339
Mijikenda/Swahili	3,5	189	2,7	127	3,2	316
Somali	0,8	101	0,8	69	0,8	171
Taita/Taveta	3,7	41	1,4	31	2,7	72
Otras	5	134	1,1	127	3,1	261
Religión						
Católica	8	845	3,8	805	5,9	1650
Protestantes	8,4	2442	4,3	1928	6,6	4370
Musulmanes	2,8	265	4,2	191	3,3	456
No religiosos	13,4	76	3	123	7	199
Población total						
15-49 años	8	3641	4,3	3066	6,3	6707
50-54 años	n.a	0	9,1	199	9,1	199
Hombres 15-54	n.a	0	4,6	3265	4,6	3265

Tabla 4: Características socioeconómicas de adultos VIH positivos entre 15-49 años. Kenia 2008-2009. KenianHealth and Demografic Survey 2008-2009

Los diferentes modos de transmisión varían geográficamente y reflejan la naturaleza diversa de la epidemia. Las prostitutas y los conductores de camiones se identificaron inicialmente como los grupos desde los que la epidemia se extendió a la población

general. Actualmente, al menos en algunas zonas, siguen siendo grupos de alto riesgo que continúan contribuyendo de forma significativa a la incidencia anual de la infección.

Se estima que un 6% de las parejas en Kenia son discordantes (un miembro de la pareja es VIH positivo pero probablemente lo desconoce), y en un 4% de las parejas ambos miembros son VIH positivo, por lo que, de media, casi el 10% de todas las parejas casadas o que cohabitan tiene al menos un miembro seropositivo [9] .

Según el Programa Nacional para el Control del Sida y las Infecciones de Transmisión sexual (NASCOP), el número de muertes atribuidas al SIDA alcanzó su pico en 2003, con 120000 y en 2009 se estimaron en 80000 (IC 95% 61000-99000). El descenso se considera directamente relacionado con el mayor acceso a los tratamientos antirretrovirales que se ha producido desde el año 2003.

Se calcula que la cobertura del tratamiento con antirretrovirales en adultos ha pasado del 52,5% en 2006 al 77,8% (80,2% de los varones y 76,1% de las mujeres) en 2009, lo que implica un total de 315 558 pacientes en tratamiento en ese año [44] [49]. De acuerdo con un informe de ONUSIDA, Kenia es uno de los pocos países de África donde los esfuerzos y la inversión en la lucha contra el VIH están empezando a mostrar sus frutos. Sin embargo, la incidencia en el país continúa siendo alta y la OMS concluye en un análisis de la situación que *Kenia hace frente a una epidemia del VIH grave y generalizada que continúa teniendo efectos devastadores en todos los sectores de la sociedad* [37].

En la figura 1 se desglosan los datos de cobertura de ARV en Kenya del año 2007 por provincias [46].

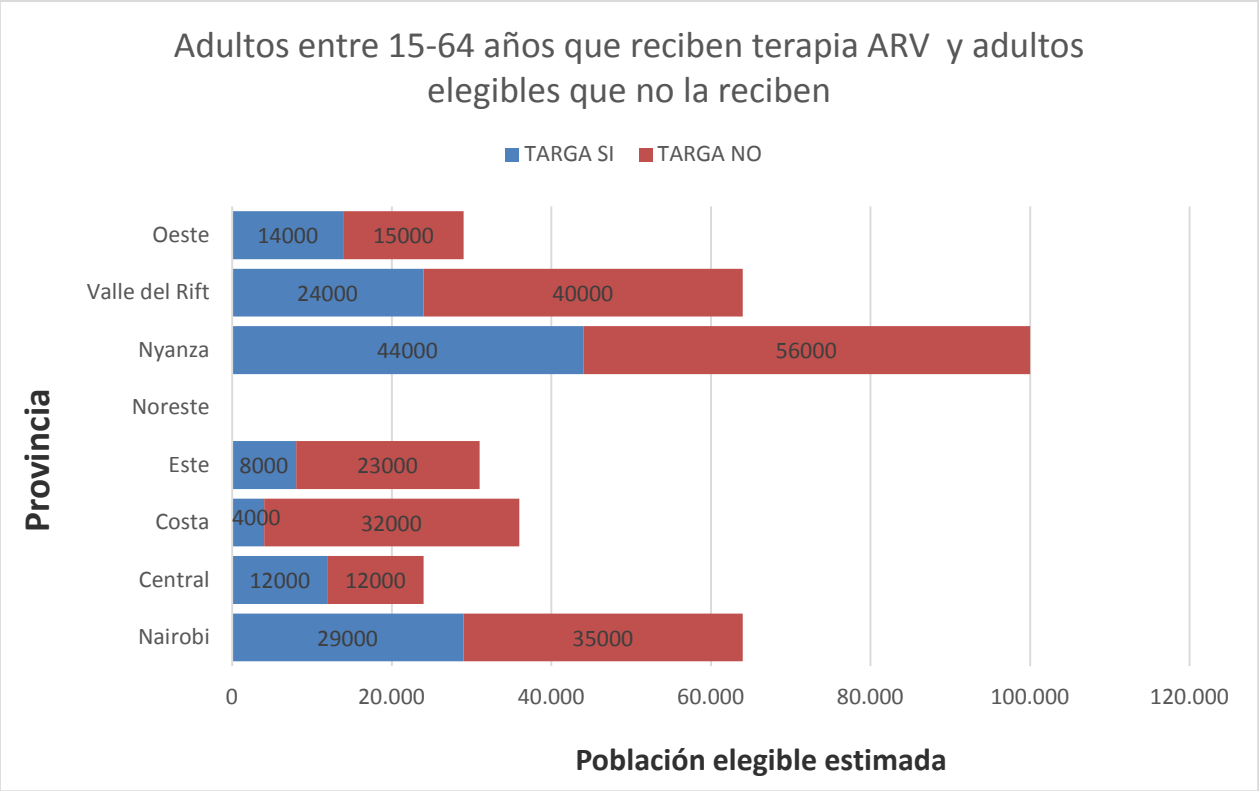

Figura 1. Adultos que recibe TARGA frente a población elegible. 2007

1.1.3.1. Epidemia de VIH en el distrito de Busía

El distrito de Busía está en la Provincia de Oeste, linda al oeste con la frontera de Uganda y por el sur, está rodeado por el Lago Victoria. Busía tenía en 2003 alrededor de 430000 habitantes y se estima que en 2009 eran alrededor de 500000. En los años noventa la prevalencia estimada del VIH en los centros centinela de control prenatal era de más del 20% mientras que en 2008 se situaba en el 7,4 %, cuando la media nacional en ese mismo año era un 6,3%. Es decir, la prevalencia de VIH en el distrito de Busía ha estado siempre ligeramente por encima de la media del país.

La agricultura, la pesca y el comercio a pequeña escala son las actividades económicas principales de la zona. La mayoría de los trabajadores pertenece al sector informal, carpinteros, albañiles, reparación de bicicletas y conductores de bicicletas-taxi (boda-boda). Este tipo de empleos conllevan una importante inestabilidad de los ingresos familiares y esto puede condicionar el acceso a los servicios sanitarios [37].

El matrimonio es un buen indicador para estimar la probabilidad de embarazo en las mujeres. En las poblaciones en las que las mujeres se casan muy jóvenes, estas tienen hijos en edades más tempranas y altas tasas globales de fecundidad (número de hijos que tendría una mujer que viviese hasta el final de su vida reproductiva de acuerdo con las tasas de fecundidad ajustadas por edad). En Kenia la media de edad de las mujeres que se casan por primera vez es de 20 años, mientras que en la provincia del Oeste es ligeramente inferior, 19,2 años. La tasa global de fecundidad es en el conjunto del país de 4,6 hijos/mujer; sin embargo, en la provincia de Busía asciende hasta 5,6 hijos/mujer. Por el contrario, preguntadas las mujeres sobre el número de hijos que desean tener, la media es de 3,9 en Busía y 3,8 en el total del país [45]. Esto es concordante con que solo un 40% de las mujeres que tienen pareja utilizan métodos anticonceptivos considerados eficaces. Es decir, las mujeres no usan suficientes métodos anticonceptivos, tienen más hijos de los que querrían y ambas situaciones contribuyen a aumentar el riesgo de contraer el VIH y de transmisión maternoinfantil del mismo [38].

La poligamia es común en África y tiene importantes implicaciones en la frecuencia de relaciones sexuales y en la fecundidad. En la provincia de Busía un 22,8% de las mujeres casadas declaró que sus maridos o parejas tenían otras mujeres de forma simultanea (17,9 una esposa más y un 4,9 dos o más) [45]. Además de la poligamia y relacionado con ella, entre determinadas etnias, especialmente los lúos y luhyas, es frecuente la herencia de esposas. Esto significa que, cuando un hombre fallece, alguno de sus hermanos o parientes cercanos "heredan" a su esposa, incrementando así la transmisión del VIH si el fallecimiento se debía a la infección [20 50 47 51].

El Lago Victoria es un importante activo económico en la provincia y a su alrededor se asienta fundamentalmente la etnia de los lúos, que son pescadores y tradicionalmente no están circuncidados. En estas zonas, alrededor del lago, la actividad económica fundamental es la pesca y la industria que se ha creado en torno a esta; la construcción y reparación de botes y redes, comerciantes que compran y posteriormente venden el pescado y conductores de camiones que lo transportan. Los dueños de los botes tienen ingresos relativamente altos de forma

regular y muchos momentos libres entre unas y otras salidas a pescar. La presencia de prostitutas es frecuente, atraídas por los altos ingresos que tienen estos hombres que, además, en muchas ocasiones están lejos de sus casas y de su familia. Existen, por otro lado, grupos de mujeres que compran el pescado para venderlo posteriormente en los mercados y dependen de que los dueños de los botes se lo quieran vender y de que los transportistas las quieran llevar a los mercados. Así que, frecuentemente, el sexo se usa como moneda de cambio en estas relaciones, es el llamado "sex-for-fish" [37 52 9].

La ciudad de Busía, situada justo en la frontera con Uganda, es lugar de parada habitual de los camiones que circulan por la Autopista Transafricana que une Mombasa con Kampala. Esto conlleva que haya muchas personas en tránsito, especialmente varones con capacidad económica, lo que atrae, al igual que en el entorno del Lago Victoria, a prostitutas y trabajadores informales.

En el distrito de Busía, por lo tanto, se conjugan varios factores que desempeñan un importante papel en la epidemia del VIH:

- Elevada población itinerante y parada habitual de los camiones que circulan por la Autopista Transafricana con prostitución asociada.
- Comunidades de pescadores, también en ocasiones itinerantes, donde el comercio del pescado está asociado a intercambios sexuales ("sex for fish").
- Poligamia y herencia de esposas
- Tasas de circuncisión relativamente bajas

El distrito tiene 227 escuelas de Educación Primaria y 27 de Educación Secundaria; sin embargo, la mayoría de ellas están infrautilizadas por el bajo nivel de escolarización y el alto porcentaje de abandonos. El 60% de los niños y casi el 70% de las niñas que empiezan la escuela abandonan antes de finalizar el octavo curso. La necesidad de trabajar para ayudar en el sustento familiar, los embarazos y los matrimonios en adolescentes, el fallecimiento de uno o los dos progenitores y la falta de apoyo familiar son causa de esta alta tasa de abandonos. Según una encuesta realizada en una escuela de primaria de Busía, el 20% de los niños había perdido a uno o a los dos progenitores, y además hay que considerar que este

número puede ser incluso mayor entre niños que no acuden a la escuela [38]. Se estimaba que en 2010 uno de cada tres niños serían huérfanos [6].

1.1.3.2. Cómo afecta la epidemia a las mujeres, a las embarazadas y a los niños

En África, como se ha mencionado previamente, existe una "feminización" de la epidemia y Kenia no es una excepción. En todos los grupos de edad, excepto en los mayores de 60 años, la prevalencia es mayor en las mujeres.

La mayor vulnerabilidad del sexo femenino obedece, como en otros países africanos tal y como hemos descrito antes, a la posición jerárquicamente inferior de las mujeres en las sociedades tradicionales. La mayoría de ellas tienen poco o ningún control sobre su sexualidad y, desde luego, no tienen ningún control sobre el comportamiento sexual de sus maridos [13] [43]. En general, el nivel de formación es menor que el de los varones y no disponen de una adecuada información sobre la enfermedad. En el KAIS de 2007 se mostraba que la prevalencia del VIH estaba relacionada con el nivel educativo; mujeres con solo educación primaria tenían una prevalencia del 10% comparado con el 7% en aquellas que habían finalizado la secundaria o el 4% en las que tenían estudios superiores.

La prevalencia estimada de infección por VIH en mujeres embarazadas ha variado en las diferentes encuestas poblacionales de forma significativa. En el KDHS del 2003 se estimó en un 7,3 % y ascendía hasta el 9,6% en el KAIS del 2007. Sin embargo, posteriormente en el KDHS 2008-2009 la prevalencia del VIH encontrada fue menor, alrededor del 8%, prácticamente igual que en mujeres no embarazadas [45].

Según los resultados del KAIS 2007, en ese año había aproximadamente 58000 mujeres embarazadas VIH positivas, de las cuales el 32,1% tenían niveles de CD4 por debajo de 350 cel/µl y eran, por lo tanto, potenciales candidatas a recibir triple terapia antirretroviral, mientras que el 61% se estimaba tenía niveles de CD4 por encima de 500 cel/µl [53]. Según el KDHS 2008-09, el 92% de las mujeres en Kenia son atendidas durante la gestación por un profesional sanitario, lo que supone un aumento respecto a los datos de 2003 (88%). El 29% de las mujeres son atendidas por un médico; 63% por enfermeras o matronas; un pequeño porcentaje (<1%)

acude a "parteras" y un 7% no recibe ningún tipo de atención. En la Provincia Oeste los datos son similares, el 91,5% recibe atención por profesionales, pero solo un 15,6% es atendida por un médico; el 75,9% acude a una enfermera o matrona; el 5,6% no recibe ninguna atención y aumentan aquellas que van a parteras hasta un 2,8%. Es importante destacar que mujeres con mayor formación acceden a una atención profesional más cualificada en el periodo prenatal. Respecto al número de visitas que realizan las mujeres, la tabla siguiente resume los datos, confirmándose las diferencias entre residentes en zonas urbanas y rurales [45].

Número de visitas prenatales y edad gestacional en la primera visita. Mujeres entre 15-49 años que han dado a luz en los 5 años previos a la encuesta. Datos relativos a su embarazo más reciente. Kenia 2008-2009.			
	Residencia		Total
	Urbana (%)	Rural (%)	
Número total de mujeres	823	3150	3973
Número de visitas prenatales			
Ninguna	3	8,4	7,3
Una	3,6	4,5	4,3
Dos-tres	29,8	41,7	39,2
Más de cuatro	59,9	43,8	47,1
NS/NC	3,7	1,6	2,0
Total	100	100	100
Edad gestacional (meses) en la primera visita			
Sin control prenatal	3,0	8,4	7,3
Menos de cuatro	21,1	12,9	14,6
Cuatro-cinco	37,1	37,8	37,7
Seis-siete	34,6	37,3	36,8
Más de ocho	3,8	3,2	3,3
NS/NC	0,3	0,3	0,3
Total	100	100	100
Número de mujeres con control prenatal	798	2882	3680

Tabla 5. Número de visitas prenatales y edad gestacional en la primera visita.

El 43% de los partos en Kenia tienen lugar en un centro sanitario, mientras que el 56% se producen en casa. En la Provincia Oeste la proporción de partos en casa aumenta considerablemente (73,3%), lo que es esperable por ser una provincia fundamentalmente rural y con muchas zonas de difícil acceso. Los motivos más frecuentemente esgrimidos por las mujeres en esta provincia para no haber acudido a un centro sanitario a dar a luz fueron en un 42,7% que el centro estaba muy alejado o la ausencia de transporte, y en un 22,2% causas económicas. En el momento del parto las mujeres son atendidas en un 44% de los casos por personal cualificado (28% enfermeras y matronas). Las parteras tradicionales continúan jugando un papel fundamental, atendiendo también un 28% de los partos; el 21%

recibe asistencia de familiares y un 7% no recibe ninguna atención. De nuevo los datos de la Provincia Oeste son llamativos, solo un 25,8% recibe atención por personal cualificad, el 45% acude a una partera, el 14,2% recibe ayuda de familiares y el 14,6% no es atendida en absoluto. Es también muy significativo que el porcentaje de nacimientos por cesárea en la provincia sea sólo de un 3,5%, únicamente por encima de la Provincia Noroeste, que tiene los peores datos de salud materna y reproductiva del país. La media nacional de nacimientos por cesárea es 6,2%, siendo la más alta en la Provincia Central (14,5%) seguida de Nairobi Provincia (11,5%) [45] .

Según el informe "*Kenya National HIV and AIDS Estimates (2010)*" en 2009 había 184 052 niños infectados por el VIH y el número de nuevas infecciones en ese año se estimó en 22259 [37]**.** Sabemos por el KDHS 2008-2009 que uno de cada diecinueve niños nacidos en Kenia muere antes de cumplir un año y que uno de cada catorce muere antes de los cinco años. Sin embargo, no sabemos qué porcentaje es atribuible al VIH-SIDA. En ninguno de los *Kenyan Demographic and Health Surveys* se aportan datos sobre prevalencia del VIH en niños ni tampoco sobre la mortalidad infantil asociada al SIDA. Lo mismo sucede con el KAIS del 2007, donde solo se estima la prevalencia del VIH en mayores de 15 años y se contempla como una limitación de esta encuesta el no haber recogido información sobre niños [53].

Aunque el número de niños en tratamiento con antirretrovirales ha aumentado de manera importante en los últimos años, desde los 20 517 niños que recibían tratamiento en 2008 a los 29 819 en 2009, la expansión en el acceso a los tratamientos va mucho más despacio que en los adultos. Además, los datos respecto al VIH en niños son escasos y de peor calidad que en los adultos, con contradicciones importantes entre los informes de diferentes organismos. Según el "*UNGASS Country Report 2010*" solo un 24,2% de los niños con enfermedad avanzada recibía tratamiento con triple terapia antirretroviral (28 370/11 7000)**.**

1.2 Prevención y diagnóstico de la infección por VIH

1.2.1 Diagnóstico de la infección por VIH en mujeres embarazadas

1.2.1.1 Diagnóstico preconcepcional y plan de gestación

Las dos primeras de las cuatro estrategias de la OMS para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH son la prevención primaria del VIH en mujeres en edad fértil y la prevención de gestaciones no deseadas en mujeres VIH positivas. Sin embargo, las mujeres en general en África Subsahariana, especialmente las más jóvenes y aquellas que viven en zonas rurales, tienen un acceso limitado a la información sobre métodos anticonceptivos eficaces para evitar las gestaciones no deseadas [54] [55]. La realidad demuestra que es muy excepcional la existencia de un plan de gestación previo, ya que los embarazos no suelen ser planificados. Además muchas de ellas se enteran de que son VIH positivas en las consultas de control prenatal [56] [54].

La experiencia de los clínicos que atienden a mujeres seropositivas es que, en general, existe poca planificación de las gestaciones y que las mujeres no tienen realmente capacidad de decisión al respecto, siendo más bien sus parejas masculinas las que pueden decidir. Es relativamente frecuente que las pacientes VIH positivas, tanto si reciben tratamiento con antirretrovirales como si no, oculten al personal sanitario su embarazo por temor a los reproches. Además, existen estudios que demuestran que el deseo gestacional no varía significativamente por el hecho de que la mujer tenga VIH [57] [58] [59] [60] y que es preciso una mayor empatía por parte de los sanitarios ante las preferencias de cada mujer [61].

1.2.1.2 Diagnóstico durante el embarazo

La realización del test del VIH como parte del control prenatal se recomienda de forma generalizada, tanto en países de renta alta como en países de recursos limitados [62] [63] [64]. En los últimos años se ha cambiado la estrategia pasando de ofrecer de forma concreta el test del VIH ("opt in") a la estrategia en la cual la mujer debe específicamente rechazar su realización para que no se haga ("opt out). De esta manera se ha conseguido aumentar el número de mujeres testadas y por lo tanto el número de mujeres que conocen que son VIH positivas, lo que potencialmente aumentará el impacto de los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil (PTMI)[65] [66]

[67] [68]. Aunque la cobertura de los servicios de consejo y test del VIH ("Voluntary counselling and testing" VCT) está aumentando, continúan siendo insuficientes y se estima que en países de renta baja y media, aproximadamente solo el 10.9% de las mujeres y el 10.3% de los hombres se han hecho alguna vez un test del VIH[69]. La realización del test del VIH de forma rutinaria a todas las mujeres embarazadas ha demostrado ser una estrategia eficaz para aumentar el número de personas que se realizan dicha prueba. En estos países la expansión de los programas de PTMI ha conseguido aumentar el número de mujeres que son testadas durante el embarazo, desde un escaso 13% en 2004 hasta un 21% en 2007[69] [70]. Entre las medidas que han demostrado ser eficaces para aumentar tanto el número de mujeres testadas durante el embarazo como la permanencia en programas de prevención de las que resultan ser VIH positivas está la implicación de los maridos y parejas en el embarazo y el parto. De forma tradicional en África la visita a las consultas prenatales ha sido una responsabilidad exclusiva de la mujer. Sin embargo, cada vez está más demostrado que el consejo orientado a las parejas para la realización del test del VIH mejora la adherencia a los programas de PTMI [71] [72] [73].

1.2.1.3 Diagnóstico durante el parto

Aunque el número de mujeres que son testadas durante el control prenatal ha aumentado en los últimos años en África, todavía un número significativo de ellas llega al momento del parto sin saber si son seropositivas o no lo son. De hecho, el miedo al estigma que existe asociado al VIH parece ser un factor que modifica el uso de los servicios sanitarios durante el embarazo y el parto [74] [68]. También se recomienda ofrecer de forma rutinaria el test del VIH durante el parto a aquellas mujeres que no han sido testadas durante el embarazo, pero su realización está mucho menos extendida y los datos al respecto son más escasos [63] [30]. Los profesionales sanitarios se sienten incómodos preguntando a las mujeres en el momento del parto sobre el VIH y con frecuencia lo evitan. Sin embargo, los estudios realizados sugieren que la aceptabilidad de la prueba por parte de las mujeres es también elevada cuando se ofrece [75] [76] [77] . Hay que tener en cuenta que aun en el momento del parto todavía son posibles intervenciones farmacológicas para intentar prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH [76] [78] [79].

1.2.2 Prevención primaria

1.2.2.1 Medidas de prevención en población general

Los nuevos avances en prevención del VIH, como la circuncisión de los varones, la profilaxis preexposición, los microbicidas y las vacunas, representan un inmenso potencial para disminuir la expansión de la epidemia. Pero, por el momento, estas tecnologías están en proceso de evaluación, no hay datos concluyentes sobre su efectividad y, además, no siempre están disponibles para la gran mayoría de la población en el terreno [80 81 82].

La realización del test del VIH se sigue reconociendo como una parte crucial de todos los programas de prevención y no solo durante el embarazo. El test permite, por un lado, identificar a personas que son seropositivas para ofrecerles tratamiento y, por otro lado, identificar a aquellos VIH negativos para ayudarles a mantener su estatus. De esta manera, se pueden poner en práctica medidas de prevención específicas en función del seroestatus del individuo y sus necesidades concretas más allá de los mensajes generales de reducción de riesgo (uso de preservativo, tratamiento de ETS…)[83]

En los últimos años, similar a la estrategia de *"opt out"* que se recomienda en las embarazadas, se han revisado las recomendaciones sobre el test del VIH en población general. Se recomienda actualmente que, en contextos de alta prevalencia, se realice la prueba de forma rutinaria cuando se acude a un centro sanitario por cualquier motivo de salud y no solo por iniciativa del usuario [69 84]. Por un lado, esta estrategia puede ayudar a disminuir el estigma asociado a la realización del test y a normalizar su uso en población general y sana, aunque hay datos que sugieren que, en determinados contextos, algunas personas puedan evitar acudir al centro sanitario para no ser testadas [85]. Estas estrategias han demostrado ser coste efectivas [86], tienen beneficios desde el punto de vista individual por la detección precoz de la enfermedad [87] y, siempre que exista acceso a tratamiento con ARV, podría disminuir el número de nuevas infecciones [88]. Sin embargo, en contextos como el de África Subsahariana, con una elevada prevalencia y recursos limitados, las estrategias llamadas "test and treat" presentan importantes limitaciones prácticas [89 90]. Por otro lado, el bajo porcentaje de personas que alguna vez se han hecho el test limita la efectividad de estas medidas. La

demanda del test atiende a causas complejas, dependiendo del acceso que exista a los tratamientos, según la percepción del riesgo, el miedo, el estigma asociado a un resultado positivo y, en el caso de las mujeres, el posible rechazo de su entorno si son VIH positivas [91] [92].

Los tratamientos con antirretrovirales disminuyen la transmisión del VIH, por lo que, desde el punto de vista de la salud pública, son considerados actualmente un método más de prevención. La explicación biológica se basa en que el tratamiento con antirretrovirales disminuye la carga viral y por lo tanto, la infectividad de los pacientes. Existen diferentes estudios observacionales que avalan esta hipótesis [93] y las guías clínicas aconsejan adelantar el inicio del tratamiento con antirretrovirales teniendo en cuenta este beneficio para la salud pública [94] [63] [95].

Sobre la circuncisión en varones una revisión Cochrane de 2009 concluye que existen bastantes evidencias científicas de que la circuncisión reduce el riesgo de contraer VIH en varones heterosexuales entre un 38% y un 66% durante un periodo de 24 meses [82]. Los resultados no son concluyentes en varones homosexuales [96]. El procedimiento se considera en general seguro y con efectos adversos limitados, y la OMS considera también que la circuncisión en varones debe ser promovida como una estrategia de prevención adicional junto con un correcto y consistente uso de preservativos en áreas de epidemia generalizada. Para las mujeres, por supuesto, los beneficios derivan de que sus parejas no se infecten, pero cuando el varón es ya VIH positivo, no está claro que la circuncisión disminuya el riesgo de contraer la infección en la mujer [97] [83]. En Kenia los resultados del KDHS de 2008 mostraron una clara relación entre la prevalencia del VIH y la circuncisión, siendo la prevalencia más de cuatro veces superior entre los varones no circuncidados (13%) a los que sí lo están (3%). También se observa que, aunque la prevalencia tiende a aumentar con la edad, el incremento es mucho menor entre los circuncidados. De acuerdo con estos datos, la circuncisión masculina parecería tener una clara relación con el VIH en Kenia. Sin embargo, esta práctica está relacionada estrechamente con la etnia, el lugar de residencia y con otros factores asimismo indirectamente relacionados con la prevalencia del VIH. Por ejemplo, la circuncisión es poco frecuente entre la etnia de los lúos quienes tienen altos porcentajes de infección (17% de los varones lúo son VIH positivo comparado con 4%

de los varones en general en Kenia). Aunque pareciera que las bajas tasas de circuncisión podrían explicar estas diferencias, sorprendentemente los varones lúo circuncidados presentan una prevalencia similar a los no circuncidados de su misma etnia (16% y 17% respectivamente). Estos hallazgos confirman que son necesarios más análisis que tengan en cuenta otros factores para entender mejor la relación de la circuncisión y el contagio del VIH en Kenia [45].

1.2.2.2 Medidas de prevención en mujeres embarazadas y programa de prevención maternoinfantil del VIH en Kenia

La cobertura de los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil (PTMI) del VIH en los países de renta media y baja ha aumentado progresivamente en los últimos años. Se estima que en 2008 aproximadamente el 45% (IC95% 37%–57%) de las mujeres embarazadas residentes en estos países recibieron tratamiento con antirretrovirales (ARV) para prevenir la transmisión del virus a sus hijos, mientras que en 2005 solo un 15 % de las mujeres embarazadas habían recibido dicho tratamiento. Respecto a los recién nacidos, un 32% recibió tratamiento con ARV en 2008 en tanto que en 2007 había sido solamente un 20%. Aunque la tendencia es ascendente, hay que tener en cuenta que la mayoría de mujeres y niños en países en vías de desarrollo todavía no tienen acceso a programas adecuados de PTMI [2 29 32]. Además, no todos los países aportan datos detallando qué tipo de tratamiento reciben las mujeres, si son pautas de antirretrovirales combinados durante el embarazo o dosis única de nevirapina en el momento del parto. En los 59 países de renta media y baja que sí aportan información al respecto, aproximadamente un 30% de las embarazadas recibieron tratamiento con monodosis de nevirapina mientras que el 54% recibieron pautas combinadas y un 15% estaba en tratamiento por su propia salud [2].

