

Pérdidas de seguimiento en el sistema sanitario de los países de renta baja: un gran reto en la eliminación de la infección vertical por el VIH

Victorio Torres Feced

Director del Programa Vihda en Kenia. Programa desarrollado por la Asociación Vihda en colaboración con el Ministerio de Salud de Kenia y con el apoyo de la AECID, Fundación antisida de Elton John y SEISIDA.

asociacionvihda@hotmail.com

Resumen

La transmisión vertical del VIH ha sido virtualmente eliminada en la mayoría de países de renta alta y muchos de renta media. Con el uso expandido de la medicación ARV, en los 22 países de renta baja más afectados por la epidemia también se ha observado un progreso importante con una reducción del 37% de las nuevas infecciones pediátricas en los últimos 4 años. La nueva estrategia recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de proporcionar tratamiento ARV de por vida a todas las mujeres seropositivas embarazadas y lactando en países de renta baja con epidemias generalizadas, altas tasas de natalidad y con difícil acceso a conteo de linfocitos CD4 está demostrando un aumento muy significativo en el número de madres que acceden a tratamiento ARV. Sin embargo, en paralelo al aumento del número de madres que inician tratamiento también se observa un incremento significativo en el número de madre e hijos que dejan de acudir a la consulta durante el período de lactancia con el riesgo añadido de interrumpir el tratamiento y reducir la eficacia de la intervención. El reto propuesto por las agencias de Naciones Unidas de conseguir la eliminación virtual de la transmisión vertical del VIH en los países prioritarios para finales del 2015 requiere una consideración especial del problema de las pérdidas de seguimiento. El refuerzo al Sistema Público de Salud y la mejora de la calidad asistencial a las madres seropositivas y a sus hijos son factores claves para garantizar la reducción del número de pérdidas y conseguir la eliminación virtual de la transmisión vertical del VIH también en estos países.

Abstract

Vertical transmission of HIV has been virtually eliminated in most high and many middle income countries. Expanded use of ARV medications has contributed to a reduction in 37% of mother to child transmission rates in the last 4 years in the 22 priority low income countries mostly affected by the HIV epidemic. The new strategy recommended by the World Health Organisation (WHO) aimed to provide lifelong ARV treatment to all pregnant and breastfeeding women in low income countries, with generalized epidemics, high birth rates and difficult access to CD4 count is showing a very significant increase in the number of mothers accessing ARV treatment. However, parallel to the increase in the number of mothers initiating treatment, it has been documented a significant number of mothers and infants who default from the clinics during the breastfeeding period, increasing the risk of treatment interruption and reducing the efficacy of the intervention. In order to achieve the goal proposed by United Nations of virtually eliminating vertical transmission of HIV by the end of 2015 a special consideration has to be given to the problem of patients being lost to follow up. Strengthening public health care systems and improving quality of care for HIV positive mothers and exposed infants are key factors to reduce the lost to follow up rates and achieve virtual elimination of vertical transmission of HIV in low income countries as well.

Plan mundial de eliminación virtual de la infección madre-hijo por el VIH y de mantener a las madres seropositivas con vida

En el informe anual presentado por ONUSIDA sobre la situación global de la epidemia sida se estima que durante el año 2012 se infectaron por el VIH 260.000 niños menores de 15 años y fallecieron 210.000 niños como consecuencia de la enfermedad. El 88% de todas las infecciones pediátricas por el VIH tuvo lugar en la región de África Subsahariana¹.

Se calcula que al menos la mitad de las nuevas infecciones pediátricas en esta región del planeta habrían podido ocurrir durante el periodo de lactancia².