Los servicios de atención prenatal y de PTMI del VIH tradicionalmente se han focalizado en la atención a las mujeres embarazadas diagnosticadas de VIH, pero son también una oportunidad para realizar medidas de prevención primaria en aquellas que tienen un resultado del test negativo. Estas mujeres deberían recibir consejos tras la realización del test encaminados a que se mantengan VIH negativas y para esto, tal y como se ha comentado, es fundamental el papel de los maridos y parejas sexuales. Se sabe que el embarazo es un momento de riesgo para adquirir la infección del VIH,

puesto que no existe necesidad de contracepción y las mujeres suelen estar en relaciones estables [98] [99].

Los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil (PTMI) del VIH fueron introducidos en Kenia de forma piloto en el año 2000 y teóricamente a finales de 2006 el 64% de los centros sanitarios ofrecían estos servicios. A ellos accedían aproximadamente el 60-70% de las mujeres embarazadas. Según el "Kenyan National HIV/AIDS Strategic Plan" (KNASP), en 2007 el 80% de los centros sanitarios que ofrecían atención prenatal tenían también servicios de PTMI [37]

Se calcula que en Kenia cada año casi 15 millones de mujeres están embarazadas. Los servicios de atención prenatal denominados "Maternal and Child Health services (MCH)" y los servicios de PTMI del VIH deberían estar integrados, puesto que se sabe que mejora la adherencia de las mujeres y los resultados [100] [101] . Pero, pese a esta supuesta integración de los servicios de PTMI, en el KDHS 2008-2009 los datos sobre la realización del test del VIH en las consultas prenatales no se ofrecen junto al resto de la información sobre salud materna, sino exclusivamente en el capítulo dedicado al VIH. En dicho informe, las intervenciones para la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH no se consideran componentes de los cuidados prenatales y no se ofrecen datos al respecto, ni en la parte de salud materna ni en la parte de salud infantil.

El programa de PTMI del VIH comienza por el test que, en general, está disponible en todas las consultas de atención prenatal del país. Estas consultas son una buena oportunidad para ofrecer y realizar el test del VIH como demuestra que el 63,8% de las mujeres que alguna vez en su vida habían sido testadas refirieron haberse realizado la prueba durante su embarazo. Según el KDHS 2008-09 en Kenia el 72,7% de las mujeres embarazadas aceptaron ser testadas y recibieron los resultados en estas consultas mientras que según ONUSIDA en esos años la cobertura del test en embarazadas se estimaba en un 63%[102]. En la Provincia Oeste el porcentaje de mujeres que aceptaron y recibieron los resultados del test fue del 68,8% [45].

En las consultas de atención prenatal también se deberían ofrecer los tratamientos farmacológicos a la madre y al bebé para la prevención de la transmisión del VIH. Aunque el número de centros sanitarios que ofrecen servicios de PTMI en Kenia ha

ido aumentando progresivamente en los últimos años, la disponibilidad real de los fármacos es muy variable [44] [102]. Existen además discrepancias significativas entre las diferentes fuentes sobre la cobertura del programa de PTMI en el país y acerca del número de mujeres que recibieron tratamiento y también acerca del tratamiento que reciben. Según el informe sobre Kenia de la Asamblea General de las Naciones Unidas del año 2010 (UNGASS 2010), en 2008 la cobertura calculada del programa de PTMI había sido de un 73,6% lo que significaba una mejora respecto a los años previos, ya que en 2007 se había estimado en un 52% y en 2006, en un 21,5 % [44]. Según estos informes las mujeres dentro del programa de PTMI solo recibían una dosis única de nevirapina, que era el estándar mínimo en ese momento. No se aportan datos de otros regímenes terapéuticos. Sin duda, la dificultad de recoger datos fiables en el terreno y la falta de consenso en la definición de lo que se considera cobertura del programa ocasionan variaciones en las cifras ofrecidas por las diferentes fuentes.

Desde el punto de vista práctico, la implementación del programa de PTMI del VIH en el país era muy dependiente del apoyo de diferentes organizaciones y, en general, se adoptaban las recomendaciones de la OMS. Sin embargo, el gobierno de Kenia y la Agencia de Control del Sida eran muy tolerantes con las actividades de las organizaciones de ayuda internacional. Esto causaba que en ocasiones en una misma región los servicios y protocolos ofrecidos fuesen diferentes según el proveedor.

1.2.3 Prevención de la infección en niños nacidos de madres VIH positivas

Se estima que en 2008 se produjeron 430000 nuevas infecciones de VIH en niños por debajo de quince años y la mayoría de ellas se atribuyen a la transmisión maternoinfantil durante el embarazo, el parto o la lactancia [7]. Si no se realiza ninguna intervención, y en ausencia de lactancia materna, el riesgo de transmisión de la madre al hijo es aproximadamente del 30%; en caso de que exista amamantamiento el riesgo aumenta un 5-20% más, pudiendo llegar hasta aproximadamente un 45-50 % de transmisión del VIH [103] [104] [95] [78].

En los países de renta alta el acceso a la triple terapia con antirretrovirales para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH es prácticamente universal. Se

recomienda evitar la lactancia materna [95] y, en caso de ser necesario porque no se controle la carga viral, se puede realizar una cesárea electiva en condiciones seguras para la madre y el bebé [64] [105] [106]. Estas medidas han permitido disminuir el riesgo de transmisión maternoinfantil por debajo del 2% en estos países [95] [107] donde el nacimiento de un bebé con VIH se ha convertido en un caso prácticamente aislado. Según el CDC, en EEUU nacen aproximadamente entre 100 y 200 niños anualmente con VIH y los números continúan disminuyendo [27]. Sin embargo, estas intervenciones no están accesibles para una gran parte de la población en países de renta media y baja. [63]

1.2.3.1 Cesárea electiva

La cesárea electiva, antes de la ruptura de membranas, es considerada una buena intervención en mujeres en las que, pese a recibir antirretrovirales, la carga viral se mantenga elevada, ya que ha demostrado disminuir la transmisión maternoinfantil del VIH hasta en un 50%[105,106,108–113]. El riesgo de transmisión maternoinfantil en función del modo de nacimiento en mujeres con carga viral baja (tanto porque tomen antirretrovirales o porque la enfermedad materna no esté avanzada) no está tan claro [104] ; existen datos contradictorios que no permiten hacer una recomendación fuerte al respecto [27]. En cualquier caso, no es una opción factible por la morbilidad asociada en gran parte del mundo donde además la prevalencia del VIH es más alta. El uso de antisépticos para limpiar el canal del parto ha dado también resultados contradictorios, por lo que se necesitan más estudios antes de poder hacer una recomendación clara[105] [107]. La OMS no recomienda la cesárea electiva a menos que pueda garantizarse que se realiza en condiciones óptimas y en cualquier caso las mujeres deben ser informadas de los posibles riesgos a la vez que de los potenciales beneficios.

1.2.3.2 Tratamientos farmacológicos

La OMS publicó en el año 2000 las primeras recomendaciones sobre el uso de antirretrovirales para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH [114] [115]. Posteriormente, en 2004 se actualizaron dichas recomendaciones [116] con la simplificación y la estandarización de los regímenes farmacológicos usados. En 2006 se publicaron nuevos protocolos que recogían las evidencias respecto a seguridad y efectividad en mujeres embarazadas de los fármacos que habían surgido en ese tiempo.

Las recomendaciones están hechas desde el punto de vista de la salud pública y con el objetivo de incrementar el acceso a los programas de PTMI del VIH en contextos de recursos humanos y económicos limitados [63].

1.2.1.1.1 Protocolo de tratamiento con antirretrovirales para la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH

En febrero de 1994 los resultados del "Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) Protocol 076" demostraron que la profilaxis con zidovudina (ZDV) durante el embarazo, el parto y las primeras semanas del vida del recién nacido podía reducir la transmisión perinatal del VIH cerca de un 70% en mujeres que no precisaran antirretrovirales por su propia salud[117].Datos epidemiológicos desde entonces han confirmado la efectividad de la zidovudina para reducir la transmisión perinatal del VIH incluso en caso de mujeres con enfermedad avanzada y CD4 bajos. A finales de los años noventa un estudio en mujeres no lactantes en Thailandia [118] y dos estudios en África del Oeste en mujeres lactantes [119] [120] demostraron que la zidovudina durante el embarazo y el parto, incluso sin profilaxis a los neonatos, era eficaz para reducir la transmisión maternoinfantil.

En la guía de la OMS de 2006 (vigente durante el desarrollo del trabajo de esta tesis doctoral) sobre tratamiento a las embarazadas para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH, se recomendaba iniciar profilaxis con zidovudina desde la semana 28 de gestación en aquellas mujeres que no precisaran tratamiento con triple terapia de antirretrovirales por su propia salud. Durante el parto deben recibir una dosis única de nevirapina y otra de zidovudina y lamivudina y continuar con lamivudina y zidovudina durante siete días tras el parto, para intentar prevenir las resistencias a nevirapina que se asocian con la dosis única[63] [121] [122].

Tras el parto, los bebés nacidos de madres en tratamiento con triple terapia deben recibir tratamiento profiláctico con zidovudina durante siete días o durante veintiocho días en caso de que la madre hubiera recibido tratamiento durante menos de cuatro semanas. En la tabla 6 resumimos estas recomendaciones de 2006.

		Postparto	
Embarazo	**Parto**	**Madre**	**Recién nacido**
ZVD 300mg/ 12 horas desde la semana 28 de gestación	ZVD/3TC, 600+300mg+ NVP, 200mg al comienzo del parto	ZVD/3TC, 600+300mg/ 12 horas durante 7 días	Dosis única de NVP (2mg/kg) + ZDV (4mg/kg)/12 horas/7 días El recién nacido recibirá ZDV 4 semanas en vez de 7 días si la madre no ha recibido ZDV durante al menos 4 semanas.

Tabla 6: Recomendaciones de tratamiento con ZDV a mujeres embarazadas VIH positivas, OMS 2006. Zidovudina: ZVD Lamivudina:3TC Nevirapina:NVP

En caso de que no haya sido posible ofrecer ninguna profilaxis durante el embarazo, al menos debe administrarse una dosis única de nevirapina a la madre en el momento del parto y tras el nacimiento al bebé. Este régimen es menos eficaz ya que no previene la transmisión durante el embarazo ni la lactancia y conlleva mayor riesgo de resistencias farmacológicas, pero es muy simple y, en determinadas situaciones, permite aumentar el impacto de los programas de PTMI del VIH [123] [124] [125].

1.2.1.1.2 Criterios para iniciar tratamiento con triple terapia en mujeres embarazadas

Según las recomendaciones vigentes durante el desarrollo del trabajo de esta tesis doctoral, los criterios para que una mujer embarazada inicie tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) o triple terapia son prácticamente los mismos que en mujeres no gestantes [63]

- Toda mujer en estadio 4 de la clasificación de la OMS
- Mujeres en estadio 3 de la OMS con CD4< 350 cel/mm^3. En caso de no existir recuento de CD4, todas las mujeres en estadio 3 deben recibir triple terapia.
- Mujeres en estadio 1 y 2 de la OMS con CD4< 200 cel/mm^3.

Ya en esas recomendaciones se reconocía que el momento más adecuado para inicio del tratamiento con triple terapia, cuando los CD4 están entre 200 y 350 cel/mm^3, no estaba claramente establecido y algunos autores ya sugerían entonces la posibilidad de iniciar el tratamiento en toda mujer embarazada por debajo de ese límite de 350 CD4/mm^3 [126 78 63].

1.2.1.1.3 Elección de la terapia antirretroviral de gran actividad

La terapia antirretroviral combinada de gran actividad (TARGA) que la OMS recomendaba como primera elección durante el trabajo de esta tesis doctoral incluía zidovudina, lamivudina y nevirapina (ZVD+3Tc+NVP).

En caso de que una mujer que ya recibía previamente TARGA se quedara embarazada, la recomendación era mantener el tratamiento y solamente en caso de que el régimen incluyera efávirenz este debía retirarse durante el primer trimestre, dado que se consideraba en ese momento potencialmente teratógeno [63]. En caso de mujeres con CD4 por encima de 250 cel/mm^3 que precisaran iniciar tratamiento con nevirapina, se recomendaba un seguimiento muy estrecho durante las primeras doce semanas por el riesgo de hepatotoxicidad. En general, en estos contextos los regímenes con inhibidores de la proteasa usados en países de rentas altas no eran una opción y se reservaban para la segunda línea. Los bebés nacidos de madres que estaban en tratamiento con triple terapia durante el embarazo debían recibir tratamiento profiláctico con ZDV tras el nacimiento. La duración del mismo era de siete días si la madre había recibido TARGA durante al menos cuatro semanas, o de veintiocho días si la madre había recibido TARGA durante menos de cuatro semanas. En la tabla 7 se resumen estas recomendaciones.

Embarazo	Parto	Postparto y lactancia	Recién nacido
TARGA previo o desde la semana 28	TARGA	TARGA	ZDV solución durante 7 o 28 días

Tabla 7: Recomendaciones de tratamiento con TARGA a mujeres embarazadas VIH positivas, OMS 2006.

1.2.3.3 Lactancia artificial

Se estima que la lactancia materna incrementa el riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH hasta un 20% respecto a poblaciones alimentadas de forma artificial [125] [127] [128] . Desde el inicio de la epidemia, se estableció que en los lugares en los que fuera seguro, accesible económicamente y aceptado culturalmente se alimentara de manera exclusiva con fórmula artificial a los recién nacidos de madre con infección por el VIH [129]. Pero si estas premisas no se cumplen, la recomendación de la OMS es la lactancia exclusiva durante seis meses e interrumpirla lo antes posible a partir de ese momento, en función de las posibilidades familiares para garantizar una alimentación adecuada, puesto que se ha observado que, aunque la transmisión del VIH es menor en los niños alimentados de forma artificial, la mortalidad incluso puede ser mayor [130] [131] [132] [127] [133] [134]. En 2006 la OMS recomendaba que todas la mujeres VIH positivas recibieran adecuada información sobre los beneficios y los riesgos de las diferentes opciones de alimentación para sus bebés, fuesen correctamente aconsejadas para elegir la opción más adecuada a sus circunstancias y recibieran apoyo en su elección [63]. La lactancia materna garantiza una nutrición óptima a los recién nacidos, es protectora frente a enfermedades infecciosas comunes en la infancia (infecciones gastrointestinales y respiratorias) y puede ayudar a espaciar los embarazos en ausencia de otros métodos anticonceptivos. Estos beneficios están bien documentados y contribuyen de manera significativa a disminuir la morbilidad y mortalidad infantil [135] [136] [137] [138]. La lactancia materna es especialmente importante en países en vías de desarrollo donde el acceso a un suministro de agua adecuada para el consumo no está generalizado y asumir el coste de fórmulas maternizadas no siempre es posible. Sin embargo, puesto que el VIH se transmite a través de la leche materna, se da el dilema de que la lactancia artificial, aunque protege de la transmisión del VIH, puede incrementar la morbilidad y mortalidad por otras enfermedades. Además, en determinadas culturas y contextos la lactancia artificial estigmatiza a las madres, lo que complica mucho la adecuada adherencia y aumenta el riesgo de una lactancia mixta, incrementando así la probabilidad de transmisión del VIH sin eliminar los riesgos derivados de la lactancia artificial en condiciones de poca salubridad [127] [48]. Con frecuencia, el uso de lactancia artificial es visto por la comunidad como una confirmación de que la mujer es VIH positiva y pueden llegar a ser expulsadas de sus familias [74]. Pero, incluso en

circunstancias en las que la lactancia artificial es socialmente aceptada y las mujeres no están estigmatizadas por esto, es imprescindible garantizar los suministros de leches maternizadas durante todo el tiempo necesario para no comprometer la adecuada nutrición de los niños. De todas formas es conveniente tener en cuenta que la lactancia exclusiva también tiene sus dificultades prácticas, por ejemplo, obliga a que la madre esté siempre presente ya que si no, la lactancia mixta es inevitable. Hay que considerar que en muchas partes del mundo, especialmente en aquellas donde la lactancia materna prolongada es la norma y la epidemia de VIH es generalizada, poder garantizar una lactancia artificial segura es muy difícil [4 101 139].

1.2.4 Diagnóstico de la infección por VIH en niños nacidos de madres VIH positivas

El diagnóstico precoz del VIH en niños nacidos de madres VIH positivas es fundamental para que exista acceso adecuado a los tratamientos con antirretrovirales que les puedan salvar la vida. Sin embargo, se estima que en 2008 solo un 15% de los niños eran testados en los dos primeros meses de vida tal y como se recomienda [29]. En los niños no existe ningún algoritmo de diagnóstico clínico que haya demostrado suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la infección por VIH, alcanzándose como mucho una sensibilidad del 70% o incluso menor en niños por debajo de doce meses [140]. Los test que permiten un diagnóstico virológico precoz deberían estar disponibles de forma generalizada para adelantar el diagnóstico de infección en los niños. Pero, cuando esto no sea posible, el uso de un algoritmo clínico junto con los test de anticuerpos puede ser utilizado para iniciar tratamiento con antirretrovirales en niños con signos de enfermedad por debajo de doce meses. No existen datos suficientes para hacer recomendaciones sobre el uso de algoritmos combinados con CD4 u otros parámetros de infección del VIH. La clasificación de los estadios clínicos del VIH de la OMS (WHO clinical staging of HIV disease) solo se pueden usar cuando existe un diagnóstico confirmado de VIH [141 31].

1.2.4.1 Diagnóstico de VIH en niños menores de dieciocho meses

El diagnóstico definitivo de la infección del VIH en niños de cualquier edad requiere la confirmación mediante un test que demuestre la presencia del virus. Los test rápidos permiten identificar los anticuerpos anti-VIH circulantes en niños y adultos. Sin embargo, los anticuerpos maternos pasan al feto durante el embarazo y pueden persistir en el niño incluso después de los doce meses de vida, lo que dificulta la interpretación de un resultado positivo [142]. Así pues, para hacer un diagnóstico definitivo de la infección por el VIH en niños menores de dieciocho meses, es necesario detectar el virus o alguno de sus componentes mediante los test virológicos, que incluyen:

- Test para detectar el ADN del VIH
- Test para detectar el ARN del VIH
- Test para detectar el antígeno p24

La recogida de muestras sanguíneas en papel de filtro ("Dried blood spot") ha demostrado ser válida para cualquiera de los tres análisis y facilita la recogida y el manejo de las muestras [143], porque no es necesario realizar una punción venosa, sino que las muestras se obtienen mediante punción capilar en los dedos o en el talón del recién nacido; porque pueden ser mantenidas a temperatura ambiente, conllevan menos riesgos biológicos y son más baratas de transportar[144].

La OMS recomienda que en contextos de recursos limitados, donde el acceso a los test virológicos no está generalizado, y con el objetivo de tomar decisiones clínicas adecuadas, el momento más idóneo para su realización es aproximadamente a las seis semanas del nacimiento [145]. Aunque durante las primeras 48 horas de vida es posible diagnosticar a los recién nacidos que se hayan infectado intraútero, los bebés que hayan contraído la infección al final del embarazo o en el parto podrían no detectarse. A las cuatro semanas de vida, los test virológicos tienen casi un 98% de sensibilidad [144] [146] y desde el punto de vista programático se considera más eficiente realizarlo a partir de las seis semanas de vida. Un test virológico positivo en cualquier momento debe considerarse indicativo de infección a efectos de manejo clínico de los pacientes [145]. En caso de un resultado positivo, la OMS recomienda repetir el test en una muestra diferente, o al menos en la misma muestra, pero reconoce que esto no siempre es viable

en situaciones de recursos limitados. En estos casos se recomienda confirmar la infección mediante un test de anticuerpos a partir de los dieciocho meses.

Los niños alimentados con lactancia materna permanecen expuestos y con riesgo de contraer la infección durante todo el tiempo que esta se mantiene. La OMS establece en seis semanas el periodo que es necesario esperar desde que finaliza la lactancia hasta que los test virológicos negativos pueden considerarse fiables y definitivos. No es necesario interrumpir la lactancia para realizar el test y si este es positivo, debe considerarse probada la infección y seguir las recomendaciones generales de manejo y testaje.

Los test de anticuerpos no se pueden usar para confirmar la infección por el VIH en menores de dieciocho meses, porque los anticuerpos podrían ser maternos. Sin embargo, sí pueden ser utilizados para descartar la infección en niños desde los doce meses, siempre que hayan finalizado la lactancia, ya que se estima que en ese momento el 94,5% de los niños habrá eliminado los anticuerpos maternos [147]. En estos niños se recomienda también un periodo ventana de seis semanas para realizar el test de anticuerpos y que se pueda considerar un resultado negativo definitivo. Se considera que el uso de antirretrovirales en la madre o en el niño no afecta a la fiabilidad del test de detección de ADN del virus del VIH [148] [149] [32].

1.2.4.2 Diagnóstico de VIH en niños mayores de dieciocho meses

Los criterios y algoritmos diagnósticos en niños de dieciocho meses o mayores son iguales a los que se usan en los adultos. Los test que detectan anticuerpos del VIH, incluidos los test rápidos, se pueden usar de manera fiable para el diagnóstico definitivo del VIH de la misma manera que se usan en adultos. En caso de que la lactancia materna se mantenga, como hemos dicho previamente, se debe respetar el periodo ventana de al menos seis semanas tras su cese para poder hacer un diagnóstico definitivo de la infección, independientemente de la edad del niño [32] [145].

1.3 Aspectos metodológicos en el análisis y evaluación de los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH

1.3.1 Problemas metodológicos para el cálculo de la cobertura de los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH

Desde que a mitad de los años ochenta se empezara a investigar sobre la transmisión del VIH de las madres a sus hijos, se ha publicado una extensa literatura sobre el tema. Estos estudios son necesarios para [150] planificar la distribución de los recursos disponibles; para estimar de forma fiable la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH y poder establecer comparaciones entre diferentes entornos; analizar los factores determinantes de la trasmisión y permitir la intervención sobre ellos; y para mejorar el manejo individual de las pacientes y de sus hijos.

Los programas de prevención de la transmisión del VIH de las madres a sus hijos tienen algunas particularidades que conllevan dificultades metodológicas para su evaluación[151]. La denominada "Cascada PTMI" empieza cuando las mujeres embarazadas acuden a las clínicas de control prenatal, aceptan o no el test del VIH, y finaliza cuando existe un diagnóstico final en el niño expuesto.

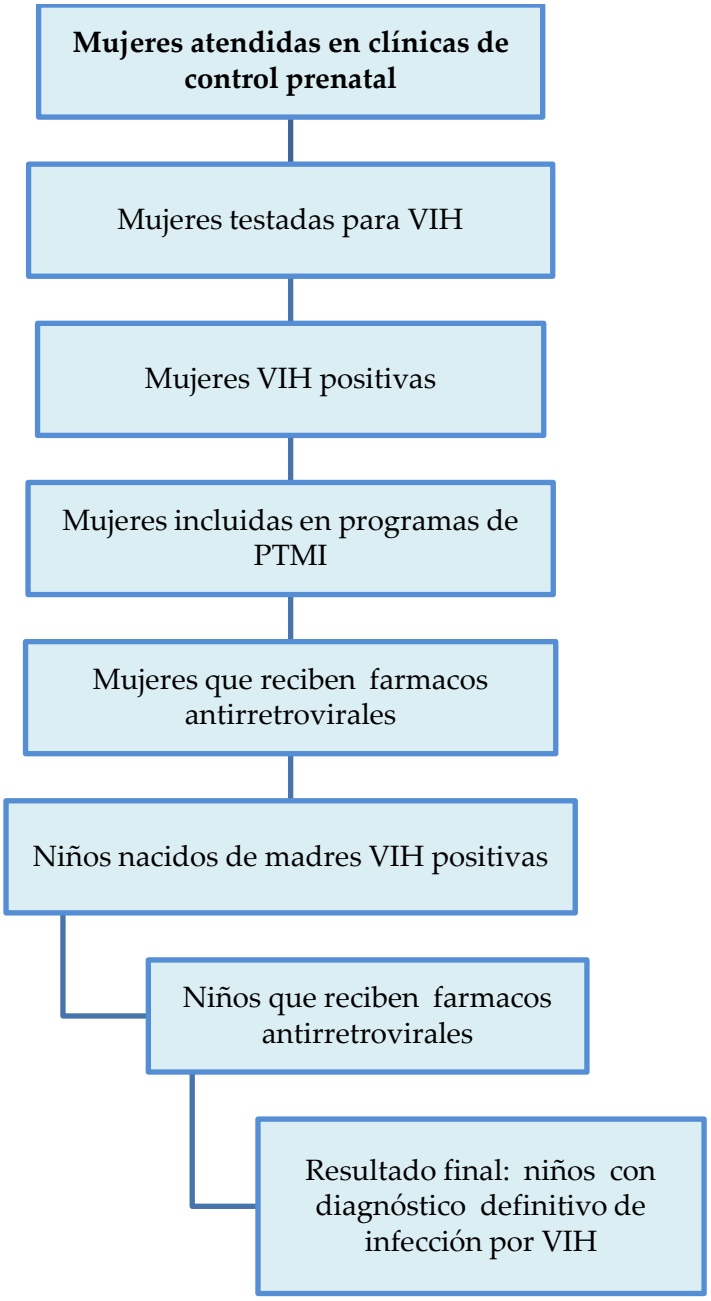

Figura 2.: Cascada del programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH (PTMI)

En contextos donde la lactancia materna prolongada es la norma, pueden haber pasado más de dos años desde el inicio hasta el final del proceso. Los sujetos incluidos en el programa son las mujeres embarazadas VIH positivas mientras que el resultado final es evaluado en los bebés expuestos. Puede darse el caso de que una mujer no haya dado a luz cuando se cierre el periodo de estudio si este no es lo suficientemente largo

[152] . Además, se suman a estas circunstancias la debilidad de los sistemas sanitarios, la falta de medios técnicos y las dificultades que tienen las pacientes para acudir de forma regular a sus citas de control [153]. Se producen de forma irremediable muchas pérdidas en el seguimiento que condicionan la validez de los resultados. Todo esto ha causado una gran variabilidad en la evaluación de los programas y en la forma en la que los investigadores presentan sus resultados, lo que dificulta conocer el impacto real de las intervenciones. Hay estudios que recogen datos retrospectivamente, usando registros de las consultas de atención prenatal una vez que ya han nacido los niños[154] [155] , mientras que otros seleccionan una cohorte de mujeres VIH positivas a las que siguen de forma prospectiva[156] [157] [158]. El análisis del programa puede realizarse en diferentes momentos del proceso en función de lo que se quiera medir; cuántas mujeres son registradas en el programa, cuántas mujeres reciben fármacos, cuántos bebés reciben fármacos o cuántos son VIH positivos o negativos[152] [104] [159]. Es variable también en los diferentes estudios y trabajos el denominador sobre el que se calculan los resultados. Muchos investigadores, a medida que se producen las pérdidas, excluyen a las mujeres y dan datos solo parciales de la cohorte restante [160] [157]. Esto permite evaluar y comparar la eficacia de diferentes intervenciones farmacológicas en el contexto de ensayos clínicos [131] [119] [161], pero no la cobertura y el impacto real de los programas [162] [163] [154] [156]. Otro problema importante y generalizado es el gran porcentaje de mujeres y niños expuestos que se pierden durante el seguimiento [164] [165] [100]. Todos los autores reconocen la gran limitación que esto supone para el análisis de los programas y la generalización de los resultados.

En 2012 la Organización Mundial de la Salud publicó una guía que recoge las diferentes metodologías que pueden usarse en los programas de PTMI. Se pretende que los países y diferentes actores implicados en el terreno planifiquen sus programas de PTMI sabiendo a priori los posibles problemas y las ventajas de cada método. Se supone que en un futuro unificar los criterios de evaluación servirá para obtener datos más fiables de los programas[166].

1.3.2 Problemas metodológicos para el cálculo de la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH

En 1992, con el apoyo de la Comisión Europea, se formó el "Working Group on mother-to-child transmission of HIV" o "Ghent Group" y en colaboración con la OMS y ONUSIDA se publicaron en 1993 unas recomendaciones metodológicas sobre el cálculo de la tasa de transmisión que, con algunas modificaciones, hemos utilizado para realizar el análisis de nuestros datos [150]

El cálculo de la tasa de trasmisión (TR) del VIH de madres seropositivas a sus hijos presenta importantes problemas prácticos, incluyendo las definiciones usadas para el cálculo de la tasa y los protocolos de seguimiento de los bebés expuestos. De forma ideal, la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH debería calcularse dividiendo el número total de niños infectados entre el número total de niños nacidos de madres VIH positivas incluidas en el programa. Sin embargo, existen diferentes problemas: cómo se define un niño infectado, en qué momento se diagnostica y con qué método diagnóstico, cómo deben considerarse las muertes o las pérdidas en el seguimiento y cómo considerar las censuras administrativas por finalización del periodo de estudio. Además, puesto que las mujeres son incluidas durante el embarazo, es posible que al finalizar el periodo de estudio, el niño no haya nacido o no haya sido todavía diagnosticado de forma definitiva y no se pueda incluir en los cálculos.

Cuando comenzaron a ponerse en marcha los primeros programas de PTMI del VIH, inicialmente el diagnóstico se hacía usando criterios clínicos y posteriormente, se empezaron a usar los test de anticuerpos que permitían confirmar la infección infantil a partir de los 12-15 meses, cuando su persistencia no podía ser explicada por la transmisión de anticuerpos maternos. Solo en los últimos años han empezado a estar disponibles en el terreno las técnicas que permiten un diagnóstico virológico mediante la detección de ADN o ARN viral. Estos test virológicos permiten adelantar considerablemente el momento del diagnóstico. En la guía de la OMS publicada en 2012, se recomienda evaluar los resultados a las seis semanas y a los dieciocho meses postparto, aunque reconocen la posibilidad de contagios posteriores en contextos de lactancia prolongada [31] [149] [141].

En el mencionado trabajo del "Working Group on mother-to-child transmission of HIV" Dabis et al. proponen dos métodos:

- **Método Indirecto,** que precisa de la existencia de un grupo control de niños nacidos de madres VIH negativas y no expuestos al VIH para poder comparar tasas de mortalidad entre ambos grupos. Es un método más preciso, pero son necesarios muchos más recursos y no es aplicable en situaciones de vida real, como es el caso de nuestro programa.
- **Método Directo,** que no precisa de la existencia de un grupo control de niños no expuestos. Se proponen varias definiciones de infección para clasificar a los niños como VIH positivos o negativos que corresponden a la época en la que no se disponía de forma generalizada de test de anticuerpos ni técnicas de PCR y se usaban, por tanto, algoritmos clínicos para diagnóstico de infección que ahora están en desuso. Para nuestro análisis, hemos modificado estas definiciones teniendo en cuenta los recursos de test de laboratorio disponibles en nuestro programa, que se resumen en la tabla 8.

Niños VIH positivos (n+)	Niños VIH negativos (n-)	Niños en situación de infección indeterminada (n?)
- Análisis de ADN por PCR positivo en cualquier momento -Persistencia de anticuerpos después de los 18 meses de vida -Muerte antes de poder establecer un diagnóstico definitivo de infección pero probablemente por una causa relacionada con el VIH (Diagnóstico clínico de SIDA o síntomas VIH cuando el niño fue visto por última vez)	-Análisis de ADN por PCR negativo al menos 6 semanas tras finalizar la lactancia -Anticuerpos negativos después de los 12 meses si ha finalizado la lactancia -Muerte antes de poder establecer un diagnóstico definitivo de infección pero probablemente por una causa no relacionada con el VIH y sin que hayan existido signos de infección.	-Pérdida de seguimiento antes de establecerse el diagnóstico final y sin datos clínicos de que exista infección. -Muerte sin que se tenga más información. Se incluyen aquí las muertes durante las primeras 4 semanas de vida

Tabla 8. Definición de niños VIH positivos, VIH negativos y situación indeterminada de infección

El Método Directo aplica estas definiciones a cohortes de niños expuestos en los que existe suficiente tiempo de seguimiento y establece tres niveles de estimación de la tasa de transmisión. En la tabla 9 se recogen las fórmulas de cálculo de estas estimaciones

Estimación mínima	Estimación intermedia	Estimación máxima
TR= (n+)/N	TR= n+/(n+)+(n-	TR= (n+)+(n?)/N
Se considera que todos los niños definidos como indeterminados son VIH negativos.	Se excluye a los indeterminados del cálculo, asumiendo que la proporción de infección será la misma que en los niños en los que se conoce el estado definitivo de infección.	Se asume que todos los niños considerados indeterminados son VIH positivos.
Siendo TR= tasa de transmisión (n+)= niños VIH positivos (n -) = niños VIH negativos N= Cohorte total de niños El error estándar de la tasa de transmisión obtenida con el método directo se calcula con el método estandarizado para proporciones. 95% IC (TR)= TR +- 1,96 * √ TR* (1-TR) /D Siendo TR: la tasa de transmisión entre 0 y 1, D el denominador usado para el cálculo que según la estimación puede ser N, o (n+)+(n-)		

Tabla 9: Método de cálculo de la estimación mínima, intermedia y máxima según el Método Directo.

Las limitaciones del Método Directo son la amplia diferencia encontrada entre la mínima y la máxima estimación en situaciones de alta mortalidad por VIH o muchas pérdidas en el seguimiento, ambas situaciones frecuentes en estos contextos y en nuestro programa pero, si se carece de un grupo control de niños no expuestos, es la opción recomendada.

1.4 Implementación de los conocimientos en salud

Los avances en investigación de las últimas décadas han aumentado las oportunidades de mejorar la atención y la salud de los pacientes. Sin embargo, numerosos estudios han demostrado que muchos pacientes no llegan a obtener, pese a estar disponibles, tratamientos de probada eficacia y reciben, en cambio, cuidados con poco o ningún beneficio o que pueden incluso llegar a ser perjudiciales[167]. Desde hace ya unos años, tanto los investigadores en salud pública como los clínicos y los responsables de políticas sanitarias reconocen el papel crítico de las disciplinas que estudian cómo trasladar los conocimientos a la práctica clínica habitual[168]. En el campo de la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en África Subsahariana se han hecho en los últimos años unos avances transcendentales [169]. El ambicioso objetivo de eliminar la trasmisión vertical del VIH parece posible gracias a los avances científicos, los cambios en las políticas sanitarias y la inversión económica prevista. Sin embargo, para conseguirlo es imprescindible una implementación efectiva de la evidencia científica disponible en contextos muy diferentes. La investigación en implementación busca encontrar la mejor manera de trasladar los conocimientos a la práctica clínica[170]. El cambio en las recomendaciones sanitarias, aunque sea teóricamente para mejorar, puede tener consecuencias inesperadas. Un ejemplo paradigmático es el de Botsuana; en 2006 se disparó la mortalidad por diarrea entre los niños alimentados con fórmula artificial distribuida en el programa de PTMI[134] y recientemente, cuando se han introducido de forma universal los regímenes combinados, pese a mejorar el cumplimiento terapéutico, se ha duplicado el número de mujeres que no recibe ningún tratamiento; el régimen propuesto, aunque más eficaz y teóricamente más cómodo, no les resultaba aceptable [171]. La publicación de resultados en contextos de práctica clínica habitual es menos frecuente, pero absolutamente necesaria para saber el impacto real que tienen las intervenciones en salud e identificar los puntos críticos sobre los que intervenir con el fin de mejorar la implementación de los conocimientos científicos [169].

1.5 Proyecto de Médicos Sin Fronteras en Busía (Kenia)

1.5.1 Historia y justificación del proyecto

Médicos Sin Fronteras España (MSF-E) ha estado presente en Kenia desde 1992 centrando sus actividades en la atención a situaciones de emergencia (desplazados, atención a víctimas de violencia, programas nutricionales en zonas áridas, respuestas a brotes infecciosos, inundaciones).

En 1987 se creó en el país establecido el Programa Nacional de SIDA e Infecciones de transmisión Sexual (The National AIDS and STIs Control Programme (NASCOP)) con el objetivo de unificar y coordinar la lucha contra la epidemia del VIH/SIDA. En 1999, el Gobierno de Kenia declaró la epidemia causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana una emergencia nacional que excedía su capacidad de respuesta debido a los limitados recursos. La prevalencia del VIH en mujeres embarazadas medida en centros centinela era en ese momento de hasta un 30% en algunas zonas del país [38], los tratamientos con antirretrovirales no estaban disponibles, el 50% de los ingresos hospitalarios se debían a causas relacionadas con el SIDA y la mortalidad asociada era altísima.

Ante unos servicios de salud completamente colapsados e incapaces de dar adecuada respuesta a la situación, MSF España decide en el año 2000 abrir un programa para apoyar al Ministerio de Salud (MoH) en la atención de enfermos de VIH-SIDA, llamado "Busía HIV Prevention and Care project". El lugar elegido, el distrito de Busía, era una de las zonas más castigadas por la epidemia y donde no había otras organizaciones internacionales trabajando en aquel momento. El objetivo general del proyecto inicialmente era reducir la transmisión del VIH y la morbimortalidad asociada en el Distrito de Busía (Provincia Oeste).

Durante los tres primeros años, puesto que los tratamientos con antirretrovirales (ARV) no estaban disponibles, el proyecto de MSF se concentró en ofrecer tratamientos profilácticos, en el tratamiento de infecciones oportunistas y en los cuidados paliativos a pacientes con SIDA en situación terminal.

En Julio de 2003 en el Hospital de distrito situado en la cuidad de Busía (Busía District Hospital) empezaron a tratarse los primeros pacientes con ARV, siendo el primer centro en toda la provincia en el que estos fármacos estuvieron disponibles. A partir de ese momento, el objetivo principal del proyecto fue ofrecer tratamiento con

ARV al máximo número de pacientes. En marzo de 2005 había 3977 pacientes VIH positivos registrados y 1077 en tratamiento con ARV. Funcionaba también un programa de prevención de la transmisión maternoinfantil (PTMI) del VIH para aquellas pacientes atendidas en el Hospital del distrito de Busía identificadas en la consulta de control prenatal o pacientes ya diagnosticadas de VIH que se quedaban embarazadas.

Además de las actividades médicas de prevención y tratamiento, en el programa se desarrollaron otros dos componentes fundamentales:

1. Equipo de atención a domicilio (Home Base Care). Inicialmente empezaron ofreciendo cuidados paliativos a pacientes en fase terminal de su enfermedad y a medida que los tratamientos con triple terapia empezaron a generalizarse, se dedicaron también a dar apoyo en el cumplimiento terapéutico, haciendo un seguimiento de aquellos pacientes que faltaban a sus citas en las consultas.

2. Programa de Información, Educación y Comunicación (IEC). Tenía como finalidad mejorar el conocimiento de la población sobre el VIH y disminuir el estigma y la discriminación asociados a dicha enfermedad.

A medida que el programa fue creciendo y la experiencia de los trabajadores sanitarios fue mayor, se pudieron descentralizar servicios médicos que inicialmente solo se ofrecían en el hospital.

1.5.2 Programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía

A principios de 2006 se identifica la necesidad de mejorar el programa de prevención maternoinfantil del VIH en las zonas rurales del distrito de Busía. Mientras que los resultados obtenidos en el hospital del distrito se consideraban aceptables en los centros sanitarios rurales la situación era muy irregular. Existía una escasez crónica de personal en todas las clínicas del Ministerio de Salud, además no existía un sistema estandarizado y simple de recogida de datos sobre el PTMI, lo que hacía difícil el análisis de los resultados. La provisión de antirretrovirales por parte del ministerio era muy irregular y en general solo enviaban nevirapina. MSF facilitaba también zidovudina para la madre y el bebé, pero esto se traducía en que los servicios solo se ofrecían de manera adecuada los días que los profesionales de MSF visitaban las

diferentes clínicas. Los bebés expuestos eran testados usando test rápidos de anticuerpos, por lo que al menos había que esperar a los doce meses de vida para tener un diagnóstico de infección, ya que no se podía descartar que no fuesen anticuerpos circulantes de la madre. Esto retrasaba mucho el inicio del tratamiento con atirretrovirales en los niños que resultaban estar infectados.

Ante esta situación, MSF firma un nuevo acuerdo de colaboración con el Ministerio de Salud con el objetivo de mejorar el programa de PTMI en las zonas rurales del distrito. Puesto que no era factible con los medios disponibles incrementar el apoyo en todos los centros, se decide concentrar las actividades en la zona sur, donde la prevalencia del VIH en mujeres embarazadas era más alta. Gracias al apoyo económico y la influencia de MSF sobre las autoridades sanitarias, se incrementa el número de trabajadores del Ministerio de Salud en algunos centros, acorde con la demanda de pacientes. MSF no contrataba trabajadores de forma directa para el trabajo en el terreno, pero sí financiaba de forma parcial sus salarios y se encargó de realizar una serie de mejoras logísticas en los centros para aumentar su capacidad. Los centros sanitarios donde MSF desarrollaba actividades eran los siguientes:

1. **Holy Family:** Hospital privado, católico, donde existía una cohorte de pacientes en tratamiento con antirretrovirales y donde ya existían servicios de PTMI que ofertaba el protocolo completo, zidovudina (ZDV) y nevirapina (NVP) o triple terapia en caso de que las mujeres lo precisaran por su propia salud. Los fármacos los facilitaba el gobierno y MSF aportaba aquellos medicamentos no disponibles, como por ejemplo ARV de segunda línea o algunos para el tratamiento de ciertas infecciones oportunistas. El programa de PTMI se ofertaba integrado en las clínicas de control prenatal y se realizaba la determinación de CD4 en el propio hospital.
2. **Khunyangu**: Hospital público donde MSF apoyaba en el tratamiento de enfermedades oportunistas y PTMI. No se ofertaba triple terapia, solo ZDV y NVP para el PTMI y no había laboratorio para realizar las determinaciones de CD4.
3. **Nangyna:** Dispensario donde MSF aportaba fármacos para el tratamiento de enfermedades oportunistas y para el programa de PTMI. No se oferta triple

terapia. Como estaba muy cerca del hospital Holy Family, se intentaba derivar allí a las pacientes. Si decidían no acudir, se facilitaba ZDV y NVP para la mujer embarazada y los bebés.

4. **Matayos:** Centro de salud. No se podía ofertar triple terapia, solo ZDV y NVP para el PTMI. No existía laboratorio para realizar determinaciones de CD4. Como estaba relativamente cerca del BDH, se recomendaba a las pacientes que acudieran allí si podían.
5. **Nambale:** Centro de salud. No se ofertaba triple terapia, solo ZDV para el PTMI. No existía laboratorio para realizar determinaciones de CD4.
6. **Sio Port:** Centro de salud. Inicialmente solamente se ofertaba ZDV y NVP para el programa de PTMI y solo a finales de 2007 se empezó a poder ofertar triple terapia, tanto para el PTMI como para adultos y niños. Se montó un laboratorio en el centro donde se realizaban las determinaciones de CD4.
7. **Mukobola**: Centro de salud. Se empezó a ofertar triple terapia con ARV a mediados de 2007 para adultos, niños y para el PTMI. Se podía realizar determinación de CD4 dos días a la semana.
8. **Port Victoria:** Hospital público. MSF apoyaba en el tratamiento de enfermedades oportunistas y PTMI sin ofertar triple terapia. MSF traspasa el programa a otra organización internacional en diciembre de 2006.
9. **Bumala B:** Centro de salud. MSF aportaba fármacos para el tratamiento de enfermedades oportunistas y ZDV y NVP para el programa de PTMI. No se ofertaba triple terapia.
10. **Rukhala:** Dispensario. Se ofrecía ZDV y NVP para el PTMI y se tomaban muestras para determinación de CD4, que eran transportadas a Mukhobola algunos días a la semana donde se procesaban en el laboratorio. Se intentaba que las pacientes que precisaran triple terapia acudieran también a Mukhobola, que se encontraba a una distancia razonable. .

Con la nueva organización, desde principios de 2007 el programa de PTMI se ofrecía de forma totalmente integrada en las consultas de atención prenatal de los distintos centros sanitarios. Se atendía a todas las mujeres en las mismas salas

independientemente de si eran VIH positivas o negativas. Se trataba de minimizar el número de mujeres que dejaban de acudir a las citas de seguimiento por el estigma que conllevaba ser vista acudiendo a una consulta específica para pacientes VIH positivas. En algunos de estos centros de salud se empieza a trabajar de forma simultánea en las consultas generales, donde se ofrecía también de forma integrada tratamiento para todos los pacientes VIH positivos. El objetivo era poder ofrecer una atención y cuidado integral a los pacientes VIH positivos que permitiera a todos los miembros de una familia recibir los tratamientos precisos, minimizando el estigma mediante la integración de servicios en las actividades generales y no mediante programas verticales de atención a pacientes VIH, como se había hecho anteriormente.

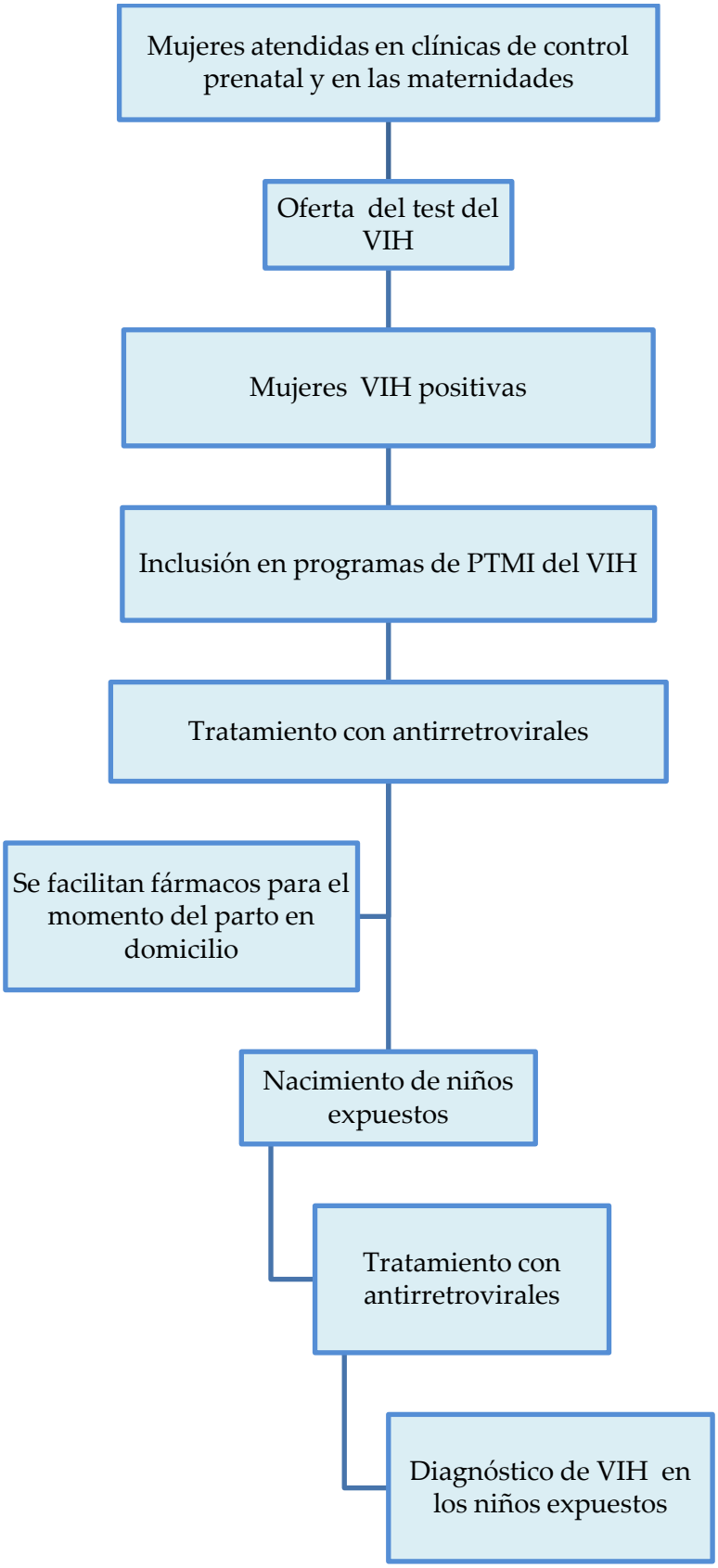

Figura 3: Organigrama del programa de PTMI del VIH

En octubre de 2006, se llega a un acuerdo con la oficina regional del "Center for Disease Control" (CDC) en la ciudad cercana de Kisumu para poder mandar muestras de sangre de bebés expuestos recogidas en tarjetas de papel de filtro y realizar los análisis virológicos mediante PCR. Se trata de un laboratorio autorizado por el Ministerio de Salud para realizar estas determinaciones en toda la región. Cada tarjeta se marcaba con un número identificativo único de cada bebé y se consignaba también el número de la madre además de las iniciales del nombre y las iniciales del centro de procedencia. Las muestras eran recogidas siempre por los trabajadores de MSF en las diferentes clínicas y estaban adecuadamente formados para ello. La sangre se tomaba del talón de los bebés expuestos con un tubo capilar y se rellenaban tres círculos marcados en cada tarjeta. El primer círculo se utilizaba como control de calidad, el segundo, para realizar un primer test de ADN y si era positivo, se analizaba el tercer círculo. Solo si en dos resultados eran positivos, el test se informaba como tal y se enviaba el informe al centro correspondiente.

De esta manera, el diagnóstico del VIH se adelantaba significativamente y permitía tener resultados fiables sobre transmisión del VIH de forma mucho más rápida.

El test del VIH se realizaba en los niños nacidos de madres VIH positivas de acuerdo a la siguiente estrategia:

- A las seis semanas de nacer, se realiza un test de ADN del virus mediante PCR:
    - En caso de resultado positivo, se le clasifica como VIH positivo. Pasados los doce meses de vida, se confirma el resultado con un test de anticuerpos.
    - En caso de resultado negativo y lactancia materna, continúa en seguimiento en el programa con visitas periódicas y se realiza un segundo test tras finalizar la lactancia.
- A las seis semanas de interrumpir la lactancia, o lo antes posible a partir de ese momento, en menores de doce meses se realiza una determinación de ADN del virus mediante PCR.
    - En caso de resultado positivo, se clasifica como VIH positivo.
    - En caso de resultado negativo, se clasifica como VIH negativo

- A los niños que acuden para ser diagnosticados después de los doce meses de vida, se les realizaba primero un test de anticuerpos.
    - Si el resultado es positivo, se confirma mediante PCR y se clasifica según el resultado de esta prueba.
    - Si el resultado es negativo y no existe lactancia materna, se clasifica como VIH negativo.

Todos los bebés expuestos iniciaban tratamiento preventivo con cotrimoxazol, que solo se interrumpía cuando se descartaba la infección por VIH de forma definitiva. A los niños cuyo resultado era positivo en la primera determinación, se les etiquetaba de VIH positivos y se les hacía un especial seguimiento para valorar la necesidad de iniciar antirretrovirales de forma precoz. A los doce meses se realizaba de forma rutinaria un test de anticuerpos. Puesto que los recursos eran limitados, no se podían realizar más determinaciones para diagnóstico por PCR. La fechas reales de realización del test fueron, sin embargo, muy variables por la irregularidad en acudir a las citas de seguimiento y aunque la recomendación era mantener solo durante seis meses una lactancia exclusiva, la mayoría de las madres alargaban este periodo (de forma exclusiva o mixta), lo que obligaba a retrasar el segundo test. Además, el test por PCR solo estaba disponible los días que acudían los profesionales de MSF, ya que la técnica de recogida de la muestra y su posterior proceso y envío eran dependientes de los medios técnicos de esta organización.

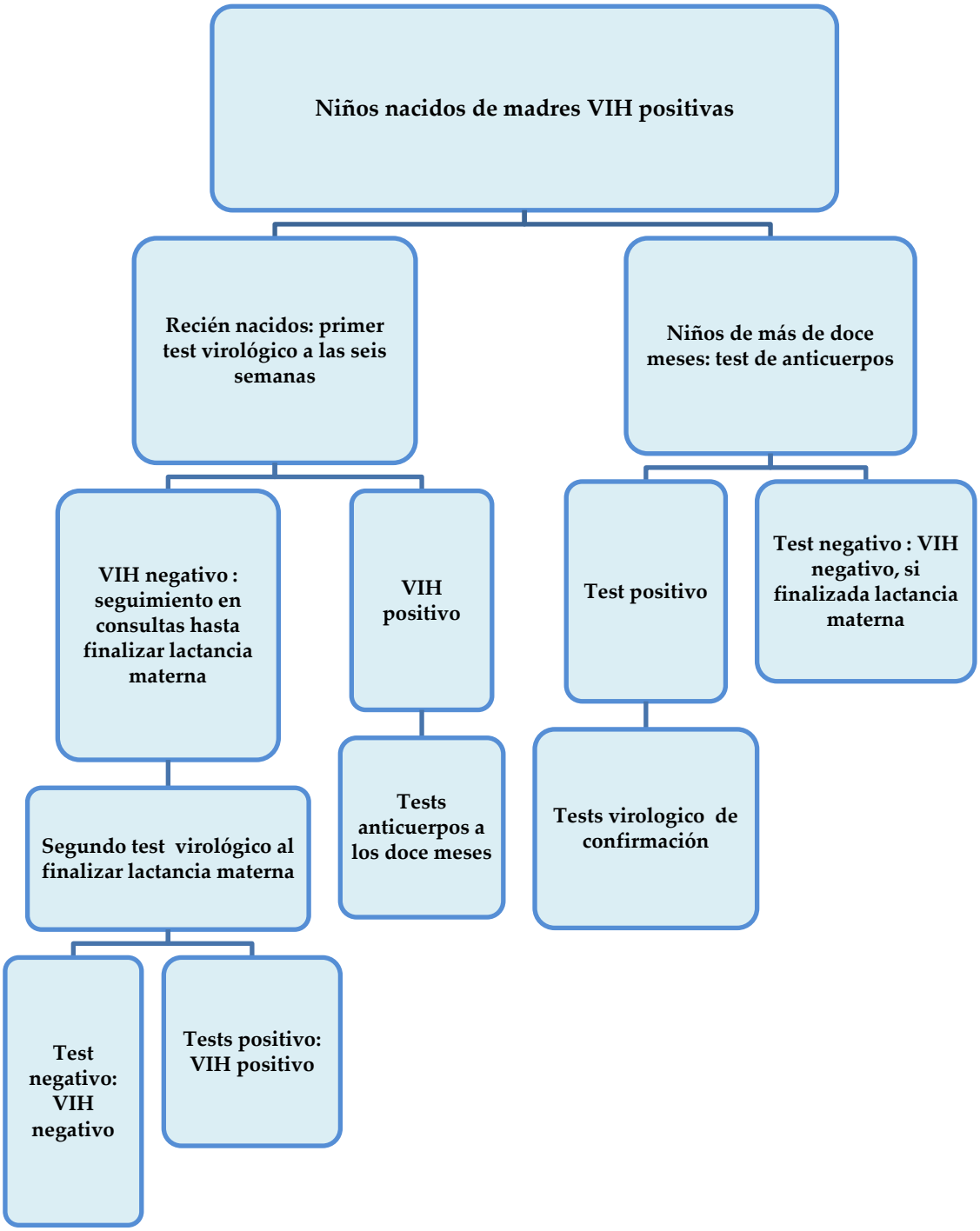

Figura 4: Protocolo de realización del test a niños expuestos al VIH.