El Plan mundial de eliminación virtual de la infección madre-hijo por el VIH y de mantener a las madres seropositivas con vida se puso en marcha durante la sesión extraordinaria sobre el VIH/sida de la Asamblea General de la Naciones Unidas en julio de 2011³. Este Plan identifica 22 países prioritarios (21 de ellos en África Subsahariana más India) donde se concentra aproximadamente el 90% de las nuevas infecciones pediátricas por el VIH. El Plan establece que la eliminación virtual se consigue con cifras infe-

riores al 5% de transmisión materno-infantil en los lactantes alimentados con lactancia materna e inferiores al 2% para aquellos lactantes alimentados con leche artificial. Las metas fundamentales de esta iniciativa internacional son:

1. Reducción en un 90% del número nuevo de infecciones pediátricas
2. Reducción en un 50% de la mortalidad materna atribuible a la infección por VIH

Los 9 desafíos principales con los que se encuentra esta iniciativa son necesidad de: liderazgo eficaz, actualización de Planes Nacionales de Sida, recursos financieros suficientes, enfoque coordinado de prevención y tratamiento de madres y lactantes, sinergias programáticas con integración de servicios, recursos humanos suficientes, acceso adecuado a servicios de salud materno-infantil, cadena eficaz de distribución de suministros y simplificación de protocolos.

La estrategia propuesta para conseguir los objetivos de reducción de infección pediátrica y de mortalidad materna se basa en el modelo de los “4 prongs” de Naciones Unidas que incluye: prevención primaria de la infección VIH en mujeres en edad fértil, planificación familiar y control de embarazos no deseados

Figura 1. Número estimado de niños (<15 años) que han contraído el VIH | Año 2012.

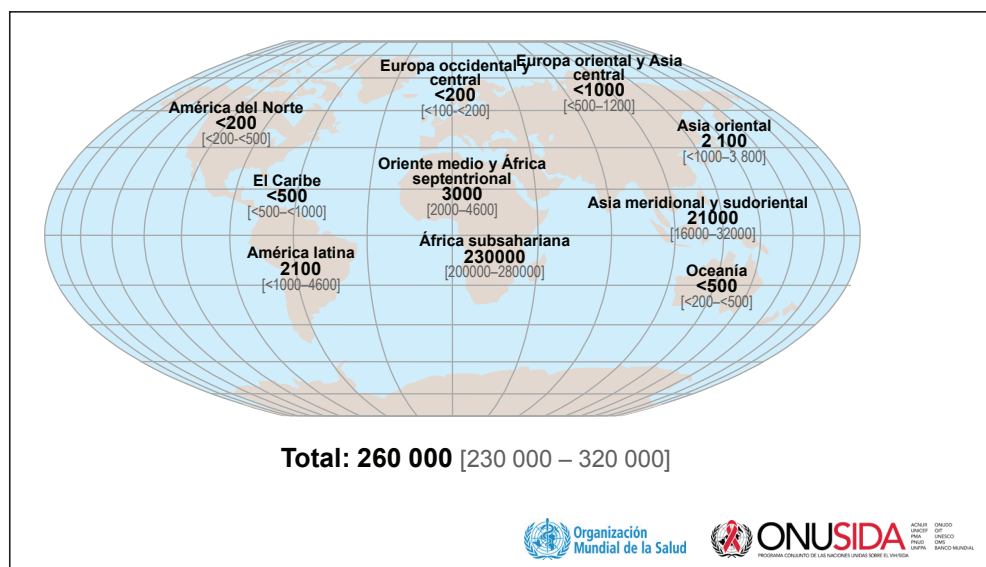
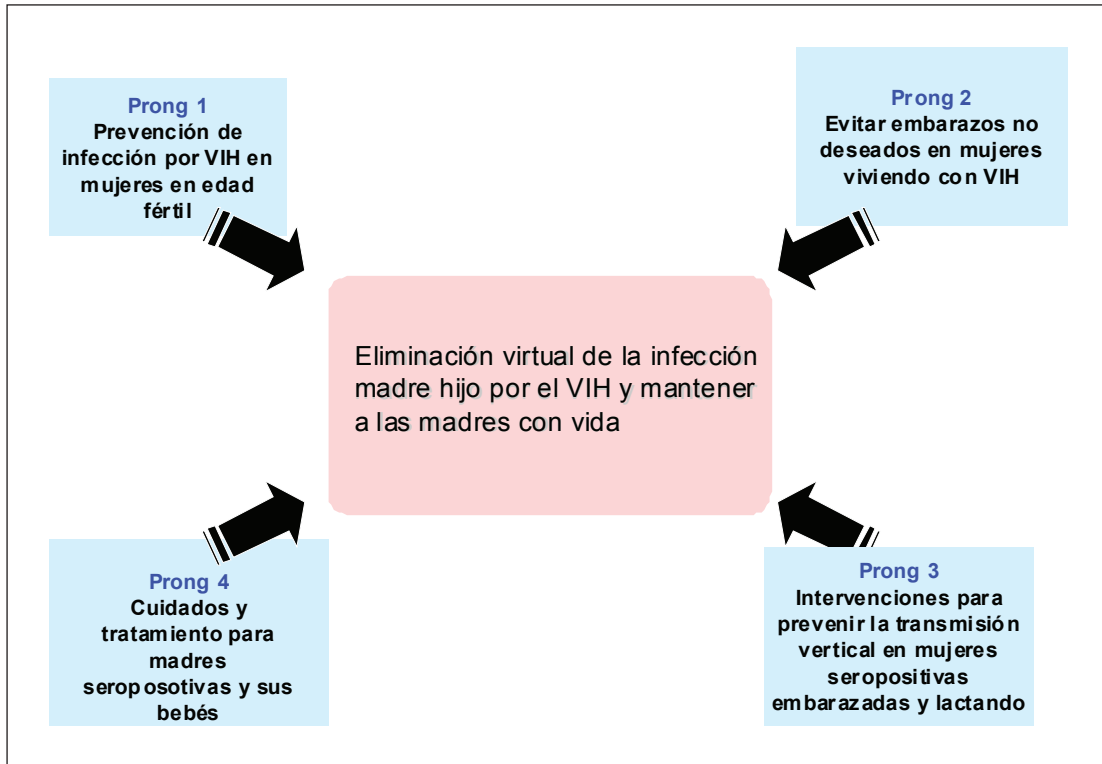