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

2 JUSTIFICACION DE LA TESIS

A continuación, se resumen las principales razones que justifican la presente tesis doctoral. Desde que una mujer gestante es identificada como VIH positiva hasta que se puede hacer un diagnóstico definitivo de la infección en su hijo, transcurre un periodo de tiempo muy largo, en algunos casos más de dos años. En el contexto de la investigación existen medios que permiten minimizar las pérdidas en el seguimiento de las pacientes y de sus recién nacidos vivos durante todo este tiempo y recoger datos de calidad. Sin embargo, en situaciones de práctica clínica habitual o "vida real" de los programas con objetivos meramente asistenciales, la situación es muy diferente y las pérdidas en el seguimiento son numerosas, lo que merma la calidad de los datos que se obtienen. Aunque los datos no sean de tanta calidad como los de proyectos de investigación ad-hoc o ensayos clínicos, creemos que es importante evaluar cómo se traducen los conocimientos obtenidos en contextos de investigación en resultados sobre los pacientes, es decir, cómo se implementan los conocimientos teóricos en la vida real. Existen numerosas investigaciones sobre la transmisión maternoinfantil del VIH que han sido fundamentales en la definición de las intervenciones farmacológicas eficaces para intentar evitar la transmisión del virus. Sin embargo, hay menos trabajos sobre los programas que funcionan en condiciones de práctica clínica habitual y aunque las intervenciones farmacológicas han demostrado ser eficaces, su efectividad en el terreno está menos documentada. En un contexto como el de Busía, con una prevalencia de infección del VIH tan elevada, la puesta en práctica de un programa efectivo de PTMI tiene un gran impacto en la población, ya que el número de infecciones de VIH potencialmente prevenidas es muy elevado. Por esto, pensamos que los resultados presentados en esta tesis doctoral aportan información relevante sobre el impacto real de los programas de prevención maternoinfantil del VIH en contextos de alta prevalencia y podrían contribuir a identificar puntos críticos en los que intervenir para mejorar la implementación.

HIPÓTESIS

3 HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis general

Los programas de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH, en contextos de alta prevalencia de infección y bajos recursos, pueden ser efectivos y tener un impacto elevado en términos de prevención de infecciones infantiles en condiciones de vida real.

3.2 Hipótesis específicas

3.2.1 La actividad asistencial de las consultas de atención prenatal del distrito de Busía es elevada, como corresponde a un contexto con alta tasa de fecundidad, pero son minoría las mujeres que dan a luz en un centro sanitario.

3.2.2 La prevalencia de infección por el VIH entre las mujeres embarazadas del distrito de Busía (Kenia) es elevada y estimamos que podría estar alrededor del 8%.

3.2.3 La cobertura del programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH es baja y se sitúa probablemente alrededor del 50%.

3.2.4 El riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH es menor entre las parejas madre-bebé incluidas en el programa de prevención respecto a la tasa de transmisión esperada en ausencia de intervenciones.

3.2.5 Los tratamientos farmacológicos que reciben las parejas madre-bebé para la prevención de la transmisión del VIH son diversos y no siempre adecuados a las recomendaciones vigentes.

3.2.6 La razón de transmisión del VIH a los niños nacidos de madres VIH positivas es inferior en los que reciben un protocolo farmacológico completo frente a los que reciben un protocolo incompleto o no reciben intervención.

OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Estudiar la efectividad de un programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en condiciones de práctica clínica habitual en una zona rural de Kenia.

4.2 Objetivos específicos

- Describir la actividad asistencial de las consultas de atención prenatal y las maternidades del distrito de Busía (Kenia) entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2008.
- Estimar la prevalencia del VIH en las mujeres embarazadas del distrito de Busía (Kenia) desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre del 2008.
- Calcular la cobertura del programa de prevención de transmisión maternoinfantil (PTMI) del VIH en el distrito de Busía (Kenia) desde el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008.
- Calcular el riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH en las parejas madre-bebé incluidas en el programa de prevención maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía (Kenia) desde el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008.
- Comparar los resultados obtenidos en el cálculo del riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH utilizando las estimaciones mínima, intermedia y máxima del Método Directo descrito por el "The Working Group on Mother-to-child transmission of HIV" en 1993.
- Describir los tratamientos farmacológicos recibidos por las parejas madre-bebé para disminuir la transmisión maternoinfantil del VIH incluidos en el programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía (Kenia).
- Estimar la magnitud del riesgo de trasmisión del VIH asociado al tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebé incluidas en el programa de prevención maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía (Kenia) desde el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008.

MATERIAL Y MÉTODOS

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Para poder dar respuesta a los objetivos planteados en esta tesis doctoral hemos utilizado diferentes diseños metodológicos.

5.1.1 Estudio descriptivo transversal

Se ha realizado un estudio descriptivo transversal para estimar la prevalencia del VIH en las mujeres embarazadas del distrito de Busía (objetivo 2), para estimar la cobertura del programa (objetivo 3) y para describir los tratamientos farmacológicos que han recibido las parejas madre-bebé estudiadas.

5.1.2 Estudio de cohortes

Para estimar el riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH (objetivo 4 y 5), se ha seguido a la cohorte de hijos nacidos de madres VIH positivas incluidas en el programa durante el periodo de estudio. Se trata de una cohorte abierta durante todo el periodo, los niños se iban incluyendo al nacer y terminaba su seguimiento cuando existía un diagnóstico final de VIH. Se ha calculado la tasa de transmisión al cerrarse el periodo de estudio. Puesto que se trataba de un programa en condiciones de práctica clínica habitual, no se dispuso de una cohorte de niños no expuestos al VIH que sirvieran de grupo control.

5.1.3 Estudio de casos y controles

Para estimar la magnitud del riesgo de trasmisión del VIH asociado al tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebé incluidas en el programa, se ha utilizado un diseño de casos control (objetivo 7). Se han analizado solo aquellos niños para los que se disponía de un diagnóstico definitivo de infección por VIH entre toda la cohorte en seguimiento. Los niños VIH positivos se han considerado casos y los niños VIH negativos, controles. La exposición está definida por el protocolo farmacológico recibido por la pareja madre-bebé para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH.

5.2 Periodo del estudio

Desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008

5.3 Ámbito del estudio

El estudio se desarrolló en las zonas rurales del distrito de Busía (Kenia) donde Médicos Sin Fronteras realizaba labores de apoyo al programa de PTMI del Ministerio de Salud. Las pacientes fueron reclutadas en las clínicas de control prenatal y en las maternidades del distrito excluyendo la ciudad de Busía. Como se puede ver en el mapa, las diferentes clínicas prestan cobertura a la mayor parte de la zona rural del distrito existiendo una sobrerrepresentación del subdistrito de Funyula ya que, debido a la alta prevalencia del VIH en la zona sur, MSF concentraba allí más recursos. Las clínicas estaban distribuidas de la siguiente manera:

Subdistrito de Nambale: dos centros de salud, Matayos y Nambale.

Subdistrito Butula: un hospital, Khunyangu y un centro de salud, Bumala B.

Subdistrito de Funyula: un hospital, Holy Family, dos centros de salud Sio Port y Mokobola y dos dispensarios, Nangina y Budalangui.

En la figura 5 puede verse un mapa del distrito de Busía.

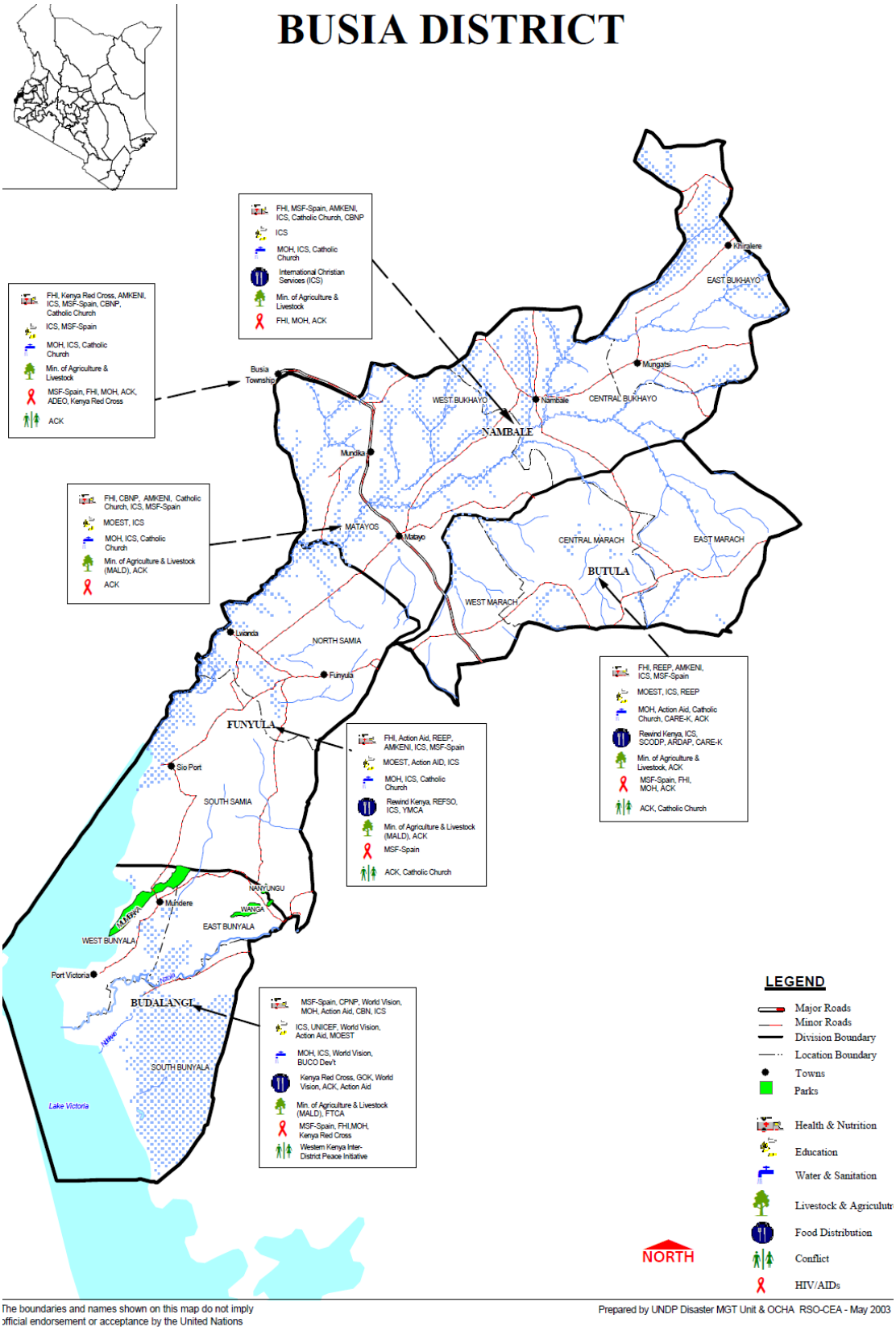

Figura 5. Mapa del distrito de Busía

5.4 Población de estudio

5.4.1 Para el objetivo 1

Para describir la actividad asistencial en las consultas de atención prenatal y en las maternidades de las zonas rurales del distrito de Busía, la población considerada como diana fueron todas las mujeres que estaban embarazadas y las que dieron a luz en entre el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008. La población elegible fueron las mujeres atendidas en las consultas y las mujeres que acudieron a dar a luz en las maternidades de los centros sanitarios donde MSF colaboraba con el Ministerio de Salud.

5.4.2 Para el objetivo 2

Para estimar la prevalencia del VIH, la población considerada como diana fueron las mujeres embarazadas de las zonas rurales del distrito de Busía. La población elegible fueron las mujeres embarazadas atendidas en las clínicas de control prenatal incluidas en el programa de MSF durante el periodo de estudio. Se consideraron elegibles todas aquellas mujeres embarazadas que no habían sido testadas con anterioridad, independientemente de la edad gestacional. La población de estudio fueron aquellas embarazadas que aceptaron el test del VIH incluido dentro del paquete básico de pruebas que se realizaban de forma rutinaria. Las mujeres que rechazaban el test en una primera visita se consideraban nuevamente elegibles cada vez que acudían de nuevo a las consultas.

5.4.3 Para el objetivo 3

Para el cálculo de la cobertura del programa hemos considerado como población diana a todas las mujeres VIH positivas embarazadas, en cualquier momento de la gestación o en el momento del parto, identificadas durante el periodo de estudio. Las pacientes eran reclutadas en las clínicas de control prenatal y en las maternidades, independientemente de si el diagnóstico del VIH era conocido previamente o se realizaba el test en ese momento. La

población elegible fueron aquellas que aceptaron ser incluidas en el programa durante el periodo de seguimiento. La población de estudio o muestra fueron las parejas madre-bebé que completaron el seguimiento y de las que se conocía la intervención farmacológica que habían recibido para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH.

5.4.4 Para los objetivos 4 y 5

Para calcular el riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH, la población diana fueron los recién nacidos de madres VIH positivas incluidas en el programa de PTMI de Médicos Sin Fronteras entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2008. La población elegible fueron los bebés nacidos de las mujeres incluidas en nuestro estudio que completaron el seguimiento y de las que a 31 de diciembre de 2008 se tenía un diagnóstico definitivo de infección del VIH. La población elegible y la de estudio en este caso coinciden. El criterio para incluir a los recién nacidos era el diagnóstico materno de VIH, independientemente de si el diagnóstico materno se había hecho durante el embarazo o en el momento del parto.

5.4.5 Para el objetivo 6

Para describir los diferentes regímenes farmacológicos recibidos por las parejas madre-bebé incluidas en el programa durante el periodo de estudio, la población de referencia fueron todas las mujeres incluidas en el programa y sus recién nacidos vivos. La población diana fueron todas las mujeres que completaron el seguimiento y dieron a luz durante el periodo de estudio.

5.4.6 Para el objetivo 7

Para estimar la magnitud del riesgo de trasmisión del VIH asociado al tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebé, la población de referencia fueron las mujeres VIH positivas, que dieron a luz entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2008, y sus recién nacidos vivos incluidos en el programa de PTMI. La población elegible fueron las parejas madre-bebé en las que se tenía un diagnóstico definitivo de infección del VIH en el recién nacido y se conocía el tratamiento farmacológico recibido por la

pareja a 31 de diciembre de 2008. Para hacer el cálculo de la odds de transmisión, se han definido los casos, los controles y la exposición de la siguiente manera:

Definición de caso: Fueron considerados caso todos los niños con resultado final VIH positivo definido por:

- Test de ADN del virus positivo mediante PCR en cualquier momento
- Test de anticuerpos positivos después de los doce meses de edad del niño confirmado por PCR

Definición de control: Fueron considerados control los niños con diagnóstico final de VIH negativo definido por:

- Test de ADN del virus negativo mediante PCR al menos tras seis semanas de haber interrumpido la lactancia.
- Test de anticuerpos negativos al menos seis semanas después de haber interrumpido la lactancia.

Definición de la exposición

La exposición viene definida por el régimen farmacológico recibido por las parejas madre-bebé agrupadas de la siguiente manera:

- **Protocolo completo:** Los antirretrovirales se prescribieron a la madre y al bebé siguiendo las recomendaciones de la OMS, es decir:
    - Tratamiento con triple terapia para la madre antes del parto y zidovudina para el bebé durante una semana tras el nacimiento o cuatro semanas si la madre llevaba menos de un mes en tratamiento antes del nacimiento.
    - Zidovudina a la madre desde la semana 28 de gestación más dosis única de nevirapina en el momento del parto (añadiendo zidovudina y lamivudina para evitar resistencias) y dosis única de nevirapina al bebé más siete días o veintiocho días de zidovudina.

- **Protocolo parcial**: El régimen farmacológico recibido por las parejas madre-bebé no se ajusta a lo recomendado por la OMS. Se incluyen en este grupo las parejas madre-bebé que solo han recibido dosis única de nevirapina, puesto que se considera una pauta claramente menos eficaz.
- **No intervención:** ni la madre ni el bebé han recibido ninguna intervención farmacológica para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH

Pese a la existencia de un protocolo claro de intervención farmacológica, en función del momento de inclusión en el programa y de la situación inmunológica de las pacientes, las condiciones de práctica clínica habitual en la que se ha desarrollado el estudio no nos han permitido realizar un análisis de cada régimen farmacológico de forma individual. Los regímenes farmacológicos recibidos finalmente por las parejas madre-bebé fueron muy diversos y no siempre indicados según el protocolo de referencia. Por este motivo, se han agrupado las intervenciones farmacológicas en estos tres supuestos. De la misma manera las fechas de realización del test del VIH a los niños han sido variables y no nos han permitido estimar el momento de la transmisión del VIH de la madre al niño.

5.5 Recogida de datos y fuentes de información

Los datos fueron obtenidos de las siguientes fuentes:

- Los datos relativos a las estimaciones poblacionales fueron obtenidos del documento del Ministerio de Salud de Kenia "District Health Sector Plans 2008/2009" for Busía, Samia and Bunyala Districts.
- Los datos relativos a la actividad asistencial fueron obtenidos en registros de las consultas prenatales y de las salas de parto del Ministerio de Salud (MoH) donde se obtenían los datos numéricos de mujeres atendidas, mujeres testadas y mujeres VIH positivas. Los datos eran cuantificados sin que existiera ninguna identificación de cada paciente
- Libro de salud: Cada paciente guarda su denominado "Libro de salud". Los diferentes profesionales que atienden a las pacientes registraba datos que se consideraban relevantes. No estaba reglada la información que debía recogerse. Estos libros de salud podían utilizarse como fuentes de información para completar la historia clínica de las pacientes incluidas en el programa.
- Historia clínica: Tras la inclusión en el programa de PTMI, a cada paciente se le abría una historia clínica y se le asignaba un número de identificación. El formulario utilizado estaba diseñado tanto para ser usado por los clínicos en el seguimiento de la paciente durante el embarazo como para el seguimiento posterior del recién nacido hasta el diagnóstico definitivo. La información era consignada por los trabajadores que atendían cada día a las pacientes, normalmente trabajadores del Ministerio de Salud. Los formularios se diseñaron en papel autocopiativo de manera que una copia de cada visita se remitía periódicamente a las oficinas de MSF donde siempre la misma persona transfería los datos al software FUCHIA, a través del cual se realizaba el análisis de la información. La otra copia se quedaba en el centro de salud, donde se archivaba y se sacaba cada vez que la paciente acudía. Hasta que se obtenía un diagnóstico definitivo, la información referente al recién nacido se registraba en el mismo formulario que se usaba para la madre y se le identificaba con el mismo número de registro más la letra B seguida de

números correlativos en caso de partos múltiples o de mujeres que durante el periodo de estudio hubieran tenido más de un hijo.

5.6 Variables

5.6.1 Variables recogidas de los registros del Ministerio de Salud

- Número de mujeres atendidas en las consultas de atención prenatal: el dato recogido es solamente numérico, sin identificación de las pacientes. Para evitar duplicidades se recoge el número de mujeres atendidas de un libro de registro específico para primeras visitas del Ministerio de Salud.
- Número de mujeres testadas para VIH en consultas de atención prenatal: Se recoge del libro de actividad diaria de cada centro.
- Número de mujeres testadas para VIH en las salas de parto: Se recoge del libro de la sala de partos. Se especifica si las mujeres habían sido testadas previamente o si el test se realiza en ese momento.
- Número de mujeres VIH positivas : Se recoge el número de mujeres VIH positivas en las consultas de atención prenatal y en las salas de parto de forma separada.

5.6.2 Variables recogidas en la historia clínica y Libro de Salud

- Número de mujeres incluidas en el programa de PTMI:Se recoge el número de mujeres incluidas en el programa de PTMI. No se especifica si han sido diagnosticadas en clínicas de atención prenatal o en sala de partos
- Edad de la madre: Recogida en años
- Semana de gestación al ser incluidas: Recogida en semanas completas
- Lugar de parto
  - Domicilio

- Centro de salud
- Hospital

- Tipo de parto
  - Vaginal
  - Cesárea
- Tratamiento farmacológico recibido por la madre durante el embarazo y duración. La información se recogía en cada visita, en el momento del parto y se actualizaba en cada visita postparto hasta que finalizaba la intervención farmacológica según protocolo.
  - Triple terapia, especificando qué fármacos la componen y duración en semanas
  - Monoterapia con ZDV y duración en semanas
  - Ningún tratamiento
- Tratamiento farmacológico recibido por la madre durante el parto y postparto inmediato
  - Dosis única de nevirapina
  - Zidovudina + lamivudina dosis única
  - Triple terapia, especificando que fármacos la componen
- Tratamiento farmacológico recibido por el bebé y duración
  - Dosis única de nevirapina
  - Zidovudina y duración en semanas
- Tipo de alimentación elegida: Se recoge en el parto o en la primera visita después. Es la opción referida por la madre, se actualiza en sucesivas visitas pero no se comprueba cumplimiento.
  - Lactancia materna exclusiva
  - Lactancia artificial
  - Lactancia mixta
- Resultados del test realizado al bebé. Fecha y tipo
  - Primera determinación de ADN por PCR

- Segunda determinación de ADN por PCR
- Test de anticuerpos

- Diagnóstico final del niño expuesto tras finalizar la lactancia
  - VIH positivo
  - VIH negativo

5.7 Método de diagnóstico del VIH

5.7.1 Mujeres embarazadas

El diagnóstico del VIH en las mujeres embarazadas se realizaba en las propias consultas de atención prenatal mediante test rápidos usando sangre capilar que detectaban anticuerpos anti VIH. Se realizaba una estrategia test en serie; un primer test mediante el test Abbott Determine HIV-1/ 2 [Abbott Laboratories, Abbott Park, IL]. En caso de ser positivo, se realizaba de nuevo el test usando STAT-PAK HIV-1/2 [Chembio Diagnostics Inc., NY]; si ambos resultados eran positivos, se consideraba a la mujer VIH positiva. En caso de discordancia entre estos dos primeros test, se realizaba una tercera determinación, también con test rápido, mediante el test Uni-Gold HIV (Trinity Biotech Plc, Bray, Ireland). La estrategia se realizaba de acuerdo con los protocolos del Ministerio de Salud de Kenia y Médicos Sin Fronteras solamente facilitaba los test en caso de desabastecimiento.

El resultado se comunicaba inmediatamente a las mujeres.

5.7.2 Niños expuestos al VIH

Los niños nacidos de madres VIH positivas se diagnosticaban siguiendo la estrategia previamente descrita; los menores de doce meses, mediante técnicas virológicas y los mayores, mediante determinación de anticuerpos anti VIH con test rápidos.

5.8 Cálculo del tamaño muestral y precisión de las estimaciones

Los datos que se presentan en esta tesis doctoral se obtuvieron de un programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en condiciones de vida real y no en un contexto de investigación, por lo que no se realizó ningún cálculo previo de tamaño muestral. Se testó a todas las mujeres que aceptaron el test y se incluyó en el programa a todas las VIH positivas que según práctica clínica habitual así lo decidieron.

El tamaño de nuestra muestra nos permite estimar la prevalencia del VIH en la población de mujeres embarazadas (objetivo 2) con un nivel de confianza del 99% y una precisión del 0,5%, teniendo como referencia una prevalencia del VIH del 8% en mujeres entre 15-49 años según los datos publicados en el informe KDHS 2008 [45] .

Para el cálculo de la cobertura de nuestro programa (objetivo 3), el tamaño de nuestra muestra nos permite estimar dicha cobertura con un nivel de confianza del 99% y una precisión del 3,8%. Para este caso hemos considerado un 50% de cobertura esperada.

El tamaño de nuestra muestra nos permite estimar la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH (objetivo 4) con un nivel de confianza del 99% y una precisión del 5,7%, considerando una proporción esperada de transmisión del 50%.

5.9 Consideraciones éticas

El estudio cumple con las normas de buena práctica clínica y con la legislación vigente. El programa obtuvo la aprobación del Ministerio de Salud del Gobierno de Kenia. Los datos que se presentan recogen la labor asistencial sin que se haya realizado ninguna intervención diferenciadora en aquellas mujeres que son incluidas en el seguimiento de este programa. Todos los datos utilizados han sido anonimizados durante su análisis. La organización MSF España ha autorizado el análisis y publicación de estos datos.

5.10 Análisis estadístico

5.10.1 Estimación de la prevalencia del VIH

Se estima la prevalencia del VIH en las mujeres embarazadas del distrito de Busía mediante el cálculo de la proporción de mujeres VIH positivas entre todas las testadas en las consultas de atención prenatal del programa. Presentamos los datos con el correspondiente intervalo de confianza al 95%.

5.10.2 Cálculo de la cobertura del programa

En la literatura publicada se utilizan diferentes métodos para calcular la cobertura de los programas (CP) de PTMI, sin que exista un acuerdo entre los distintos autores ni una norma establecida. En nuestro estudio hemos utilizado una modificación del método propuesto por Temmerman et al. en un trabajo publicado en el año 2003 [172] y hemos definido la cobertura como:

CP= Número de parejas madre-bebé que reciben alguna intervención farmacológica/total de mujeres embarazadas VIH+ identificadas en el periodo de estudio

Se ha considerado para el cálculo de la cobertura en el numerador cualquier intervención farmacológica encaminada a prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH realizada sobre la madre (durante el embarazo o el parto) o sobre el bebé tras el nacimiento. El cálculo se realiza con la información disponible al finalizar el periodo de estudio manteniéndose constante la población de referencia definida por todas las mujeres diagnosticadas de VIH durante el mismo periodo.

Se calcula la cobertura con su correspondiente intervalo de confianza al 95%.

En algunos trabajos se utiliza como denominador a las que son incluidas en el programa; en otros, a las que completan seguimiento o incluso solamente a los recién nacidos vivos. Consideramos que usar como denominador a todas las mujeres VIH + diagnosticadas en el periodo de estudio es la forma más

adecuada de estimar el impacto real de nuestro programa, puesto que el objetivo último es tratar al 100% de las mujeres VIH positivas.

5.10.3 Cálculo de la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH

Para estimar la tasa de transmisión (TR) maternoinfantil del VIH, hemos utilizado el denominado Método Directo de cálculo de la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH descrito por "The Working Group on Mother-to-child transmission of HIV" en 1993[173] . Según este método, es preciso hacer una correcta clasificación de los niños expuestos en infectados, no infectados o situación indeterminada en caso de que no se haya podido establecer un diagnóstico definitivo de infección por el VIH. Hemos adaptado las definiciones propuestas en estas recomendaciones a los métodos diagnósticos actuales y los recursos de nuestro programa. Resumimos las definiciones en la tabla 10.

Los niños se clasifican como VIH positivos (n+)	**Los niños se clasifican como VIH negativos (n-)**	**Los niños se clasifican en situación de infección indeterminada (n?)**
Análisis de ADN por PCR positivo en cualquier momento	Análisis de ADN por PCR negativo al menos seis semanas tras finalizar la lactancia.	Pérdida de seguimiento antes de establecerse el diagnóstico final y sin datos clínicos de que exista infección por VIH.
Persistencia de anticuerpos anti-VIH después de los dieciocho meses de vida	Anticuerpos anti-VIH negativos después de los doce meses de vida si ha finalizado la lactancia.	
Fallecimiento antes de poder establecer un diagnóstico definitivo de infección por una causa probablemente relacionada con el VIH (Diagnóstico clínico de SIDA o síntomas de VIH cuando el niño fue visto por última vez)	Fallecimiento antes de poder establecer un diagnóstico definitivo de infección por una causa probablemente no relacionada con el VIH y sin que hayan existido signos de infección por VIH.	Fallecimiento sin que exista ninguna información adicional.

Tabla 10: Definición utilizada de niños VIH positivos, VIH negativos y situación indeterminada de infección

El Método Directo aplica estas definiciones a cohortes de niños expuestos, en los que existe suficiente tiempo de seguimiento y establece tres niveles de estimación de la tasa:

- **La estimación mínima** considera que todos los niños definidos como indeterminados son VIH negativos

TR= n+/N

- **La estimación intermedia** excluye a los niños clasificados como indeterminados del cálculo, asumiendo que la proporción de infección será la misma que en los niños en los que se conoce el estado definitivo de infección.

TR= n+/(n+)+(n-)

- **La estimación máxima** asume que todos los niños considerados indeterminados son VIH positivos

TR= (n+)+ (n?)/N

Estimación mínima	**Estimación intermedia**	**Estimación máxima**
TR= n+/N	TR= n+/(n+)+(n-)	TR= (n+)+(n?)/N
TR: Tasa de transmisión N: Cohorte de niños expuestos n+: Niños clasificados como VIH positivos n-: Niños clasificados como VIH negativos n?: Niños clasificados como VIH indeterminado		

El error estándar de la tasa de transmisión obtenida con el Método Directo se calcula con el método estandarizado para las proporciones.

95% IC (TR)= TR +- 1,96*√ TR*(1-TR) /D

Siendo:

- TR: la tasa de transmisión entre 0 y 1
- D el denominador usado para el cálculo que según la estimación puede ser N, o (n+)+(n-)

En nuestro estudio consideramos la estimación intermedia de la tasa de transmisión del VIH como resultado principal, aunque calculamos también la estimación mínima y máxima y analizamos las diferencias obtenidas. La principal limitación del Método Directo para el cálculo de la tasa de transmisión es la amplia diferencia encontrada entre la mínima y la máxima estimación en situaciones de alta mortalidad por VIH o muchas pérdidas en el seguimiento. Ambas situaciones son frecuentes en los programas de PTMI que se desarrollan en situaciones de práctica clínica habitual, como es nuestro caso. Pero, puesto que no disponemos de una cohorte de control de niños no expuestos al VIH en seguimiento que permita comparar tasas de mortalidad, este método es el recomendado por este grupo de expertos.

5.10.4 Estimación de la magnitud del riesgo asociado a la transmisión del VIH en función del tratamiento farmacológico

Para estimar la magnitud del riesgo asociado a la transmisión del VIH en función del tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebé incluidas en el programa, se calculó la Odds Ratio (OR) de la trasmisión maternoinfantil en función de los fármacos recibidos, agrupando las intervenciones en tres categorías:

- **Protocolo completo**: el régimen farmacológico recibido se ajusta a las recomendaciones de la OMS
- **Protocolo parcial:** el régimen farmacológico recibido por las parejas madre-bebé no se ajusta a lo recomendado por la OMS.
- **No intervención:** ni la madre ni el bebé han recibido ninguna intervención farmacológica para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH.

Se presentan los resultados con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Los datos se analizaron utilizando los programas FUCHIA (Epicentro) y EPIDAT.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Objetivo 1: Describir la actividad asistencial en los centros sanitarios del distrito de Busía

Los datos relativos a la actividad asistencial están extraídos del informe "District Health Sector Plans 2008/2009 for Busía, Samia and Bunyala Districts" publicado por el Ministerio de Salud de Kenia. Puesto que nuestro programa se circunscribía a las zonas rurales del distrito no hemos recogido la información relacionada con la actividad asistencial del Hospital de Busía.

6.1.1 Consultas de atención prenatal

Entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2008, el Ministerio de Salud de Kenia estimaba en 29921 el número de mujeres embarazadas en el distrito de Busía. En las consultas de atención prenatal de esa misma zona se registraron 21890 mujeres que fueron atendidas al menos una vez, lo que supone una cobertura de atención prenatal estimada del 73% (IC 95%:72,6-73,6). En la tabla 11 se presentan los datos desglosados por años.

Año	Población asignada teórica	Nº. de embarazos estimados	Nº. de mujeres atendidas en las consultas de control prenatal
2006	223 603	11 850	8332 (70%)
2007	193 821	10 272	7074 (69%)
2008	147 151	7799	6484 (83%)
Total	564 575	29 921	21 890 (73%)

Tabla 11 Número de mujeres atendidas en las consultas de control prenatal 2006-2008

6.1.2 Maternidades y salas de parto

Los datos que presentamos relativos a la actividad asistencial de las maternidades en el distrito comprenden el periodo entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de agosto de 2008. Durante este periodo, 2915 mujeres dieron a luz en alguno de los centros sanitarios del distrito de Busía incluidos en nuestro programa, lo que supone solo el 20% del total de partos

estimados en el periodo y representa una caída muy importante respecto al 73% de mujeres atendidas en los controles prenatales.

Año	**2007**	**2008**	**Total**
Nº. de partos atendidos	1950	965	**2915**
Porcentaje de partos atendidos en relación a embarazos estimados en la población	19%	21%	20%
Nº. de mujeres VIH + que dan a luz en los centros sanitarios	147	89	236
Porcentaje de mujeres VIH+ entre todos los partos	7,5%	9 %	8%
Nº. de mujeres que nunca se han testado	71	24	95
Porcentaje de mujeres no testadas del total de partos atendidos	4%	2%	3%
Nº. de test de VIH hechos en el parto	56	56	63
Nº. de test VIH +	18	1	19
Porcentaje de pruebas VIH +	32%	14%	30%

Tabla 12. Partos atendidos en las maternidades y test de VIH realizados.

El porcentaje de mujeres VIH positivas entre las que acuden a dar a luz a un centro sanitario es de un 8%, ligeramente superior, como se verá más adelante, al encontrado en las clínicas de control prenatal, que fue de un 7,4%. Un 3% de mujeres llegan al parto sin saber si son VIH positiva y, aunque en el parto se testa a una

mayoría de ellas (63/95), existe un 34% de mujeres a las que no se les realiza el test. Sin embargo, entre las testadas un 30% resultaron ser VIH positivas.

6.2 Objetivo 2: Estimar la prevalencia del VIH en las mujeres embarazadas en el distrito de Busía desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre del 2008.

Durante el periodo de estudio, 22566 mujeres aceptaron que se les realizara el test del VIH en las consultas de control prenatal. De ellas, 1668 resultaron ser VIH positivas, lo que implica una prevalencia de infección del 7.4% (IC 95%:7,05-7,73).

En nuestro estudio el número de mujeres testadas supera virtualmente al número de mujeres atendidas por primera vez durante el embarazo. La causa de esta incongruencia es la forma en la que se recogían los datos en los registros del Ministerio de Salud. Para evitar duplicidades, recogíamos el número de mujeres atendidas del registro de primeras visitas y las testadas, del registro de actividad diaria. En el primero solo se consignan las mujeres que son vistas por primera vez en el embarazo; sin embargo, en el de actividad diaria se contabilizaban los test realizados a todas las atendidas, independientemente de si era su primera visita o no. En nuestros centros algunas mujeres procedían de otras zonas y venían solo a realizarse el test aunque su primera consulta prenatal había sido en otro sitio y por tanto no se incluían entre las atendidas por primera vez, pero sí entre las testadas.

De las 1668 mujeres que resultaros ser VIH positivas, solamente 1036 fueron registradas en el programa de PTMI, es decir, un 62% de todas ellas, mientras que 632 fueron pérdidas de seguimiento. En la figura 6 se detalla el diagrama de flujos de las pacientes en el estudio.

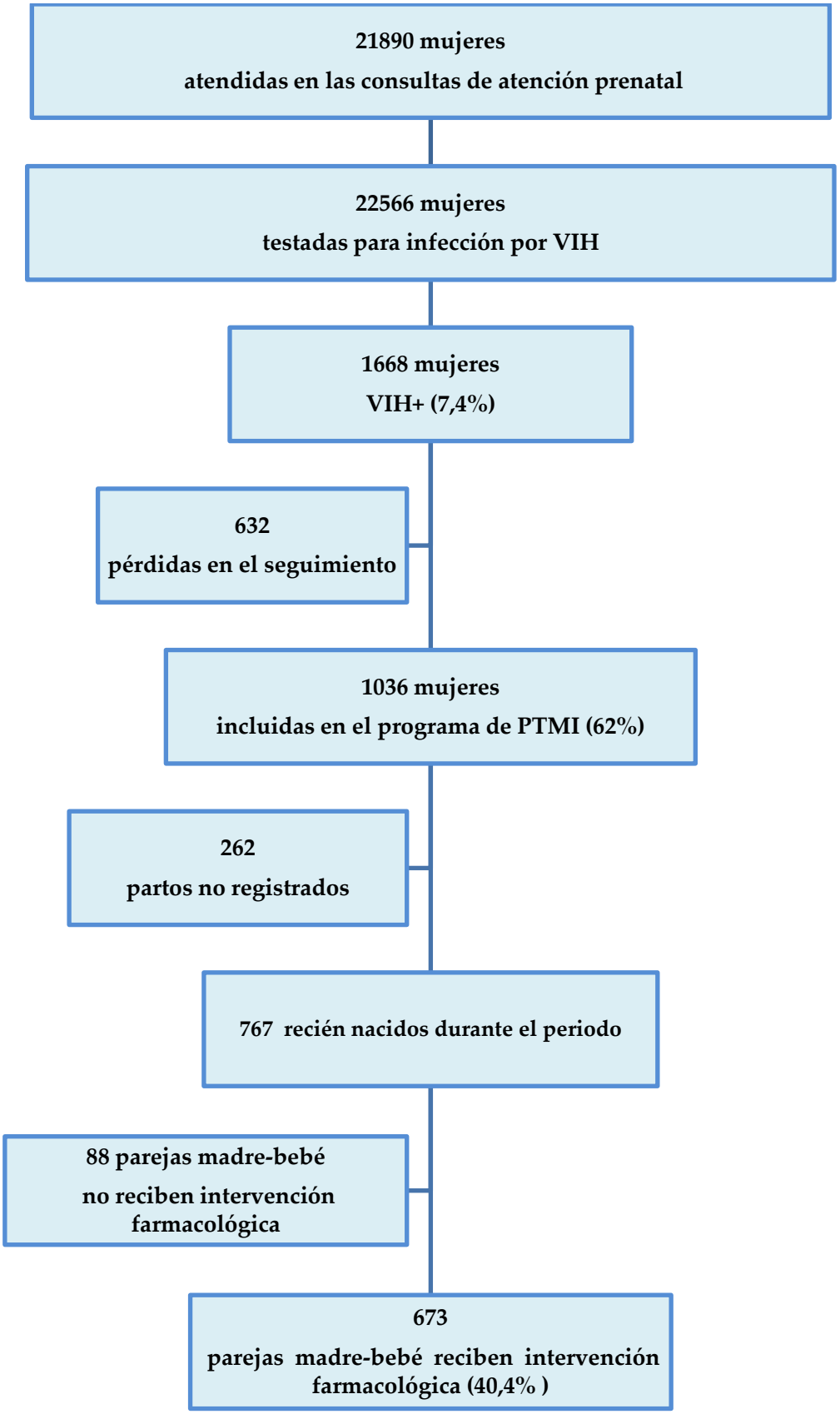

Figura 6: Diagrama de flujo de pacientes en el estudio

En la tabla 13 aportamos los resultados de las mujeres registradas en el programa desglosadas por años.

	2006	2007	2008	TOTAL
Mujeres testadas	8737	7133	6484	22566
Mujeres VIH positivas	714	536	418	1668 (7,4%) (IC95% 7,05-7,73)
Mujeres incluidas en el programa	151 (21%)	517 (96%)	368 (88%)	1036 (62%)

Tabla 13. Mujeres VIH positivas registradas en el estudio por año.

6.3 Objetivo 3: Calcular la cobertura del programa de prevención de transmisión maternoinfantil (PTMI) del VIH en el distrito de Busía desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008 y describir las variables sociodemográficas y obstétricas de las mujeres incluidas en el estudio.

Durante el periodo de estudio, se registraron 767 bebés nacidos de madres incluidas en el programa y 673 parejas madre-bebé recibieron alguna intervención farmacológica para intentar disminuir la transmisión maternoinfantil del VIH. Teniendo en cuenta que 673 parejas recibieron alguna intervención y que durante el periodo se habían identificado 1668 mujeres VIH positivas, la cobertura estimada del programa fue del 40,4% (IC 95%: 37,9-42,7) (Fig. XXX).

Como se ha descrito con anterioridad, existen en la literatura diferentes formas de calcular la cobertura de los programas de PTMI. En algunas publicaciones se usa como población de referencia (denominador) solo a las mujeres que son incluidas en el programa, en cuyo caso nuestra cobertura estimada sería del 65% (IC 95%: 62-67,9); en otros trabajos, solo consideran el número total de recién nacidos y en ese caso la cobertura estimada sería del 87,7% (IC95% 85,3-90,1).

En la tabla 14 se describen las características sociodemográficas de las 767 mujeres VIH positivas que dieron a luz durante el periodo de estudio. La media de la edad gestacional en el momento de la inclusión en el programa fue de 26 semanas. La

mayoría de las mujeres, 425 (55,4%), dieron a luz en casa y casi todas ellas, 749 (98,8%), tuvieron un parto vaginal. La lactancia materna exclusiva fue la opción elegida y referida por un mayor número de mujeres, 528 (68,8%), para alimentación del recién nacido, mientras que 151 (19,7%) optaron por la alimentación mixta y solo 88 (11,5%) eligieron la fórmula artificial. Se trata de la opción expresada por las mujeres tras el parto y se actualizaba esta información en las sucesivas visitas de seguimiento aunque no se podía confirmar la adherencia a la opción referida. Todas las parejas madre-bebé atendidas en algún centro sanitario durante el parto habían recibido alguna intervención farmacológica, sin embargo 46 mujeres (10,8%) de las 425 que dieron a luz en casa no recibieron ningún tratamiento.

Variables	N=767	%
Edad		
< 16 años	0	-
≥ 16 a < 18	19	2,5
≥18 a < 25	280	36.5
≥ 25 a < 35	401	52.3
≥ 35	56	7,3
Desconocida	11	1.4
Edad gestacional al entrar en el programa [semanas (1) (media, DE)]	26	7 (DE)
Lugar de parto y tratamiento PTMI		
Centro sanitario Recibieron tratamiento PTMI	313 313	41 100
Parto en casa Recibieron tratamiento PTMI	425 379	55,4 89,2
Desconocido	29	3,6
Tipo de parto		
Vaginal (2)	749	98.8
Cesárea	9	1.2
Tipo de alimentación	N	%
Lactancia exclusiva	528	68,8
Fórmula artificial	88	11,5
Mixta	151	19,7

Tabla 14 . Características sociodemográficas y obstétricas de las mujeres VIH positivas que dieron a luz durante el periodo de estudio. (1) N= 726 (2) N= 758

6.4 Objetivos 4 y 5: Estimar el riesgo de transmisión maternoinfantil del VIH en las parejas madre-bebé incluidas en el programa de prevención maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008 y comparar las diferentes estimaciones.

Según se detalla en la figura (xxx), los 767 recién nacidos durante el periodo de estudio son la cohorte de niños expuestos denominada N. De ellos, 309 (40, 2%) bebés completaron el seguimiento según el protocolo y estaba confirmado el diagnóstico final de VIH, siendo 260 VIH negativos (n-) y 49, VIH positivos (n+). De los 28 (3.6%) bebés que habían fallecido, 9 de ellos tenían un primer test negativo, mientras que de los otros 19 no tenemos ninguna información adicional. Al finalizar el periodo de estudio,

282 (36.7%) casos fueron considerados censuras administrativas; en 187 (24,4%) de estos casos censurados se había realizado un primer test con resultado negativo y estaba pendiente el segundo, porque continuaba la lactancia materna, mientras que de 95 (12,3%) de ellos no se tenía todavía el primer test. Por último, 148 (19.3%) se consideraron en ese momento pérdidas de seguimiento, porque no habían acudido a las citas previstas o habían transcurrido más de seis meses desde la última visita (figura 7). De estos 148 bebés perdidos sabemos que 24 (16,2%) no habían recibido, ni ellos ni sus madres, ninguna intervención farmacológica para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH pero los restantes 124 (83,8%) sí habían recibido fármacos.

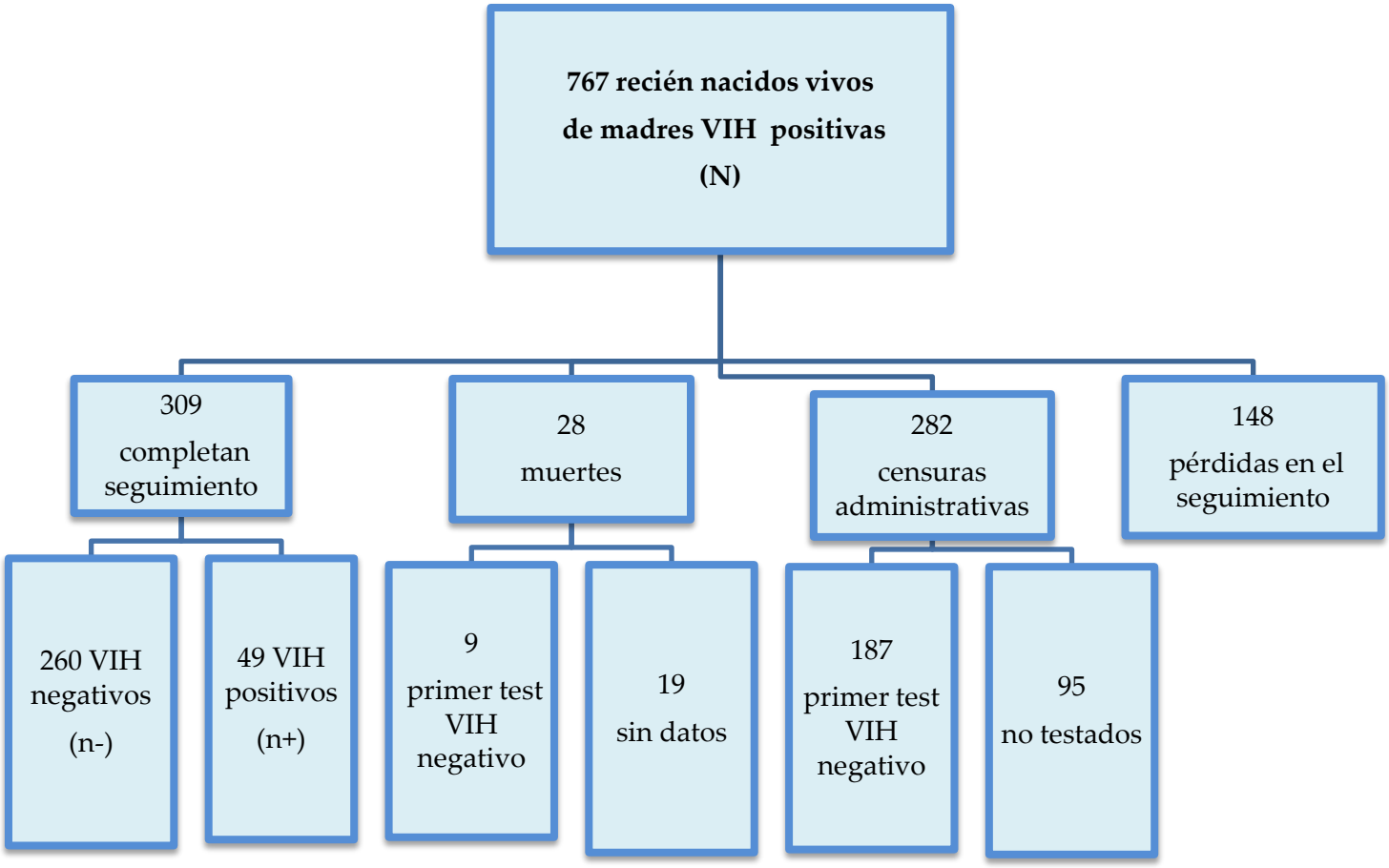

Figura 7: Diagrama de flujo de los recién nacidos expuestos nacidos durante el periodo de estudio.

6.4.1 Cálculo por el Método Directo; estimación intermedia

TR=n+/(n+)(n-)

Usando el método de cálculo descrito, la estimación intermedia de la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH tras el periodo de lactancia fue:

TR= 49/309= 15,9% IC 95% (11,6-20,1).

Para este cálculo hemos excluido los 28 niños que sabemos fallecieron, ya que no tenemos certeza de la causa de la muerte; pero, puesto que sabemos que 9 tenían un primer test negativo, podemos asumir que 19 de ellos fallecieron de una causa relacionada con el VIH y 9, por otras causas.

Así pues, en ese caso la tasa de transmisión estimada sería:

TR= 20,17 % IC95%(15,7-24,6%).

6.4.2 Cálculo por el Método Directo; estimación mínima

(TR=n+/N)

Asumimos nuevamente que de los fallecidos, diecinueve fueron por causas relacionadas con el VIH y nueve, por otros motivos. La tasa de transmisión estimada sería por lo tanto:

TR= (68/767)= **8,9% (IC95%:6,8-10,9)**

6.4.3 Cálculo por el Método Directo; estimación máxima

TR= (n+)+(n?)/ N

Para realizar esta estimación, es fundamental definir adecuadamente aquellos niños que van a ser considerados a efectos del cálculo de la tasa como en estado indeterminado de infección. Presentamos dos supuestos:

5.2.1.1.1 Consideramos niños en estado indeterminado de infección a todos aquellos para los que no existe un diagnóstico final del VIH (n?=458). En este caso la tasa de transmisión estimada sería

TR = 49+458/767)= **66,1% (IC 95%:62,6-69,5)**

5.2.1.1.2 Definimos como niños en estado indeterminado a todos aquellos que nunca habían sido testados, incluyendo los 19 fallecidos en esta situación. Consideramos para este cálculo n- a todos aquellos que su primer test resultó ser negativo (9 fallecidos+ 187 con un primer test negativo), siendo la tasa de trasmisión estimada en este supuesto:

TR= (49+262)/767)= **40,5 (IC 95%:37-44,1)**

6.5 Objetivo 6: Describir los tratamientos farmacológicos recibidos por las parejas madre-bebé para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH incluidos en el programa de PTMI del VIH en el distrito de Busía.

Durante el periodo de estudio, se registraron 767 nacimientos de mujeres incluidas en el programa. En 94 (12,3%) de estos casos ni la madre ni el bebé habían recibido ninguna intervención farmacológica, mientras que el resto de las parejas, 673 (87,7%), habían recibido algún fármaco. Sin embargo, solo 204 parejas (26,6%) recibieron los tratamientos acorde con los protocolos previstos. Consideramos en este grupo a las 86 mujeres en tratamiento con triple terapia (TARGA) cuyos bebés recibieron ZDV con o sin dosis única de NVP y a las 118 mujeres que recibieron profilaxis con ZDV durante el embarazo y cuyos bebés recibieron ZDV y NVP. El resto de las 469 parejas madre-bebé, que suponen un 61,1% de los casos, recibieron regímenes farmacológicos incompletos.

El tratamiento que con más frecuencia recibieron las mujeres embarazadas fue la dosis única de nevirapina (29,6%), un pequeño porcentaje de estas (6,1%) sin cobertura de ZDV+3TC en el postparto. En segundo lugar, lo más frecuente fue la profilaxis con

ZDV durante el embarazo (27,9%), a continuación, el grupo de mujeres que no habían recibido nada (24,4%), y por último, aquellas que estaban en tratamiento con triple terapia por su propia salud, (18,1%).

Entre los bebés, lo más frecuente fue la dosis única de NVP más ZDV (44,7%). El 28% había recibido solo la dosis única de NVP, un 24% no había recibido nada y una minoría, el 3,3%, solo ZDV. En la tabla 15 resumimos los regímenes farmacológicos recibidos.

	Tratamiento recibido por el bebé									
	Sin tratamiento		**NVP DU(parto) + ZDV (4-6 semanas)**		**ZDV (4-6 semanas)**		**NVP DU (parto)**		**Total**	
Tratamiento recibido por la madre	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TARGA	20	11	75	21,9	11	44,0	33	15,3	139	18,1
ZDV (embarazo) + NVP DU + (ZDV-3TC) (parto)	30	16,2	118	34,4	5	20,0	61	28,4	214	27,9
NVP DU(parto)+ (ZDV-3TC) (parto y postparto)	33	18	105	30,6	7	28,0	35	16,3	180	23,5
NVP DU(parto)	7	3,8	15	4,4	1	4,0	24	11,2	47	6,1
Sin tratamiento	**94**	51	30	8,7	1	4,0	62	28,8	187	24,4
Total	184	24%	343	44,7%	25	3,3%	215	28%	**767**	100

Tabla 15: Regímenes farmacológicos recibidos por las parejas madre-bebé incluidos en el estudio.

6.6 Objetivo 7: Magnitud del riesgo de trasmisión del VIH asociado al tratamiento farmacológico recibido por las parejas madre-bebé incluidas en el programa de prevención maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía desde el 1 de enero del 2006 hasta el 31 de diciembre de 2008.

Como ya se ha expuesto anteriormente, para estimar la magnitud del riesgo asociado a la transmisión del VIH en función del tratamiento

farmacológico recibido por las parejas madre-bebé, se ha calculado la Odds Ratio (OR) de la trasmisión maternoinfantil según los fármacos recibidos, agrupando las intervenciones en tres categorías:

- **Protocolo completo**: el régimen farmacológico recibido se ajusta a las recomendaciones de la OMS.
- **Protocolo parcial:** el régimen farmacológico recibido por las parejas madre-bebé no se ajusta a lo recomendado por la OMS.
- **No intervención:** ni la madre ni el bebé han recibido ninguna intervención farmacológica para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH.

De los 309 recién nacidos expuestos, en los que existía un diagnóstico final, 80 parejas, (25,9%), habían recibido un protocolo completo; 205 (66,3%) lo habían completado de forma parcial y solamente 24 (7,8%) no habían recibido ninguna intervención farmacológica. En comparación con las parejas que habían recibido un protocolo completo (OR=1,00), la OR de infección fue de 4,6 (IC 95%: 1,4-15,4) en las que recibieron un protocolo parcial y de 42,8 (IC95%:10,3-176,8) en las parejas que no habían recibido ninguna intervención. Resumimos estos datos en la tabla 16.

Intervención PMTC	Total	VIH Negativo	VIH Positivo	*OR (95%CI)*
Protocolo completo	80	77	3	1
Protocolo parcial	205	174	31	4,6 (IC 95%: 1,4-15,4)
No intervención	24	9	15	42,8 (95% CI 10,3-176,8)
Total	*309*	*260*	*49*	-

Tabla 16: Odds ratio de transmisión maternoinfantil del VIH según protocolo farmacológico. Protocolo completo: el régimen farmacológico recibido se ajusta a las recomendaciones de la OMS. **Protocolo parcial**: el régimen farmacológico recibido por las parejas madre-bebé no se ajusta a lo recomendado por la OMS. **No intervención**: ni la madre ni el bebé han recibido ninguna intervención farmacológica.

DISCUSIÓN

7 DISCUSIÓN

En una población de mujeres embarazadas con una prevalencia del 7,4%, la cobertura alcanzada por el programa de PTMI, definida como la proporción de parejas madre-bebé que habían recibido cualquier tratamiento antirretroviral entre las mujeres VIH positivas identificadas en el periodo de estudio, fue del 40%. La tasa de transmisión maternoinfantil del VIH estimada por el Método Directo de cálculo (estimación intermedia) tras finalizar el periodo de lactancia fue del 15,9%. La odds ratio de transmisión en el subgrupo de bebés con un diagnóstico de VIH definitivo fue de 4,6 entre los que recibieron un tratamiento incompleto y de 42,8 veces mayor entre los que no recibieron nada, frente a las parejas que habían recibido un protocolo completo.
En la interpretación de los resultados de este trabajo deben tenerse en cuenta diferentes consideraciones metodológicas que pueden afectar a su validez interna y externa. Una de nuestras principales limitaciones es el sesgo de información que se deriva de las condiciones de práctica clínica habitual, en las que se recogieron los datos que dan lugar a esta tesis doctoral, y de las características tan específicas que tienen los programas de PTMI. En contextos como el de Busía, con un sistema sanitario débil y con muchas limitaciones tanto de medios técnicos como humanos, la recogida de los datos de los pacientes presentaba muchas dificultades. Todo se realizaba mediante registros manuales, ya que no existía ningún sistema informático en las consultas y los pacientes no poseían ningún número identificativo personal. Una vez que las pacientes eran incluidas en el programa, sí se recogían datos en las clínicas, que después eran procesados informáticamente por parte de Médico Sin Fronteras, pero siempre con un objetivo asistencial, no de investigación. Los trabajadores del Ministerio de Salud de los distintos centros rotaban mucho en sus puestos y entre ellos existían grandes diferencias de motivación hacía la recogida de datos. La pérdida de información, pese a los arduos esfuerzos realizados, ha sido muy importante y, lógicamente, esto ha afectado a la calidad de nuestro trabajo.

Además, en los programas de PTMI se da la circunstancia de que el sujeto que entra en el programa es la mujer embarazada, mientras que el resultado principal, la infección del VIH, se mide en el bebé. La lactancia materna prolongada es la norma, por lo que

el periodo de seguimiento necesario para la evaluación final del bebé es muy largo. Las pérdidas en el seguimiento de las pacientes en los programas de PTMI son comunes y generalizadas en todas las publicaciones y, sin duda, condicionan los resultados obtenidos[174] [154].En nuestro programa, integrado en las clínicas del Ministerio de Salud, no disponíamos de los medios necesarios para hacer seguimiento activo de las mujeres y los bebés que dejaban de acudir; por tanto no tenemos información sobre los motivos de esas pérdidas o de sus características. Esto introduce sesgos de selección importantes, porque no podemos descartar que las características clínicas de las pacientes que no acuden no sean diferentes de las que sí lo hacen. Por ejemplo, no sabemos con exactitud cuántos bebés han fallecido entre los que figuran como pérdidas, lo que es, sin duda, una limitación importante.

Varios autores recomiendan realizar una evaluación de lo que se denomina "la cascada del programa de PTMI", que va desde que se ofrece el test a la mujer embarazada hasta el diagnóstico definitivo de su hijo/a [152] [166]. Esto implica realizar una evaluación en diferentes puntos del proceso y no solo dar la tasa de infección en los niños expuestos. La forma de definir y evaluar cada paso de los programas de PTMI es variable en la literatura y hace que los resultados de los diferentes trabajos sean difíciles de comparar. En nuestro trabajo, hemos decidido calcular los indicadores pensando en evaluar el impacto del programa y no solo analizar el resultado de transmisión del VIH de madres a hijos en los que se ha completado el seguimiento.

La prevalencia de VIH en la población de mujeres embarazadas atendidas en las clínicas de control prenatal del distrito de Busía fue del 7,4% (IC 95% 7,05-7,73). Este dato es similar a lo publicado por otros autores [175] y a lo encontrado en las encuestas poblacionales realizadas en Kenia durante los años en los que se desarrolló el trabajo que da lugar a esta tesis doctoral [9] [45] [102]. Pese a lo elevado del número, se confirma con este resultado la tendencia descendente en la prevalencia de infección por el VIH en las mujeres embarazadas en el distrito de Busía [45] [46]. Durante el periodo de estudio 21890 mujeres fueron atendidas por primera vez durante su embarazo en las clínicas de control prenatal del distrito de Busía. Durante el mismo periodo, el Ministerio de Salud de Kenia estimaba que se habían producido en el distrito 29921 embarazos, lo que implicaría que el 73% de las mujeres habían sido atendidas al menos en una ocasión

durante su gestación. Paradójicamente, el número de mujeres embarazadas a las que se les realizó el test de VIH durante este tiempo en las mismas consultas fue de 22566. Pensamos que esta incongruencia se explica por la forma en la que se recogían los datos en los libros de registro. Las clínicas de control prenatal pertenecían al Ministerio de Salud y se trabajaba según práctica clínica habitual con registros manuales en los que no se asignaba ningún número identificativo individual a las mujeres. Para poder obtener una figura lo más real posible del número de mujeres atendidas y minimizar las duplicidades, el Ministerio de Salud recogía ese dato del número de mujeres vistas por primera vez en su embarazo, existiendo un libro de registro específico para estas primeras visitas. Debido al importante estigma asociado a un diagnóstico de VIH positivo, frecuentemente las mujeres acudían a centros sanitarios alejados de sus casas para realizarse el test del VIH y así no ser conocidas por los profesionales del centro sanitario. Es decir, si una mujer acudía a una de las clínicas del distrito procedente de otra zona para hacerse el test, se contabilizaba su resultado; pero si no era la primera visita de su embarazo, no sería registrada en el libro de primeras visitas. De ahí que el número de mujeres testadas resulte virtualmente mayor que el de atendidas. Otro problema importante de los libros de registro del Ministerio era que solo se consignaban los test realizados y no los ofertados, por lo que no podemos saber cuántas mujeres los rechazaban o simplemente a cuántas mujeres no se les ofrecía. El número total de test realizados es muy elevado y además según las estimaciones del Ministerio habríamos testado a más del 75% de las embarazadas en ese periodo (22566 testadas/29921 mujeres embarazadas). Hay que tener en cuenta que, aunque las clínicas donde trabajábamos cubrían una parte muy importante del distrito, no eran todas las que tenía el Ministerio de Salud y existían en la zonas limítrofes otras organizaciones que ofertaban servicios de PTMI del VIH, aparte del propio hospital de Busía.

Creemos, por tanto, que podemos considerar a la población de mujeres testadas como representativa de la población diana y que el dato de prevalencia del VIH obtenido puede ser una estimación bastante precisa de la prevalencia real de infección en las mujeres embarazadas durante ese periodo en el distrito. Nuestros resultados son avalados también, como ya hemos mencionado, por los hallazgos similares en estudios

poblacionales realizados en Kenia en ese periodo. Sin embargo, es una limitación importante de nuestro estudio el no poder analizar cuántas mujeres no fueron testadas ni por qué causas. Pese al gran número de mujeres a las que se realizó la prueba del VIH y a que la estrategia de "opt-out" para la oferta sistemática del test estaba implantada, sería pretencioso concluir que el 100% de las mujeres atendidas fueron testadas. Los trabajos publicados en contextos similares de esa época no alcanzan en ningún caso ese porcentaje, aunque varios programas superan el 90% de mujeres testadas [165] [176] [100] . No podemos descartar, si bien es poco probable, que aquellas mujeres con más riesgo de estar infectadas, y que fuesen conscientes de ello, declinasen la oferta del test teniendo en cuenta el estigma de ser VIH positiva, y por tanto que nuestros resultados infraestimen la prevalencia real.

Según los datos de la OMS, la tasa global de fecundidad entre 2006 y 2008 en Kenia era de 4,6 hijos/mujer, mientras que en la Provincia Oeste ascendía hasta 5,6 hijos/mujer [45]. En un contexto como este, era esperable una actividad asistencial elevada en las consultas de atención prenatal y en las maternidades. Se estimaba que en el país el 47% de las mujeres realizaban al menos cuatro visitas de seguimiento durante el embarazo [45] [177]; pero de nuevo, por la forma en la que se recogían los datos, estos no nos permiten saber si se alcanza esta cobertura en las clínicas del distrito de Busía y solo podemos concluir, como ya hemos dicho, que un 73% de las embarazadas habían sido atendidas al menos en una ocasión. Sin embargo, según los datos obtenidos de los registros del Ministerio de Salud, solo un 20% de las mujeres teóricamente embarazadas en ese periodo habían acudido a un centro sanitario en el momento del parto. Únicamente tenemos información de los años 2007 y 2008 pero nuestros datos son bastante congruentes con lo publicado por el Ministerio acerca de la Provincia Oeste en esos años, donde se estimaba en un 25% las mujeres que daban a luz en un centro sanitario [45]. El porcentaje es bajo y, además, significativamente inferior a la media del país (44%) y a la media de la región africana según la OMS (47%). Hay que considerar que nuestros datos son de la zona rural del distrito, económicamente muy desfavorecida y con escasas infraestructuras. De hecho, la dificultad en el trasporte al centro sanitario y la falta de recursos económicos para hacer frente a los gastos derivados son probablemente motivos determinantes por los que las mujeres no

acudan a las revisiones [164]. Además, culturalmente, al igual que en otras partes de África, estaba muy aceptada la atención al parto en casa por parteras tradicionales [74] [178]. Los servicios de estas parteras no se limitaban al momento del parto, se instalaban en casa de la mujer desde los días previos hasta varios días después y las ayudaban en el inicio de la lactancia o en las necesidades que pudieran surgir.

De las mujeres que acudieron a dar a luz en un centro sanitario, solo un 3% (95 mujeres) refería no haber sido testada previamente del VIH y tampoco aparecía dicho test en su Libro de Salud. Sin embargo, de estas 95 mujeres, 32 de ellas no fueron testadas tampoco en este momento, lo que supone un 34%. Teniendo en cuenta que el porcentaje de resultados positivos es muy elevado (30%), se trata, sin duda, de un momento clave para identificar, aunque sea de forma tardía, a mujeres VIH positivas. Otros autores ya han identificado la realización del test en el parto como un punto crítico en la cascada del programa de PTMI. Existen publicaciones que sugieren que los trabajadores sanitarios son reacios a ofertar el test en ese momento, no lo consideran adecuado ni se sienten cómodos ofertándolo en una situación tan delicada para las mujeres como el parto [75] [76]. Sin embargo, los estudios publicados sugieren que la aceptabilidad del test por parte de las mujeres en ese momento sigue siendo bastante alta [165] [77] [179] [75] . En nuestro programa tampoco se registraban los motivos para no haberse realizado el test, por lo que no podemos saber las causas exactas; no obstante, nuestra hipótesis al respecto es coincidente con lo publicado y pensamos que la oferta del test no era sistemática ni generalizada como sí lo era en las consultas prenatales, donde estaba más instaurada su realización.

De las 1668 mujeres diagnosticadas de VIH en las consultas de atención prenatal, solo 1036 se registraron en el programa de PTMI, lo que supone que el 38% fueron pérdidas en el seguimiento nada más conocer el resultado del test. Esta situación es, sin duda, una importante limitación de nuestros resultados ya que, además, no tenemos ninguna información de las pacientes que deciden no acudir de nuevo a las consultas. En contextos similares al de Busía y en programas que funcionan según práctica clínica habitual, los trabajos publicados tienen porcentajes de pérdidas inaceptablemente igual de altos [154] [180] [181]. Varios autores han identificado el momento de recibir el resultado del test como un punto crítico en la cascada del

programa de PTMI y han destacado la importancia de los consejos que reciben las mujeres en ese momento concreto [181] [158] [74]. En principio, todos los profesionales de las clínicas de atención prenatal habían recibido formación para dar consejo antes y después del test; pero debido a la alta rotación de profesionales, la experiencia entre unos y otros era muy variable, lo que puede haber influido negativamente en la captación de las mujeres. Si analizamos nuestros resultados desglosados por años, existen diferencias importantes entre el primer año, el 2006, cuando solo un 21% de las mujeres fueron registradas en el programa, el 2007 con 96% registradas y el 2008 con un 88% de mujeres registradas. A principios del año 2007 fue cuando se consiguió la plena integración de los servicios de PTMI en las consultas de atención prenatal. Hasta ese momento, las embarazadas VIH positivas eran atendidas en consultas específicas y en días concretos de la semana, lo que podía ser muy estigmatizante para ellas, además de dificultar la accesibilidad. Ya existía en aquel momento literatura que apoyaba la integración de los servicios de atención a mujeres VIH positivas en las clínicas prenatales [182], pero la organización de los centros sanitarios no lo favorecía y debieron realizar cambios estructurales importantes para que esta integración de servicios fuese una realidad. Pensamos que esa forma de atención integrada en las consultas prenatales a todas las mujeres, independientemente de si eran VIH positivas o no, fue clave para disminuir las pérdidas en este punto del programa de PTMI.

Durante el periodo de estudio, se registraron 767 bebés nacidos de madres incluidas en el programa y 673 parejas madre-bebé recibieron alguna intervención farmacológica para intentar disminuir la transmisión maternoinfantil del VIH. Teniendo en cuenta que 673 parejas madre-bebé recibieron alguna intervención farmacológica y que durante el periodo se habían identificado 1668 mujeres VIH positivas, la cobertura estimada del programa fue del 40,4% (IC 95%:37,9-42,7). Como ya hemos mencionado, existen diferentes formas en la literatura de calcular la cobertura de los programas de PTMI y, por tanto, de presentar los resultados, lo cual dificulta la comparación y la interpretación de los diferentes trabajos. En nuestro caso hemos optado por el método propuesto por Temmerman et al.[172], donde se considera en el denominador a todas las mujeres VIH positivas. El objetivo de cualquier programa de PTMI es alcanzar al 100% de las mujeres VIH positivas y a sus hijos y, desde luego, al menos a todas las

diagnosticadas, ya que el fin último es evitar todas las infecciones en los recién nacidos. En algunas publicaciones se usa como denominador para el cálculo de la cobertura solo a las mujeres que son incluidas en el programa [160], en cuyo caso nuestra cobertura estimada sería del 65% (IC 95%: 62-67,9); otros autores consideran incluso únicamente a los recién nacidos [157] y en este supuesto, la cobertura estimada de nuestro programa sería del 87,7% IC (85,3-90,1). Esto mejora los resultados que se publican, pero no los resultados en los pacientes. Por esta razón pensamos que, para poder estimar el impacto real de los programas, es necesario considerar a todas las mujeres VIH positivas diagnosticadas en el denominador al realizar este cálculo. Por ejemplo, aquellas mujeres que continuaban embarazadas en el momento de cierre del estudio están incluidas en el denominador, sin que hayan tenido posibilidad de haber finalizado la intervención preventiva, lo que, efectivamente, podría dar lugar a una estimación de la cobertura más baja de lo que realmente fue. Excluir a estas mujeres del denominador no es posible en este tipo de análisis y además consideramos, como ya hemos mencionado, que lo importante es evaluar el impacto de los programas y no solamente ofrecer datos de las mujeres y sus bebés que completan el seguimiento durante un periodo de tiempo concreto[183 151 152 172].

Otra limitación del programa, derivada también de las circunstancias de vida real en que se desarrolló, es que hemos considerado en el numerador para el cálculo de la cobertura cualquier intervención farmacológica realizada sobre la madre o el bebé. Tal y como ya hemos mencionado, el protocolo de tratamiento farmacológico para la PTMI del VIH vigente en el momento en el que se desarrolla el trabajo que da lugar a esta tesis doctoral, establecía pautas diferentes en función de la situación inmunológica de la madre [145] . Solo se recomendaba TARGA en caso de que la mujer embarazada precisase este tratamiento por su propia salud y dependía de la determinación de los niveles de CD4 que, sin embargo, no era posible realizar en casi ninguna de las clínicas. Puesto que no podemos saber si los tratamiento recibidos eran adecuados a la situación inmunológica de la madre y teniendo en cuenta que todos los regímenes farmacológicos usados, aunque en diferente medida, habían demostrado ser eficaces para disminuir la transmisión maternoinfantil del VIH [28 179 184 185], hemos considerado adecuado contabilizar cualquiera de ellos.

De todos modos, sabemos que la cobertura alcanzada en nuestro programa fue baja, y aunque similar a otros trabajos [160 176 186 172 187 181], está muy lejos del objetivo marcado por la Asamblea General de las Naciones Unidas para el año 2010, que promulgaba que el 80% de mujeres embarazadas deberían tener acceso a todos los servicios de PTMI, desde el test del VIH hasta los tratamientos adecuados para prevenir la transmisión a sus hijos. Nuestros datos son también inferiores a la cobertura global de PTMI del país, publicada por el Gobierno de Kenia [1 45]. Como ya hemos mencionado, en esos informes no se especifica cómo se calcula dicha cobertura y además engloba datos de zonas rurales y de entornos urbanos donde la accesibilidad a los servicios es mucho mayor.

El seguimiento activo de las pacientes que dejan de acudir a las consultas disminuye las pérdidas [157 187] y, por tanto, aumenta el impacto de los programas. En contextos de práctica clínica habitual esto no es posible, pero sin duda es una limitación importantísima de nuestro programa y condiciona la efectividad del mismo. Puesto que no tenemos ninguna información sobre las causas por las que perdemos a las mujeres, hemos de contemplar la posibilidad de que nuestros resultados estén sesgados. Es probable que las mujeres que dejan de acudir lo hagan por motivos de salud, es decir, que estén más enfermas y/o en peor situación inmunológica, lo que hubiese aumentado la tasa de transmisión del VIH en nuestros resultados. No obstante, también es posible la situación opuesta, que aquellas que se encuentran mejor y hayan tenido embarazos previos sean las que menos acuden.

La mayoría de las pacientes incluidas en el programa de PTMI dieron a luz en casa (55,4%); aun así nos parece que es un dato positivo que el 41% acudiera a un centro sanitario, ya que solo un 20% de las mujeres embarazadas no incluidas en nuestro programa acudían a las maternidades. Es posible que los consejos recibidos durante el seguimiento del embarazo sobre los beneficios de dar a luz en un centro sanitario, para su salud y la de sus hijos e hijas, hayan influido en que las mujeres acudieran más a los centros sanitarios [188 158]. En cuanto a las que dieron a luz en casa, no sabemos si fueron atendidas por alguna persona, partera tradicional, algún familiar…, o estuvieron solas. Hay estudios previos que sugieren que las mujeres se sienten en ocasiones tratadas de forma inadecuada por los profesionales sanitarios, especialmente si son VIH

positivas[172 189 74], y que eso les lleva a optar por el parto en casa. En el distrito de Busía, MSF realizaba de forma periódica una labor formativa con las parteras tradicionales sobre el VIH, sobre las formas de transmisión y la existencia de tratamientos para prevenir la infección en el recién nacido. Existen experiencias descritas al respecto con resultados dispares [190 191 192], pero es un hecho que las mujeres recurren a parteras de forma bastante frecuente.

De las 767 mujeres que dieron a luz en el periodo de estudio, el 41%, como ya hemos expuesto, dio a luz en un centro sanitario y de ellas, el 100% recibió tratamiento farmacológico durante el parto; mientras que solo lo recibieron un 89, 2% de las mujeres que dieron a luz en casa. Como ya hemos mencionado, en las consultas de seguimiento antes del parto, se entregaba a todas las mujeres que lo iban a precisar los comprimidos de NVP para que se los tomaran al inicio del parto, en caso de que no acudieran al centro sanitario. Aunque el resultado es aceptable, estos datos apoyarían la recomendación de favorecer el parto en centros sanitarios, puesto que se ha demostrado que el cumplimiento terapéutico es mejor [193]. Eran las propias mujeres las que, en las consultas de seguimiento tras el parto, decían si habían recibido o no los fármacos y no disponer de ningún método objetivo de confirmación es una limitación de nuestro estudio, ya que se ha comprobado que el cumplimiento terapéutico referido por las pacientes está sobrestimado [123 72 193]. Este sesgo de información infraestimaría la efectividad de nuestra intervención por considerar expuestas a un tratamiento farmacológico a mujeres que, en realidad, no lo estaban.

En el programa de PTMI del distrito de Busía se recomendaba como forma de alimentación de los recién nacidos la lactancia materna exclusiva durante seis meses y el cese inmediato a partir de ese momento. No se suministraba fórmula de leche maternizada, puesto que no se podían garantizar las condiciones de salubridad necesarias para que la lactancia artificial fuese segura[194 139 133195 131]. Se insistía mucho en la importancia de no realizar una lactancia mixta, puesto que se sabía que incrementaba el riesgo de transmisión del VIH de la madre al bebé [127 196 132]. El 88,5% de las mujeres declaró optar por la lactancia materna como forma de alimentar a sus hijos, y de estas, un 68,8% refirió que realizaba una lactancia materna exclusiva. Puesto que esta información era facilitada por las propias pacientes, no podemos saber hasta

qué extremo se cumplían las recomendaciones, pero pensamos que es casi imposible que no se haya producido lactancia mixta en casi todos los bebés. En general, el inicio de la alimentación con sólidos es difícil para todos los bebés y más todavía en un contexto como el de Busía con altas tasas de pobreza y donde la lactancia materna prolongada es culturalmente muy aceptada. La lactancia materna garantiza la adecuada alimentación hasta los seis meses y constituye un suplemento imprescindible durante mucho más tiempo, especialmente en contextos como el de Busía donde las familias de bajos recursos tienen dificultades para adquirir alimentos adecuados para los bebés[194]. Además, de nuevo, el estigma hacía que muchas madres optaran por prolongar la lactancia más allá de los seis meses, puesto que era generalizada la asociación de la lactancia artificial o el destete precoz con la infección del VIH. Esto limita nuestros datos y no nos permite hacer una comparación de la tasa de transmisión en función del tipo de alimentación de los bebés, ya que los datos no son de la calidad adecuada y las conclusiones a las que se podría llegar carecerían del rigor necesario.

Tras el parto se producen de nuevo muchas pérdidas en el seguimiento de los bebés en la mayoría de los programas[197] y también en nuestro caso. Existe un 19,3% de bebés que no son llevados de nuevo a las consultas tras el nacimiento, lo que pone de manifiesto que este momento es otro punto crítico del proceso. Es bastante posible que entre esos 148 bebés que perdimos existan fallecimientos que no podemos cuantificar ni saber su causa. De estos bebés perdidos, 24 (16,2%) no habían recibido, ni ellos ni sus madres, ninguna intervención farmacológica para disminuir la tasa de transmisión del VIH, pero el resto, 124 (83,8%), sí habían recibido fármacos. Es posible que muchos de estos bebés estuviesen sanos, al menos aparentemente, y que sus madres no percibiesen ningún beneficio potencial en acudir para que fuesen testados. De nuevo, el adecuado consejo a la madre parece ser la clave para transmitir la importancia de continuar el seguimiento tras finalizar las intervenciones farmacológicas del postparto [158] [197] y del diagnóstico precoz del bebé. .

En método de cálculo de la tasa de transmisión, como ya hemos mencionado, hemos seguido las recomendaciones del "Working Group on mother-to-child transmission of HIV" o "Ghent group" publicadas en 1993, que es un consenso clásico elaborado por

profesionales con mucha experiencia en programas de PTMI en países de renta baja y aunque fue publicado hace años, consideramos sigue estando vigente [150]. Estos autores recomiendan el Método Indirecto de cálculo de la tasa de transmisión, pero es preciso en ese caso disponer de una cohorte de niños no expuestos al VIH para poder comparar las tasas de mortalidad. Puesto que no disponíamos de dicha cohorte, debemos usar el Método Directo y realizar tres estimaciones de dicha tasa de transmisión, estimación mínima, intermedia y máxima. Los propios autores desaconsejan el Método Directo en situaciones de alta mortalidad o con muchas pérdidas en el seguimiento debido a los sesgos de selección previamente descritos. Puesto que estas fueron circunstancias de nuestro programa, sabemos que los resultados deben ser interpretados con cautela. Dado que nuestras pérdidas han sido muy importantes, los resultados que obtenemos varían muchísimo entre las diferentes estimaciones. La estimación intermedia de la tasa de transmisión maternoinfantil del VIH, calculada tras finalizar la lactancia, fue de un 15,9 (IC 95% 11,6-20,1); la estimación mínima, un 8,9% (IC95%: 6,8-10,9), y la máxima, un 66,1% (IC95%:62,6-69,5%). En la estimación máxima todos los niños en situación de diagnóstico indeterminado se consideran VIH positivos a efectos de cálculo de la tasa de transmisión y el resultado supera incluso el riesgo de transmisión esperado en ausencia de intervenciones de PTMI[78] [95] [198]. Nos ha parecido adecuado hacer el cálculo considerando indeterminados solo a los que nunca habían sido testados y excluir del numerador a los que tenían un primer test negativo. El resultado obtenido de esta manera es una tasa de transmisión del 40,5% (IC95:37-44,1), que se acerca a lo esperable en caso de que fallasen todas las intervenciones realizadas [103] . Es necesario destacar que solo hemos calculado la tasa de transmisión al finalizar el periodo de lactancia, independientemente de su duración. Aunque según protocolo realizábamos el test en dos momentos, a las seis semanas de vida y a los seis meses, esperando seis semanas tras el cese de la lactancia, el momento real de realizar el test ha variado muchísimo. Muchos bebés no fueron llevados a las seis semanas y el resultado del test ya no representaba exclusivamente la transmisión asociada al embarazo y al parto, por lo que no consideramos adecuado analizar el resultado de ese primer test de forma aislada. Respecto al segundo test, inicialmente se pensó que era adecuado realizarlo a los seis

meses, pero, puesto que los medios materiales eran limitados, consideramos que era más eficiente esperar a finalizar la lactancia y que fuese un resultado definitivo. Sabíamos que esto podía conllevar un retraso en el diagnóstico de los niños que a los seis meses ya estuviesen infectados pero, por supuesto, en caso de aparecer cualquier signo o síntoma de enfermedad, el test se realizaba inmediatamente. Además, todos los niños nacidos de madres VIH positivas recibían tratamiento profiláctico con cotrimoxazol hasta que se descartaba la infección en ellos.

Pese a las limitaciones metodológicas ya expuestas, la estimación intermedia de la tasa de transmisión es habitualmente presentada como resultado principal en publicaciones de calidad, [199] probablemente porque las dificultades que existen en el seguimiento de las mujeres y sus bebés son generalizadas [154] . La estimación intermedia de la tasa de transmisión que hemos obtenido, aunque deba interpretarse con cautela por todas las limitaciones referidas, es similar a la de otros programas coetáneos donde la lactancia materna prolongada era la norma [185] [188] [200] . Es necesario destacar que se trata de una tasa de transmisión global, independiente de los fármacos recibidos y de la duración de la lactancia y que incluso aquellas parejas que no habían recibido ningún tratamiento han sido tenidas en cuenta para este cálculo. Como ya hemos mencionado anteriormente, nuestra intención es evaluar el impacto del programa y no la eficacia de una pauta de tratamiento concreta.

Según hemos referido previamente, pese a la existencia de un protocolo definido, los regímenes farmacológicos que recibieron las mujeres y sus bebés fueron diversos y no podemos saber si adecuados a su situación inmunológica, puesto que solo en una minoría se podían determinar los niveles de CD4. Además, como ya hemos dicho también, la fuente de información respecto al tratamiento recibido eran las propias madres, sin que realizáramos ninguna medición para objetivar el cumplimiento. Por este motivo, no nos parece adecuado calcular la tasa de transmisión en función de las pautas terapéuticas referidas. De los 767 nacimientos registrados en el periodo de estudio, el 12,3% de las parejas madre-bebé no recibieron ninguna intervención farmacológica para prevenir la trasmisión maternoinfantil del VIH. Desconocemos los motivos que explican esta situación, pero representan un cúmulo de oportunidades perdidas a lo largo del programa de PTMI y se derivan de la complejidad del contexto

en el que se desarrollaba el trabajo, ya que incluso mujeres que fueron atendidas en algún momento no recibieron fármacos. El porcentaje de mujeres en tratamiento con TARGA fue de solo un 18,1%. La limitación fundamental para poner esta triple terapia era meramente operacional, porque dependía de la disponibilidad de realizar determinaciones de CD4 en la clínica a la que asistían las pacientes, por lo que posiblemente algunas de ellas no recibieran el tratamiento adecuado a su situación inmunológica según los protocolos vigentes en aquel momento. Si comparamos estos resultados con los publicados en otros trabajos, observamos que pese a que existe alguno donde la proporción de mujeres que recibían TARGA era muy superior, casi de un 50% cuando se valoraba elegibilidad en todas [79], en otros programas meramente asistenciales esta proporción se acerca más a nuestros datos [199]. Las mujeres que recibieron dosis única de nevirapina (29,6%) superaron ligeramente a las que recibieron profilaxis con ZVD durante el embarazo (27,9%). Aunque la nevirapina en dosis única era un tratamiento ya superado en aquel momento, la realidad es que muchas mujeres solo recibían eso y es un buen ejemplo de la distancia que existe entre las recomendaciones recogidas en las guías clínicas nacionales e internacionales y la realidad de la práctica clínica habitual. Las causas posiblemente son diversas pero, sin duda, la simplicidad de uso de la pauta, que tanto profesionales como pacientes la tenían muy asumida y que era considerada segura, ha influido en que fuese generalizado su uso. El que existieran recomendaciones diferentes en función de la situación inmunológica confundía en muchos casos a los propios profesionales y les hacía sentirse inseguros ante la prescripción de los fármacos. Hay que tener en cuenta que los profesionales que atendían a las pacientes eran, en general, enfermeras y necesitaban una formación constante para que fuesen adoptando las recomendaciones sucesivas.

Al finalizar el periodo de estudio, solo teníamos el diagnóstico final en 309 bebés, lo que no nos ha permitido calcular el riesgo de transmisión asociado a cada régimen farmacológico. Por este motivo hemos agrupado los tratamientos en los tres supuestos descritos: protocolo completo, protocolo parcial o no intervención. La magnitud del riesgo de transmisión de VIH asociado a no recibir ninguna intervención es muy elevada comparada con el protocolo completo. El número de bebés analizados es bajo,

y además no podemos estratificar los resultados por variables sociodemográficas ni por la situación inmunológica de las madres. Pese a todas las limitaciones mencionadas, y como ya suponíamos, nuestros datos muestran que cualquier intervención farmacológica disminuye la transmisión maternoinfantil del VIH.

La tasa de mortalidad infantil en nuestro programa es similar a lo publicado por otros autores en los años previos a nuestro estudio y en contextos similares [127] [184]; sin embargo, puesto que no teníamos posibilidad de seguir a las pacientes perdidas, no podemos saber cuántos de estos niños en realidad habían fallecido. Así que por lo tanto, no podemos sacar ninguna conclusión al respecto.

Los resultados de nuestro estudio apoyan investigaciones previas que muestran que la implementación de programas de PTMI, en países de bajos recursos y atendidos por profesionales mucho menos cualificados que en los países de renta alta, es posible, si bien plantea retos importantes. El número de infecciones potencialmente evitadas es elevado, teniendo en cuenta la prevalencia tan alta de infección por el VIH que existía en las mujeres embarazadas en Busía. Sin embargo, el impacto real de dichos programas depende fundamentalmente de que los servicios de PTMI se ofrezcan de forma integrada en el sistema sanitario y de su universalización, desde el test del VIH en las consultas prenatales hasta el acceso a técnicas adecuadas de diagnóstico precoz en los bebés.

En los últimos años han cambiado los protocolos de tratamiento para la prevención de la transmisión del VIH de las mujeres embarazadas a sus hijos[201]. En el año 2012 la OMS publicó una actualización de sus recomendaciones en las que ya consideraban indicada la utilización de TARGA en todos los embarazos, independientemente de la situación inmunológica de la madre [202] . La eficacia de la triple terapia es mayor y además, sin duda, la existencia de un solo protocolo y que además no sea necesario determinar los CD para su uso simplifica significativamente las cosas en el terreno para los profesionales que tratan a estas pacientes. El principal problema sigue siendo la debilidad estructural de los sistemas sanitarios en los países de rentas bajas y la pobreza tan extrema de la población. Las barreras culturales, el papel secundario de las mujeres y el estigma que implica el VIH hacen que estas no acudan o interrumpan el seguimiento. En definitiva, tratamientos más sofisticados y más eficaces no solucionan

el problema de todas aquellas mujeres y sus bebés que no tienen acceso a nada. Así pues consideramos que es fundamental seguir investigando cómo implementar los conocimientos científicos en contextos culturales y sociales diversos.

CONCLUSIONES

8 CONCLUSIONES

- La atención prenatal y en el parto a las mujeres VIH positivas en el contexto de nuestro estudio refleja carencias importantes porque, aunque un número significativo de mujeres son atendidas durante su embarazo, solo una minoría acude a dar a luz en un centro sanitario.
- La prevalencia de infección por el VIH encontrada en las mujeres embarazadas del distrito de Busía aunque elevada fue algo menor de lo esperado.
- La cobertura del programa de prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH en el distrito de Busía alcanzó solo al 40,4% de las mujeres VIH positivas debido a las pérdidas en el seguimiento, que se concentraron especialmente tras recibir las mujeres el resultado positivo del test del VIH y después del nacimiento de los bebés.
- La integración del programa de PTMI en las consultas prenatales disminuyó de forma significativa las pérdidas en el seguimiento, lo que apoya la necesidad de evitar programas verticales de atención a los pacientes VIH positivos.
- La tasa de transmisión maternoinfantil del VIH fue similar a lo publicado por otros trabajos realizados en contextos sociosanitarios comparables y donde se utilizaron los mismos protocolos de tratamiento.
- El régimen farmacológico más utilizado, pese a no ser el de elección, fue la nevirapina dosis única, probablemente por la simplicidad de la pauta y porque los profesionales consideraban muy seguro su uso. El porcentaje de mujeres que accedieron a TARGA fue bajo debido a que el acceso a la determinación de los niveles de CD4 no era generalizado.
- Los resultados de nuestro estudio apoyan los obtenidos en trabajos previos donde se demuestra que los programas de PTMI en contextos de alta prevalencia y bajos recursos pueden ser efectivos, pese a que las pérdidas en el seguimiento sean generalizadas y significativa**s.**

BIBLIOGRAFÍA

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2010. 2010.

2. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) 2008. Report on the global AIDS epidemic [Internet]. 2008. Available from: http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/jc1510_2008_global_report_pp1_10_en.pdf

3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, (UNAIDS). UNAIDS annual report 2009: uniting the world against AIDS [Internet]. 2009. Available from: http://data.unaids.org/pub/Report/2010/2009_annual_report_en.pdf

4. UNAIDS. SUB-SAHARAN AFRICA: ECONOMIC FORECASTS 2009-2010. Africa Res Bull Econ Financ Tech Ser [Internet]. 2009 Jun;46(4):18242A – 18242C. Available from: http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-6346.2009.02340.x

5. UNAIDS. Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013 [Internet]. 2013. Available from: www.unaids.org/.../unaids/.../2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013

6. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI. Epidemiological Fact Sheets on HIV and AIDS, Kenya, 2008 Update [Internet]. 2008. Available from: http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008_KE.pdf \npapers2://publication/uuid/4875BFD2-A397-4523-B4CD-F34F9FB54E9F

7. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). AIDS Epidemic Update 2009 [Internet]. AIDS analysis Africa. 2009. Available from: http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf

8. Cleland J, Boerma JT, Carael M, Weir SS. Monitoring sexual behaviour in general populations: a synthesis of lessons of the past decade. Sex Transm Infect. Centre for Population Studies, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK. john.cleland@lshtm.ac.uk; 2004;80 Suppl 2:ii1–i7.

9. UNAIDS: HIV/AIDS JUNP on NACC. Kenya: HIV prevention response and modes of transmission analysis [Internet]. 2009. Available from: http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Prevention+Response+and+Modes+of+Transmission+Analysis#0

10. Lingappa JR, Lambdin B, Bukusi EA, Ngure K, Kavuma L, Inambao M, et al. Regional differences in prevalence of HIV-1 discordance in Africa and enrollment of HIV-1 discordant couples into an HIV-1 prevention trial. PLoS One. University of Washington, Department of Medicine, Seattle, Washington, USA. lingappa@u.washington.edu; 2008;3(1):e1411.

11. Fay H, Baral SD, Trapence G, Motimedi F, Umar E, Iipinge S, et al. Stigma, health care access, and HIV knowledge among men who have sex with men in Malawi, Namibia, and Botswana. AIDS Behav. 2011;15(6):1088–97.

12. Baral S, Trapence G, Motimedi F, Umar E, Iipinge S, Dausab F, et al. HIV prevalence, risks for HIV infection, and human rights among men who have sex with men (MSM) in Malawi, Namibia, and Botswana. PLoS One. 2009;4(3).

13. Abdool Karim Q, Sibeko S, Baxter C. Preventing HIV infection in women: a global health imperative. Clin Infect Dis. 2010;50 Suppl 3(Suppl 3):S122–9.

14. Ramjee G, Daniels B. Women and HIV in Sub-Saharan Africa. AIDS Res Ther [Internet]. 2013;10(1):30. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3874682&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

15. Watts DH, Park JG, Cohn SE, Yu S, Hitti J, Stek A, et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. Contraception. 2008;77(2):84–90.

16. Nanda K, Amaral E, Hays M, Viscola MAM, Mehta N, Bahamondes L. Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. Fertility and sterility. 2008.

17. Wira CR, Fahey J V. A new strategy to understand how HIV infects women: identification of a window of vulnerability during the menstrual cycle. AIDS. 2008;22(15):1909–17.

18. Duffy L. Culture and context of HIV prevention in rural Zimbabwe: the influence of gender inequality. J Transcult Nurs. 2005;16(1):23–31.

19. Buvé A, Bishikwabo-Nsarhaza K, Mutangadura G. The spread and effect of HIV-1 infection in sub-Saharan Africa. Lancet. 2002. p. 2011–7.

20. Maleche, A., and Day E. Traditional Cultural Practices and HIV: Reconciling Culture and Human Rights. Working Paper for the Third Meeting of the Technical Advisory Group of the Global Commission on HIV and the Law. 2011.

21. WHO/UNICEF. GUIDANCE ON GLOBAL SCALE-UP OF THE PREVENTION OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV Towards universal access for women, infants and young children and eliminating HIV and AIDS among children. 2007;

22. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Women out loud: How women living with HIV will help the world ends AIDS. 2012.

23. Gillespie S, Greener R, Whiteside A, Whitworth J. Investigating the empirical evidence for understanding vulnerability and the associations between poverty, HIV infection and AIDS impact. AIDS. 2007;21 Suppl 7:S1–4.

24. Gillespie S, Kadiyala S, Greener R. Is poverty or wealth driving HIV transmission? AIDS. 2007;21 Suppl 7:S5–16.

25. Piot P, Greener R, Russell S. Squaring the circle: AIDS, poverty, and human development. PLoS Med. 2007;4(10):1571–5.

26. Prüss-Ustün A, Wolf J, Driscoll T, Degenhardt L, Neira M, Calleja JMG. HIV Due to Female Sex Work: Regional and Global Estimates. PLoS One. 2013;8(5).

27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV/AIDS Surveillance Report, 2005 [Internet]. 2005. Available from: http://www.cdc.gov/hiv/surveillance/resources/reports/2005report/#1

28. Volmink J, Siegfried NL, van der Merwe L, Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. Stellenbosch University, Faculty of Health Sciences, PO Box 19063, Tygerberg, South Africa, 7505. jvolmink@sun.ac.za; 2007;(1)(1):CD003510.

29. UNICEF. Children and AIDS: Third Stocktaking Report.UNICEF. [Internet]. 2008. Available from: http://www.unicef.org/publications/files/CATSR_EN_11202008.pdf

30. Pai NP, Klein MB. Rapid testing at labor and delivery to prevent mother-to-child HIV transmission in developing settings: issues and challenges. Womens Health (Lond Engl). Immunodeficiency Service, Montreal Chest Institute, McGill University Health Center, Montreal, Canada. nitika.pai@mail.mcgill.ca; 2009;5(1):55–62.

31. Sherman GG, Matsebula TC, Jones SA. Is early HIV testing of infants in poorly resourced prevention of mother to child transmission programmes unaffordable? Trop Med Int Health. Department of Molecular Medicine and Haematology, National Health Laboratory Service and University of the Witwatersrand, Senderwood, Johannesburg, South Africa. gayle.sherman@nhls.ac.za; 2005 Nov;10(11):1108–13.

32. UNICEF. Children and AIDS: Fourth Stocktaking Report, 2009.

33. Vreeman RC, Nyandiko WM, Braitstein P, Were MC, Ayaya SO, Ndege SK, et al. Acceptance of HIV testing for children ages 18 months to 13 years identified through voluntary, home-based HIV counseling and testing in western Kenya. J Acquir Immune Defic Syndr. Department of Pediatrics, Children's Health Services Research, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA. rvreeman@iupui.edu; 2010 Oct 1;55(2):e3–10.

34. UNICEF UNAIDS WHO. Children and AIDS: Fifth Stocktaking Report. 2010.

35. World Bank. World Bank. 2009. Kenya - Economic Development, Police Oversight, and Accountability ◎: Linkages and Reform Issues.

36. Central Bureau of Statistics (CBS) [Kenya], Ministry of Health (MOH) [Kenya] OM. Kenya 2003 Demographic and Health Survey Key Findings. 2004;22.

37. National AIDS Control Council. UNGASS. United Nation General Assembly Country Report: Kenya 2010. 2010;

38. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP). Demographic and Health Survey 2003. Kenya. 2003.

39. Stover J, Brown T, Marston M. Updates to the Spectrum/Estimation and Projection Package (EPP) model to estimate HIV trends for adults and children. Sex Transm Infect [Internet]. 2012;88 Suppl 2:i11–6. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3512426&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

40. Ghys PD, Kufa E, George M V. Measuring trends in prevalence and incidence of HIV infection in countries with generalised epidemics. Sex Transm Infect. 2006;82 Suppl 1:i52–6.

41. Boerma JT, Ghys PD, Walker N. Estimates of HIV-1 prevalence from national population-based surveys as a new gold standard. Lancet. Department of HIV/AIDS, WHO, 1211, Geneva, Switzerland. boermat@who.int; 2003;362(9399):1929–31.

42. Amornkul PN, Vandenhoudt H, Nasokho P, Odhiambo F, Mwaengo D, Hightower A, et al. HIV prevalence and associated risk factors among individuals aged 13-34 years in rural Western Kenya. PLoS One. 2009;4(7).

43. UNAIDS: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. ASKING THE RIGHT QUESTIONS: Advancing an HIV Research Agenda for Women and Children. 2010.

44. National AIDS Control Council Office of the President. UNGASS 2008: Special Session on HIV and AIDS. Country report for Kenya. 2008;

45. Kenya National Bureau Of Statistics (KNBS). Kenya Demographic and Health Survey 2008-2009. 2010.

46. National AIDS and STI Control Programme (NASCOP). Kenya AIDS Indicator Survey 2007. Final Rep [Internet]. 2009;1–303. Available from: www.nascop.or.ke

47. Luginaah I, Elkins D, Maticka-Tyndale E, Landry T, Mathui M. Challenges of a pandemic: HIV/AIDS-related problems affecting Kenyan widows. Soc Sci Med. 2005;60(6):1219–28.

48. Eide M, Myhre M, Lindbæk M, Sundby J, Arimi P, Thior I. Social consequences of HIV-positive women's participation in prevention of mother-to-child transmission programmes. Patient Educ Couns. 2006;60(2):146–51.

49. UNAIDS. HIV and AIDS estimates (2013) Kenya. Fact Sheet. 2013.

50. Agot KE, Stoep A Vander, Tracy M, Obare B a., Bukusi E a., Ndinya-Achola JO, et al. Widow inheritance and hiv prevalence in bondo district, kenya: Baseline results from a prospective cohort study. PLoS One. 2010;5(11):9–13.

51. Perry B, Oluoch L, Agot K, Taylor J, Onyango J, Ouma L, et al. Widow cleansing and inheritance among the Luo in Kenya: The need for additional women-centred HIV prevention options. J Int AIDS Soc. 2014;17:1–7.

52. Camlin CS, Kwena ZA, Dworkin SL. Jaboya vs. jakambi: Status, negotiation, and HIV risks among female migrants in the "sex for fish" economy in Nyanza province, Kenya. AIDS Educ Prev. 2013;25(3):216–31.

53. National AIDS and STI Control Programme (Kenya); CDC Kenya; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; United States A for ID. USPEP for ARWHO. Kenya AIDS Indicator Survey (KAIS) 2007. 2009;

54. Nzioka C. Unwanted pregnancy and sexually transmitted infection among young women in rural Kenya. Cult Health Sex. a Department of Sociology , University of Nairobi , PO Box 30197 , Nairobi , Kenya E-mail: cnzioka@uonbi.ac.ke.; 2004;6(1):31–44.

55. Anand A, Shiraishi RW, Bunnell RE, Jacobs K, Solehdin N, Abdul-Quader AS, et al. Knowledge of HIV status, sexual risk behaviors and contraceptive need among people living with HIV in Kenya and Malawi. AIDS. Global Immunization Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention (NCHHSTP), Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333, USA. aanand@cdc.gov; 2009 Jul 31;23(12):1565–73.

56. Elul B, Delvaux T, Munyana E, Lahuerta M, Horowitz D, Ndagije F, et al. Pregnancy desires, and contraceptive knowledge and use among prevention of mother-to-child transmission clients in Rwanda. AIDS. International Center for AIDS Care and Treatment Programs, Mailman School of Public Health, Columbia University, 722 W. 168th Street, Room #1132, New York, NY 10032, USA. be2124@columbia.edu; 2009 Nov;23 Suppl 1:S19–26.

57. Peltzer K, Chao LW, Dana P. Family planning among HIV positive and negative prevention of mother to child transmission (PMTCT) clients in a resource poor setting in South Africa. AIDS Behav. Social Aspects of HIV/AIDS and Health, Human Sciences Research Council, Pretoria, South Africa. KPeltzer@hsrc.ac.za; 2009 Oct;13(5):973–9.

58. Harries J, Cooper D, Myer L, Bracken H, Zweigenthal V, Orner P. Policy maker and health care provider perspectives on reproductive decision-making amongst HIV-infected individuals in South Africa. BMC Public Health. Women's Health Research Unit, School of Public Health and Family Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Cape Town, Anzio Road, Observatory, 7925, Cape Town, South Africa. Jane.Harries@uct.ac.za; 2007 Oct 5;7:282.

59. Kirshenbaum SB, Hirky AE, Correale J, Goldstein RB, Johnson MO, Rotheram-Borus MJ, et al. "Throwing the dice": pregnancy decision-making among HIV-positive women in four U.S. cities. Perspect Sex Reprod Health. HIV Center for Clinical and Behavioral Studies, New York State Psychiatric Institute and Columbia University, New York, USA.; 2004;36(3):106–13.

60. Stanwood NL, Cohn SE, Heiser JR, Pugliese M. Contraception and fertility plans in a cohort of HIV-positive women in care. Contraception. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rochester Medical Center, Box 668, Rochester, NY 14642-8558, USA. nancy_stanwood@urmc.rochester.edu; 2007;75(4):294–8.

61. Ndlovu V. Considering childbearing in the age of highly active antiretroviral therapy (HAART): Views of HIV-positive couples. SAHARA J. South Africa; 2009 Sep;6(2):58–68.

62. Chou R, Smits AK, Huffman LH, Fu R, Korthuis PT, Force USPST. Prenatal screening for HIV: A review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. Oregon Evidence-based Practice Center, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon 97239, USA. chour@ohsu.edu; 2005 Jul 5;143(1):38–54.

63. World Health Organization (WHO). Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants: Towards Universal Access. Recommendations for Public Health Approach [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2006. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9789241594660_eng.pdf

64. AIDS AA of PC on P. HIV testing and prophylaxis to prevent mother-to-child transmission in the United States. Pediatrics. Centers for Disease Control and Prevention.; 2008 Nov;122(5):1127–34.

65. Chandisarewa W, Stranix-Chibanda L, Chirapa E, Miller A, Simoyi M, Mahomva A, et al. Routine offer of antenatal HIV testing ("opt-out" approach) to prevent mother-to-child transmission of HIV in urban Zimbabwe. Bull World Health Organ. Zimbabwe AIDS Prevention Project, University of Zimbabwe, Harare, Zimbabwe.; 2007 Nov;85(11):843–50.

66. Pai NP, Tulsky JP, Cohan D, Colford Jr JM, Reingold AL. Rapid point-of-care HIV testing in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Trop Med Int Health. McGill University Health Centre, Division of Infectious Diseases & Immunodeficiency Service, Montreal Chest Institute, QC Canada. Nitika.Pai@muhc.mcgill.ca; 2007 Feb;12(2):162–73.

67. Creek TL, Ntumy R, Seipone K, Smith M, Mogodi M, Smit M, et al. Successful introduction of routine opt-out HIV testing in antenatal care in Botswana. J Acquir Immune Defic Syndr. Global AIDS Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA. tgc0@cdc.gov; 2007 May 1;45(1):102–7.

68. Perez F, Zvandaziva C, Engelsmann B, Dabis F. Acceptability of routine HIV testing ("opt-out") in antenatal services in two rural districts of Zimbabwe. J Acquir Immune Defic Syndr. Institut de Sante Publique, d'Epidemiologie et de Developpement (ISPED), Universite Victor Segalen, Bordeaux 2, France. Freddy.Perez@isped.u-bordeaux2.fr; 2006;41(4):514–20.

69. World Health Organization (WHO). Towards Universal access. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report 2008. Geneva; 2008.

70. Cohan D, Sarnquist C, Gomez E, Feakins C, Maldonado Y, Zetola N. Increased uptake of HIV testing with the integration of nurse-initiated HIV testing into routine prenatal care. J Acquir Immune Defic Syndr. United States; 2008;49(5):571–3.

71. Orne-Gliemann J, Tchendjou PT, Miric M, Gadgil M, Butsashvili M, Eboko F, et al. Couple-oriented prenatal HIV counseling for HIV primary prevention: an acceptability study. BMC Public Health [Internet]. Institut de Sante Publique Epidemiologie Developpement (ISPED), Universite Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France. ornegliemann_joanna@yahoo.fr.; 2010;10:197. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873579/?tool=pubmed

72. Albrecht S, Semrau K, Kasonde P, Sinkala M, Kankasa C, Vwalika C, et al. Predictors of nonadherence to single-dose nevirapine therapy for the prevention of mother-to-child HIV transmission. J Acquir Immune Defic Syndr. Gertrude H. Sergievsky Center, Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY 10032, USA.; 2006;41(1):114–8.

73. Hoog AHV, Mbori-ngacha D a, Marum LH, Otieno J a, Misore AO, Nganga LW, et al. Preventing Mother-to-Child Transmission of Operational Issues. Jaids. 2005;40(3):344–9.

74. Turan JM, Miller S, Bukusi EA, Sande J, Cohen CR. HIV/AIDS and maternity care in Kenya: how fears of stigma and discrimination affect uptake and provision of labor and delivery services. AIDS Care. Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences and Center for AIDS Prevention Studies, University of California, San Francisco, US. Janet.Turan@ucsf.edu; 2008 Sep;20(8):938–45.

75. Bello FA, Ogunbode OO, Adesina OA, Olayemi O, Awonuga OM, Adewole IF. Acceptability of counselling and testing for HIV infection in women in labour at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria. Afr Health Sci. Department of Obstetrics & Gynaecology, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria. dr.nikebello@yahoo.com; 2011 Mar;11(1):30–5.

76. Sagay AS, Musa J, Adewole AS, Imade GE, Ekwempu CC, Kapiga S, et al. Rapid HIV testing and counselling in labour in a northern Nigerian setting. Afr J Reprod Health. Department of Obstetrics and Gynaecology, APIN Project, Jos University Teaching Hospital, Nigeria. atsagay58@yahoo.com; 2006;10(1):76–80.

77. Kongnyuy EJ, Mbu ER, Mbopi-Keou FX, Fomulu N, Nana PN, Tebeu PM, et al. Acceptability of intrapartum HIV counselling and testing in Cameroon. BMC Pregnancy Childbirth. Child and Reproductive Health Group, Liverpool School of Tropical Medicine, UK. kongnyuy@gmail.com; 2009 Feb 27;9:9.

78. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, Jamieson DJ, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications for prevention. Lancet Infect Dis. 2006;6(11):726–32.

79. Tonwe-Gold B, Ekouevi DK, Viho I, Amani-Bosse C, Toure S, Coffie PA, et al. Antiretroviral treatment and prevention of peripartum and postnatal HIV transmission in West Africa: evaluation of a two-tiered approach. PLoS Med. MTCT-Plus Programme, ACONDA, Abidjan, Cote d'Ivoire.; 2007;4(8):e257.

80. McCormack S, Ramjee G, Kamali A, Rees H, Crook AM, Gafos M, et al. PRO2000 vaginal gel for prevention of HIV-1 infection (Microbicides Development Programme 301): a phase 3, randomised, double-blind, parallel-group trial. Lancet. MRC Clinical Trials Unit, London, UK. smc@ctu.mrc.ac.uk: Elsevier Ltd; 2010 Oct 16;376(9749):1329–37.

81. Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, et al. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial. Lancet. Department of Population, Family and Reproductive Health, Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD 21205, USA. mwawer@jhsph.edu; 2009 Jul 18;374(9685):229–37.

82. Siegfried N, Muller M, Deeks JJ, Volmink J. Male circumcision for prevention of heterosexual acquisition of HIV in men. Cochrane Database Syst Rev. South African Cochrane Centre, South African Medical Research Council, PO Box 19070, Tygerberg, South Africa, 7505. nandi.siegfried@mrc.ac.za; 2009;(2)(2):CD003362.

83. Padian NS, McCoy SI, Karim SSA, Hasen N, Kim J, Bartos M, et al. HIV prevention transformed: the new prevention research agenda. Lancet [Internet]. 2011;378(9787):269–78. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673611608775

84. World Health Organization (WHO). Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. [Internet]. 2007. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241595568_en.pdf

85. Mahajan APA, Sayles JN, Patel V a, Remien RH, Szekeres G, Coates TJ, et al. Stigma in the HIV/AIDS epidemic: a review of the literature and recommendations for the way forward. AIDS [Internet]. UCLA Program in Global Health, University of California, Los Angeles, California 90024, USA. AnishMahajan@mednet.ucla.edu; 2008;22 Suppl 2(Suppl 2):S67–79. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2835402&tool=pmcentrez&rendertype=abstract\nhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2835402/

86. Walensky RP, Wood R, Fofana MO, Martinson NA, Losina E, April MD, et al. The clinical impact and cost-effectiveness of routine, voluntary HIV screening in South Africa. J Acquir Immune Defic Syndr. Division of Infectious Disease, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA. rwalensky@partners.org; 2011;56(1):26–35.

87. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. N Engl J Med. University of Washington, Harborview Medical Center, 325 Ninth Ave., Box 359931, Seattle, WA 98104, USA. kitahata@u.washington.edu: Massachusetts Medical Society; 2009;360(18):1815–26.

88. Granich RM, Gilks CF, Dye C, De Cock KM, Williams BG. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. Lancet. Department of HIV/AIDS, WHO, Geneva, Switzerland.; 2009;373(9657):48–57.

89. Hargrove J, Hargrove J, Williams, Johstone-Robertson. Antiretroviral therapy initiated soon after HIV diagnosis as standard care: potential to save lives? HIV/AIDS - Res Palliat Care. South African Centre for Epidemiological Modelling and Analysis, DST/NRF Centre of Excellence in Epidemiological Modelling and Analysis, Stellenbosch, South Africa.; 2011;3:9.

90. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, Del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. Clin Infect Dis. Denver Public Health, Denver, Colorado, USA. edward.m.gardner@dhha.org; 2011 Mar 15;52(6):793–800.

91. Medley A, Garcia-Moreno C, McGill S, Maman S. Rates, barriers and outcomes of HIV serostatus disclosure among women in developing countries: implications for prevention of mother-to-child transmission programmes. Bull World Health Organ. Johns Hopkins University Bloomberg School of Public Health, Department of International Health, 615 N. Wolfe Street, E5033, Baltimore, MD 21205, USA.; 2004;82(4):299–307.

92. Weiser SD, Heisler M, Leiter K, Percy-de Korte F, Tlou S, DeMonner S, et al. Routine HIV testing in Botswana: a population-based study on attitudes, practices, and human rights concerns. PLoS Med. Physicians for Human Rights, Cambridge, Massachusetts, United States of America. Sheri.Weiser@ucsf.edu; 2006 Jul;3(7):e261.

93. Smith K, Powers KA, Kashuba AD, Cohen MS. HIV-1 treatment as prevention: the good, the bad, and the challenges. Curr Opin HIV AIDS. Department of Epidemiology, Eshelman School of Pharmacy, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599-7030, USA.; 2011 Jul;6(4):315–25.

94. Walensky RP, Wolf LL, Wood R, Fofana MO, Freedberg KA, Martinson NA, et al. When to start antiretroviral therapy in resource-limited settings. Ann Intern Med. Massachusetts General Hospital, Brigham and Women's Hospital, Harvard University Medical School, Harvard School of Public Health, and Boston University School of Public Health, Boston, Massachusetts 02114, USA.; 2009;151(3):157–66.

95. Sturt AS, Dokubo EK, Sint TT. Antiretroviral therapy (ART) for treating HIV infection in ART-eligible pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. Division of Infectious Diseases, Stanford University, 300 Pasteur Drive, S-101, Stanford, California, USA, 94305.; 2010 Mar 17;(3)(3):CD008440.

96. Wiysonge CSU, Kongnyuy EJ, Navti OB, Muula AS. Male circumcision for prevention of homosexual acquisition of HIV in men. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008.

97. World Health Organization. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. New data on male circumcision and HIV prevention: policy and programme implications [Internet]. Available from: http://libdoc.who.int/publications/2007/9789241595988_eng.pdf?ua=1

98. Centers for Disease Control and Prevention, (CDC). Introduction of routine HIV testing in prenatal care--Botswana, 2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. United States; 2004 Nov 26;53(46):1083–6. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5346a2.htm

99. Karamagi C a S, Tumwine JK, Tylleskar T, Heggenhougen K. Antenatal HIV testing in rural eastern Uganda in 2003: incomplete rollout of the prevention of mother-to-child transmission of HIV programme? BMC Int Health Hum Rights. 2006;6:6.

100. Tudor Car L, Brusamento S, Elmoniry H, van Velthoven MHMMT, Pape UJ, Welch V, et al. The uptake of integrated perinatal prevention of mother-to-child HIV transmission programs in low- and middle-income countries: a systematic review. PLoS One. Department of Primary Care and Public Health, School of Public Health, Imperial College London, London, United Kingdom.; 2013;8(3):e56550.

101. Yong Kim, J., Mungherera L., Belfer M., Betancourt T., Holman S.R. SFMC. Integration and Expansion of Prevention of Mother-to-Child Transmission (PMTCT) of HIV and Early Childhood Intervention Services September 2008. Child A Glob J Child Res. 2008;(September).

102. United Nations General Assembly Special Session(UNGASS) and National AIDS Control Council. Country Progress Report-Kenya [Internet]. 2010. Available from: http://www.unaids.org/en/dataanalysis/knowyourresponse/countryprogressreports/2008countries/

103. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. Department of Pediatrics, University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Jersey Medical School, Newark.; 1994 Nov 3;331(18):1173–80.

104. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. JAMA. Division of HIV/AIDS Prevention-Surveillance and Epidemiology, National Center for HIV, STD and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA. kmd2@cdc.gov; 2000 Mar 1;283(9):1175–82.

105. Read JS, Newell MK. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. Cochrane Database Syst Rev. Center for Research for Mothers and Children, Pediatric, Adolescent, and Maternal AIDS Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-7510, USA. jr92o@nih.gov; 2005 Oct 19;(4)(4):CD005479.

106. Jamieson DJ, Read JS, Kourtis AP, Durant TM, Lampe MA, Dominguez KL. Cesarean delivery for HIV-infected women: recommendations and controversies. Am J Obstet Gynecol. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA. djj0@cdc.gov; 2007 Sep;197(3 Suppl):S96–100.

107. Paintsil E, Andiman WA. Update on successes and challenges regarding mother-to-child transmission of HIV. Curr Opin Pediatr. Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut 06520-8064, USA. Elijah.paintsil@yale.edu; 2009 Feb;21(1):94–101.

108. Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Read JS. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: the role of cesarean delivery. Clin Perinatol. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, 4770 Buford Highway, Atlanta, GA 30341, USA. jlegardy@cdc.gov: Elsevier Inc; 2010;37(4):777–85, ix.

109. Panburana P, Sirinavin S, Phuapradit W, Vibhagool A, Chantratita W. Elective cesarean delivery plus short-course lamivudine and zidovudine for the prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Am J Obstet Gynecol. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.; 2004 Mar;190(3):803–8.

110. Mrus JM, Goldie SJ, Weinstein MC, Tsevat J. The cost-effectiveness of elective Cesarean delivery for HIV-infected women with detectable HIV RNA during pregnancy. AIDS. Department of Internal Medicine and Institute for Health Policy and Health Services Research, University of Cincinnati Medical Center, Ohio 45267-0535, USA.; 2000 Nov 10;14(16):2543–52.

111. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF, et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. JAMA. Service de Gynecologie-Obstetrique I, Hopital Cochin-Port Royal and the Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale U149, Paris, France. laurent.mandelbrot@cch.ap-hop-paris.fr; 1998 Jul 1;280(1):55–60.

112. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1--a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. N Engl J Med. UNITED STATES; 1999;340(13):977–87.

113. Denison R. Report recommends C-sections. WORLD (Oakland, Calif: 1993). UNITED STATES; 1999 Sep;(No 101)(No 101):7.

114. WHO Technical Consultation Motherto-Child on behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on mother to child

transmission of HIV. New Data on the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV and their Policy Implications.

115. Newell ML. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. Bull World Health Organ. Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics, Institute of Child Health, London, WC1N 1EH, England. m.newell@ich.ucl.ac.uk; 2001;79(12):1138–44.

116. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants.Guidelines on care, treatment and support for women living with HIV/AIDS and their children in resource-constrained settings. Geneva; 2004.

117. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med. 1994;331(18):1173–80.

118. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siriwasin W, Young NL, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. Lancet. 99277089 Collaborative, Nonthaburi, Thailand. nas4@cdc.gov; 1999 Mar 6;353(9155):773–80.

119. Dabis F, Msellati P, Meda N, Welffens-Ekra C, You B, Manigart O, et al. 6-Month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: A double-blind placebo-controlled multicentre trial. Lancet. 1999;353(9155):786–92.

120. Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, Nkengasong J, Maurice C, Severin ST, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. Lancet. Project RETRO-CI, 01 BP 1712, Abidjan, Cote d'Ivoire. szw0@cdc.gov; 1999 Mar 6;353(9155):781–5.

121. Walter J, Kuhn L, Kankasa C, Semrau K, Sinkala M, Thea DM, et al. Reuse of single-dose nevirapine in subsequent pregnancies for the prevention of mother-to-child HIV transmission in Lusaka, Zambia: a cohort study. BMC Infect Dis. 2008;8:172.

122. Perez F, Orne-Gliemann J, Mukotekwa T, Miller A, Glenshaw M, Mahomva A, et al. Prevention of mother to child transmission of HIV: evaluation of a pilot programme in a district hospital in rural Zimbabwe. BMJ. 2004;329(7475):1147–50.

123. Coffie PA, Kanhon SK, Toure H, Ettiegne-Traore V, Stringer E, Stringer JS, et al. Nevirapine for the Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV: A Nation-Wide Coverage Survey in Cote d'Ivoire. J Acquir Immune Defic Syndr. From the *Programme PACCI-Pole Mere-enfant, Abidjan, Cote d'Ivoire; daggerInstitut de Sante Publique d'epidemiologie et de Developpement (ISPED), Universite Bordeaux Segalen, Bordeaux, France; double daggerINSERM, Unite 897, Universite Bordeaux Segalen, B; 2011 Jul;57 Suppl 1:S3–8.

124. Nkonki LL, Doherty TM, Hill Z, Chopra M, Schaay N, Kendall C. Missed opportunities for participation in prevention of mother to child transmission programmes: simplicity of nevirapine does not necessarily lead to optimal uptake, a qualitative study. AIDS Res Ther. 2007;4:27.

125. Brocklehurst P. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. Cochrane Database Syst Rev. National Perinatal Epidemiology Unit, Institute of Health Sciences, Old Road, Headington, Oxford, UK, OX3 7LF. peter.brocklehurst@perinat.ox.ac.uk; 2002;(1)(1):CD000102.

126. Newell ML. Current issues in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection. Trans R Soc Trop Med Hyg. Infectious Disease Group, Centre for Paediatric Epidemiology and Biostatistics, Institute of Child Health, UCL, 30 Guilford Street, London WC1N 1EH, UK. m.newell@ich.ucl.ac.uk; 2006;100(1):1–5.

127. Coovadia HM, Rollins NC, Bland RM, Little K, Coutsoudis A, Bennish ML, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study. Lancet. 2007;369(9567):1107–16.

128. Kuhn L, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Kasonde P, Scott N, et al. High uptake of exclusive breastfeeding and reduced early post-natal HIV transmission. PLoS One. Gertrude H. Sergievsky Center, and Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, New York, United States of America. lk24@columbia.edu; 2007;2(12):e1363.

129. Read JS. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. Pediatrics. 2003;112(5):1196–205.

130. Kagaayi J, Gray RH, Brahmbhatt H, Kigozi G, Nalugoda F, Wabwire-Mangen F, et al. Survival of infants born to HIV-positive mothers, by feeding modality, in Rakai, Uganda. PLoS One. Department of Clinical Research Studies, Rakai Health Sciences Program, Entebbe, Uganda. jkagayi@rhsp.org; 2008;3(12):e3877.

131. Thior I, Lockman S, Smeaton LM, Shapiro RL, Wester C, Heymann SJ, et al. Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study. JAMA. 2006;296(7):794–805.

132. Magoni M, Bassani L, Okong P, Kituuka P, Germinario EP, Giuliano M, et al. Mode of infant feeding and HIV infection in children in a program for prevention of mother-to-child transmission in Uganda. AIDS. Istituto Superiore di Sanita, Rome, Italy.; 2005 Mar 4;19(4):433–7.

133. Kuhn L, Sinkala M, Semrau K, Kankasa C, Kasonde P, Mwiya M, et al. Elevations in mortality associated with weaning persist into the second year of life among uninfected children born to HIV-infected mothers. Clin Infect Dis. 2010;50(3):437–44.

134. Creek TL, Kim A, Lu L, Bowen A, Masunge J, Arvelo W, et al. Hospitalization and Mortality Among Primarily Nonbreastfed Children During a Large Outbreak of Diarrhea and Malnutrition in Botswana, 2006. JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2010 Jan;53(1):14–9. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-201001010-00004

135. Thapa S, Short R V, Potts M. Breast feeding, birth spacing and their effects on child survival. Nature. 1988;335(6192):679–82.

136. Yoon PW, Black RE, Moulton LH, Becker S. Effect of not breastfeeding on the risk of diarrheal and respiratory mortality in children under 2 years of age in Metro Cebu, The Philippines. Am J Epidemiol. 1996;143(11):1142–8.

137. César JA, Victora CG, Barros FC, Santos IS, Flores JA. Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: nested case-control study. BMJ. 1999;318(7194):1316–20.

138. Victora CG, Barros AJD. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: A pooled analysis. Lancet. 2000;355(9202):451–5.

139. Saloojee H. HIV and exclusive breastfeeding: Just how exclusive and when to stop? Prev Med (Baltim). 2008;47(1):36–7.

140. Jones SA, Sherman GG, Coovadia AH. Can clinical algorithms deliver an accurate diagnosis of HIV infection in infancy? Bulletin of the World Health Organization. 2005. p. 559–60.

141. Creek T, Tanuri A, Smith M, Seipone K, Smit M, Legwaila K, et al. Early diagnosis of human immunodeficiency virus in infants using polymerase chain reaction on dried blood spots in Botswana's national program for prevention of mother-to-child transmission. Pediatr Infect Dis J. Global AIDS Program, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 30333, USA. Tgc0@cdc.gov; 2008;27(1):22–6.

142. Chantry CJ, Cooper ER, Pelton SI, Zorilla C, Hillyer G V, Diaz C. Seroreversion in human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants. Pediatr Infect Dis J. 1995;14(5):382–7.

143. Fischer a, Lejczak C, Lambert C, Servais J, Makombe N, Rusine J, et al. Simple DNA Extraction Method for Dried Blood Spots and Comparison of Two PCR Assays for Diagnosis of Vertical Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission in Rwanda Simple DNA Extraction Method for Dried Blood Spots and Comparison of Two PCR Assays fo. J Clin Microbiol. 2004;42(1):1–6.

144. Sherman GG, Stevens G, Jones S a, Horsfield P, Stevens WS. Dried blood spots improve access to HIV diagnosis and care for infants in low-resource settings. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;38(5):615–7.

145. World Health Organization (WHO). ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV INFECTION IN INFANTS AND CHILDREN : TOWARDS UNIVERSAL ACCESS Recommendations for a public health approach. World Health. 2007;

146. Sherman GG, Cooper P a, Coovadia AH, Puren AJ, Jones S a, Mokhachane M, et al. Polymerase chain reaction for diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infancy in low resource settings. Pediatr Infect Dis J. 2005;24(11):993–7.

147. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. World Health. 2007.

148. Pineau F, Ngoubou S, Burgard M, ran- Minh T, Franco-Montoya ML, Rouzioux C et al. Reliable diagnosis of neonatal HIV-1 infection by Real Time PCR in Congo. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. In San Francisco, USA; 2004.

149. Braitstein P, Katshcke A, Shen C, Sang E, Nyandiko W, Ochieng VO, et al. Retention of HIV-infected and HIV-exposed children in a comprehensive HIV clinical care programme in Western Kenya. Trop Med Int Health. Moi University School of Medicine, Eldoret, Kenya. pbraitstein@yahoo.com; 2010 Jul;15(7):833–41.

150. Dabis F, Msellati P, Dunn D, Lepage P, Newell ML, Peckham C, et al. Estimating the rate of mother-to-child transmission of HIV. Report of a workshop on methodological issues Ghent (Belgium), 17-20 February 1992. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. AIDS (London, England). 1993. p. 1139–48.

151. Stringer EM, Chi BH, Chintu N, Creek TL, Ekouevi DK, Coetzee D, et al. Monitoring effectiveness of programmes to prevent mother-to-child HIV transmission in lower-income countries. Bull World Health Organ. 2008;86(1):57–62.

152. Reithinger R, Megazzini K, Durako SJ, Harris DR, Vermund SH. Monitoring and evaluation of programmes to prevent mother to child transmission of HIV in Africa. BMJ Br Med J. 2007;334(7604):1143–6.

153. Both JM, van Roosmalen J. The impact of Prevention of Mother to Child Transmission (PMTCT) programmes on maternal health care in resource-poor settings: looking beyond the PMTCT programme--a systematic review. BJOG. Section of Health Care and Culture, VU University Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands. jitskeboth@hotmail.com: BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology; 2010 Nov;117(12):1444–50.

154. Sherman GG, Jones S a, Coovadia a H, Urban MF, Bolton KD. PMTCT from research to reality--results from a routine service. S Afr Med J. 2004;94(4):289–92.

155. Buchanan AM, Dow DE, Massambu CG, Nyombi B, Shayo A, Musoke R, et al. Progress in the prevention of mother to child transmission of HIV in three regions of Tanzania: a retrospective analysis. PLoS One. Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzania ; Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, United States of America ; Duke Global Health Institute, Duke University, Durham, No; 2014 Feb 13;9(2):e88679.

156. Coetzee D, Hilderbrand K, Boulle A, Draper B, Abdullah F, Goemaere E. Effectiveness of the first district-wide programme for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in South Africa. Bull World Health Organ. 2005;83(7):489–94.

157. Ahoua L, Ayikoru H, Gnauck K, Odaru G, Odar E, Ondoa-Onama C, et al. Evaluation of a 5-year programme to prevent mother-to-child transmission of HIV infection in Northern Uganda. J Trop Pediatr. Epicentre, Paris, France. laurence.ahoua@epicentre.msf.org; 2010 Feb;56(1):43–52.

158. Manzi M, Zachariah R, Teck R, Buhendwa L, Kazima J, Bakali E, et al. High acceptability of voluntary counselling and HIV-testing but unacceptable loss to follow up in a prevention of mother-to-child HIV transmission programme in rural Malawi: scaling-up requires a different way of acting. Trop Med Int Health [Internet]. Medecins sans Frontieres-Luxembourg, Thyolo district, Luxembourg, Malawi. m.manzi@belgacom.net: Wiley-Blackwell; 2005;10(12):1242–50. Available from: http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=19011922&site=ehost-live

159. Paintsil E, Andiman WA. Update on successes and challenges regarding mother-to-child transmission of HIV. Curr Opin Pediatr. 2009;21(1):94–101.

160. van't Hoog AH, Mbori-Ngacha DA, Marum LH, Otieno JA, Misore AO, Nganga LW, et al. Preventing mother-to-child transmission of HIV in Western Kenya: operational issues. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40(3):344–9.

161. Dabis F, Bequet L, Ekouevi DK, Viho I, Rouet F, Horo A, et al. Field efficacy of zidovudine, lamivudine and single-dose nevirapine to prevent peripartum HIV transmission. AIDS. 2005;19(3):309–18.

162. Delva W, Temmerman M. The efficacy-effectiveness gap in PMTCT [3]. South African Medical Journal. South Africa; 2004. p. 796.

163. Goga AE, Van Wyk B, Doherty T, Colvin M, Jackson DJ, Chopra M. Operational effectiveness of guidelines on complete breast-feeding cessation to reduce mother-to-child transmission of HIV: results from a prospective observational cohort study at routine prevention of mother-to-child transmission sites, South Africa. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;50(5):521–8.

164. Bwirire LD, Fitzgerald M, Zachariah R, Chikafa V, Massaquoi M, Moens M, et al. Reasons for loss to follow-up among mothers registered in a prevention-of-mother-to-child transmission program in rural Malawi. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2008;102(12):1195–200.

165. Manzi M, Zachariah R, Teck R, Buhendwa L, Kazima J, Bakali E, et al. High acceptability of voluntary counselling and HIV-testing but unacceptable loss to follow up in a prevention of mother-to-child HIV transmission programme in rural Malawi: Scaling-up requires a different way of acting. Trop Med Int Heal. 2005;10(12):1242–50.

166. World Health Organization (WHO). A short guide on methods: measuring the impact of national PMTCT programmes: towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. [Internet]. 2012. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75478/1/9789241504362_eng.pdf?ua=1

167. Basch P. Quality of health care delivered to adults in the United States. N Engl J Med. 2003;349(19):1866–8; author reply 1866–8.

168. Glasgow RE, Vinson C, Chambers D, Khoury MJ, Kaplan RM, Hunter C. National institutes of health approaches to dissemination and implementation science: Current and future directions. Am J Public Health. 2012;102(7):1274–81.

169. Bhardwaj S, Carter B, Aarons G a., Chi BH. Implementation Research for the Prevention of Mother-to-Child HIV Transmission in Sub-Saharan Africa: Existing Evidence, Current Gaps, and New Opportunities. Curr HIV/AIDS Rep [Internet]. 2015;12(2):246–55. Available from: http://link.springer.com/10.1007/s11904-015-0260-1

170. Organización Mundial de la Salud (OMS). Investigacion sobre la implementación de políticas de salud: Guía Práctica. 2014.

171. Dryden-Peterson S, Lockman S, Zash R, Lei Q, Chen JY, Souda S, et al. Initial Programmatic Implementation of WHO Option B in Botswana Associated With Increased Projected MTCT. J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]. 2015;68(3):245–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25501611

172. Temmerman M, Quaghebeur A, Mwanyumba F, Mandaliya K. Mother-to-child HIV transmission in resource poor settings: how to improve coverage? AIDS. 2003;17(8):1239–42.

173. Dabis F, Msellati P, Dunn D, Lepage P, Newell ML, Peckham C, et al. Estimating the rate of mother-to-child transmission of HIV. Report of a workshop on methodological issues Ghent (Belgium), 17-20 February 1992. The Working Group on Mother-to-Child Transmission of HIV. AIDS (London, England). INSERM U 330, Universite de Bordeaux II, France.; 1993. p. 1139–48.

174. UNAIDS/WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI Surveillance. Guidelines for assessing the utility of data from prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) programmes for HIV sentinel surveillance among pregnant women. 2013;52. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85512/1/9789241505611_eng.pdf

175. Bolu O, Anand A, Swartzendruber A, Hladik W, Marum LH, Sheikh AA, et al. Utility of antenatal HIV surveillance data to evaluate prevention of mother-to-child HIV transmission programs in resource-limited settings. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(3 SUPPL.).

176. Perez F, Mukotekwa T, Miller A, Orne-Giliemann J, Glenshaw M, Chitsike I EA. Implementing a rural programme of prevention of mother to child transmission of HIV (PMTCT) in Zimbabwe; first 18 months of experience. Trop Med Int Heal. 2004;9(7):774–83.

177. World Health Organization (WHO). Kenya: WHO statistical profile.

178. Noel F, Mehta S, Zhu Y, De Matteis Rouzier P, Marcelin A, Shi JR, et al. Improving outcomes in infants of HIV-infected women in a developing country setting. PLoS One. 2008;3(11).

179. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay L a., Bagenda D, Allen M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-Month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. Lancet. 2003;362(9387):859–68.

180. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, Getahun H, Dye C, Sculier D, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with hiv: A systematic review and meta-analysis. PLoS Medicine. 2012.

181. Peltzer K, Mosala T, Dana P, Fomundam H. Follow-up Survey of Women Who Have Undergone a Prevention of Mother-to-Child Transmission Program in a Resource-Poor Setting in South Africa. J Assoc Nurses AIDS Care [Internet]. 2008;19(6):450–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jana.2008.05.006

182. World Health Organization (WHO). Technical Consultation on the Integration of HIV Interventions into Maternal, Newborn and Child Health Services. 2006;

183. Rollins NC, Becquet R, Orne-gliemann J, Phiri S, Hayashi C, Baller A. Defining and Analyzing Retention-in-Care Among Pregnant and Breastfeeding HIV-Infected Women : Unpacking the Data to Interpret and Improve PMTCT Outcomes. 2014;67:150–6.

184. Lange JM a. 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(9313):1178–86.

185. Group KBS, de Vincenzi I. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis [Internet]. United States: Elsevier Ltd; 2011 Mar;11(3):171–80. Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/B6W8X-51Y2VDB-4/2/294fcb20ba1f26d22c8f50d5ec206206

186. Dabis F, Ekpini ER. HIV-1/AIDS and maternal and child health in Africa. Lancet. 2002;359(9323):2097–104.

187. Doherty T, Chopra M, Nsibande D, Mngoma D. Improving the coverage of the PMTCT programme through a participatory quality improvement intervention in South Africa. BMC Public Health. Health Systems Research Unit, Medical Research Council, Francie van Zyl Drive, Tygerberg, South Africa. tanya.doherty@mrc.ac.za; 2009 Nov 5;9:406.

188. Colvin M, Chopra M, Doherty T, Jackson D, Levin J, Willumsen J, et al. Operational effectiveness of single-dose nevirapine in preventing mother-to-child transmission of HIV. Bull World Health Organ. 2007;85(6):466–73.

189. Mchunu GG, Bhengu BR. The knowledge and attitudes of traditional birth attendants towards HIV/AIDS and their beliefs related to perinatal care: a study conducted in KwaZulu Natal. Curationis. School of Nursing, University of Natal.; 2004 Mar;27(1):41–51.

190. Balogun M, Odeyemi K. Knowledge and practice of prevention of mother-to-child transmission of HIV among traditional birth attendants in Lagos State, Nigeria. Pan Afr Med J. 2010;5:7.

191. Perez F, Aung K, Ndoro T, Engelsmann B, Dabis F. Participation of traditional birth attendants in prevention of mother-to-child transmission of HIV services in two rural districts in Zimbabwe: a feasibility study. BMC Public Health [Internet]. 2008;8(1):401. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/401

192. Lippmann QK, Mofolo I, Bobrow E, Maida A, Kamanga E, Pagadala N, et al. Exploring the feasibility of engaging Traditional Birth Attendants in a prevention of mother to child HIV transmission program in Lilongwe, Malawi. Malawi Med J. 2012;24(4):79–80.

193. Bii SC, Otieno-Nyunya B, Siika A, Rotich JK. Self-reported adherence to single dose nevirapine in the prevention of mother to child transmission of HIV at Kitale District Hospital. East Afr Med J. 2007;84(12):571–6.

194. World Health Organization (WHO). Guidelines on HIV and Infant Feeding [Internet]. 2010. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599535_eng.pdf

195. Magezi SR, Kikafunda J, Whitehead R. Feeding and nutritional characteristics of infants on PMTCT programs. J Trop Pediatr. Department of Food Science and

Technology, Makerere University, Kampala, Uganda. srmagezi@hotmail.com; 2009 Feb;55(1):32–5.

196. Buskens I, Jaffe A, Mkhatshwa H. Infant feeding practices: realities and mind sets of mothers in Southern Africa. AIDS Care. Research for the Future, Cape Town, S. Africa. ineke@researchforthefuture.com; 2007 Oct;19(9):1101–9.

197. Sibanda EL, Weller I V.D., Hakim JG, Cowan FM. The magnitude of loss to follow-up of HIV-exposed infants along the prevention of mother-to-child HIV transmission continuum of care. AIDS [Internet]. 2013 Nov;27(17):2787–97. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201311130-00013

198. Fowler MG, Lampe M a., Jamieson DJ, Kourtis AP, Rogers MF. Reducing the risk of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission: past successes, current progress and challenges, and future directions. Am J Obstet Gynecol. 2007;197(3 SUPPL.).

199. Namukwaya Z, Mudiope P, Kekitiinwa A, Musoke P, Matovu J, Kayma S, et al. The impact of maternal highly active antiretroviral therapy and short-course combination antiretrovirals for prevention of mother-to-child transmission on early infant infection rates at the Mulago national referral hospital in Kampala, Uganda, January 20. J Acquir Immune Defic Syndr. Makerere University Johns Hopkins Research Collaboration, Mulago Hospital, Uganda. znamukwaya@mujhu.org; 2011;56(1):69–75.

200. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Semrau K, Kasonde P, et al. Differential effects of early weaning for HIV-free survival of children born to HIV-infected mothers by severity of maternal disease. PLoS One. Gertrude H Sergievsky Center, Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY, USA. lk24@columbia.edu; 2009 Jun 26;4(6):e6059.

201. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: Recommendations for a public health approach. 2010 Revision. 2010;1–105.

202. World Health Organization (WHO). Programmatic update: Use of Antiretroviral Drugs for Treating Pregnant Women and Preventing HIV Infection in Infants. 2012;

Otra bibliografía consultada

Para la revisión de estilo de esta tesis doctoral se han utilizado las siguientes fuentes:

- Real Academia Española: *Diccionario de la lengua española.* Madrid: Espasa Libros, 2014
- Real Academia Española: *Nueva gramática de la lengua española.* Madrid: Espasa Libros, 2011
- Real Academia Española: *Ortografía de la lengua española.* Madrid: Espasa Libros, 2010
- Instituto Cervantes: *El libro del español correcto.* Madrid: Espasa Libros, 2012

ANEXO

Anexo 1. Difusión de los resultados de la tesis doctoral

1. Azcoaga-Lorenzo, a, Ferreyra, C., Alvarez, A., Palma, P. P., Velilla, E., & del Amo, J. (2011). Effectiveness of a PMTCT programme in rural Western Kenya. AIDS Care, 23(3), 274–280. http://doi.org/10.1080/09540121.2010.507750
Disponible en:
http://www.tandfonline.com.ezproxyhost.library.tmc.edu/doi/pdf/10.1080/09540121.2010.507750

2. Comunicación en XVIII International AIDS Conference July 18-23 2010, Vienna, Austria. http://www.aids2010.org/

Effectiveness of a PMTCT programme in rural Western Kenya: the experience of Médecins sans Frontières.
A. Azcoaga Lorenzo[1,2], C. Ferreyra1, A. Alvarez[1], P.P. Palma1, E. Velilla[1], J. del Amo Valero [3]. [1] Médecins Sans Frontières Spain, Barcelona, Spain, [2] SERMAS, Area 9,Madrid, Spain, [3] National Center Epidemiology, Institute of Health Carlos III, Ministry of Science and Innovation, Madrid, Spain
Disponible en:
http://www.aids2010.org/webcontent/file/aids2010_abstracts_vol_1_monday_19july_web.pdf