Figura 2. Modelo adaptado de Naciones Unidas para la eliminación de la infección madre hijo.

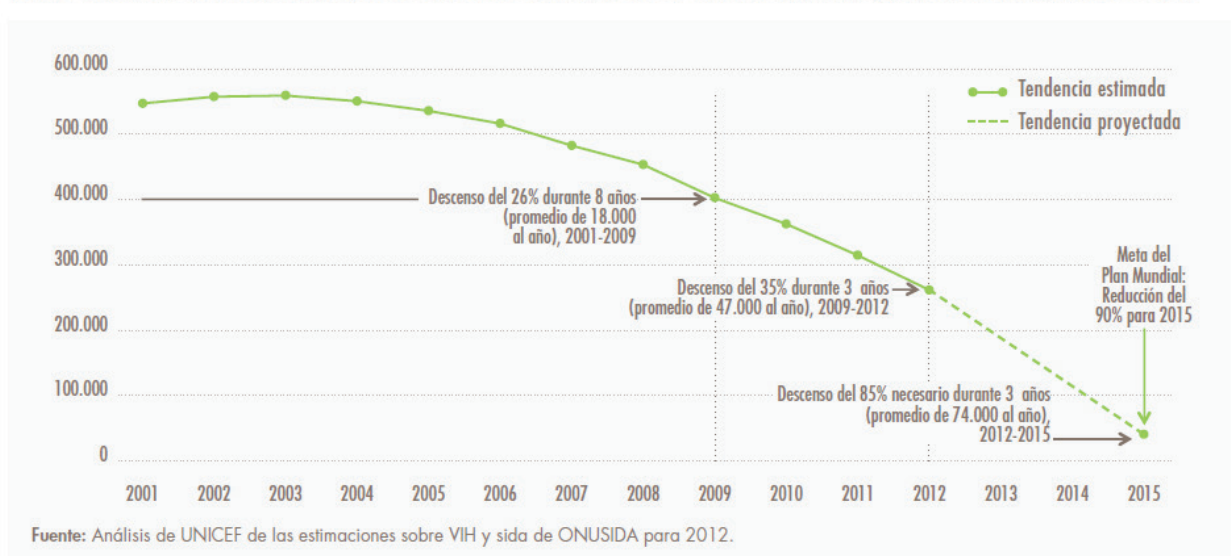


en mujeres seropositivas, intervenciones para prevenir la transmisión vertical en seropositivas embarazadas y durante la lactancia materna y cuidados para las madres seropositivas y sus hijos (Fig. 2).

Durante los últimos 4 años se han acelerado los esfuerzos y se ha observado la mayor reducción del

número de nuevas infecciones en la población pediátrica (37% para los 21 países más afectados por la epidemia)⁴ (Fig. 3). Según UNICEF, para conseguir las metas propuestas para el año 2015, es necesario acelerar todavía más la reducción de nuevas infeccio-

Figura 3. Número estimado de nuevas infecciones por VIH en los niños (con edades de 0 a 14 años): Tendencias y proyecciones mundiales, 2001-2015



nes (promedio de 74.000 nuevas infecciones evitadas al año).

A pesar del progreso tan significativo, ONUSIDA todavía estima que en el año 2012 aproximadamente un 40% de las mujeres embarazadas que viven con el VIH no recibieron medicación antirretroviral durante el embarazo para prevenir la infección madre hijo por el VIH².

Opción B plus

Las últimas recomendaciones de la OMS sobre el uso de medicación ARV para tratar y prevenir la infección por el VIH han aumentado el umbral de comienzo de tratamiento ARV de 350 a 500 linfocitos CD4/mm³. En los países de renta baja con epidemias generalizadas, donde los centros de tratamiento están lejos de las consultas antenatales, la tasa de natalidad es alta y no hay tecnología CD4 fácilmente disponible, las recomendaciones incluyen la administración de Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) a las mujeres seropositivas durante el período de riesgo de infección al bebé (embarazo, parto y lactancia) estrategia conocida como opción B, o bien continuar con ese tratamiento de por vida (opción B plus)⁵.

La opción B plus plantea ventajas claras en cuanto a la facilidad de administración porque todas las mujeres embarazadas reciben el mismo régimen de ARV (TDF+3TC (o FTC) +EFV), que además puede también administrarse en la población adulta y se puede administrar en áreas donde no esté disponible el conteo de linfocitos CD4. Este régimen además retrasa la progresión de la enfermedad en la madre y reduce la carga viral, disminuyendo el riesgo de infección al bebé y a la pareja sexual^{6,7}. Sin embargo esta estrategia también plantea interrogantes, pues entre otros desafíos, no hay todavía evidencia sobre la seguridad y eficacia de este tipo de tratamiento de por vida en mujeres embarazadas y lactando con cifras de CD4 elevadas (por encima de 500 linfocitos CD4)⁸. Otros interrogantes son el impacto que estas medicaciones

puedan tener en el bebé que recibe diariamente medicación ARV a través de la leche materna⁹ y la posibilidad de seleccionar cepas resistentes en los lactantes infectados¹⁰.

Evaluación de los programas nacionales de prevención de la transmisión vertical del VIH (PTV)

La evaluación del impacto de los programas nacionales de PTV requiere de estudios poblacionales que reflejen el nivel de cobertura de las distintas intervenciones. Los indicadores recomendados por la OMS para evaluar ese impacto son: nivel de nuevas infecciones pediátricas, tasa de transmisión madre hijo del virus, supervivencia y salud materno-infantil, supervivencia libre de VIH en los lactantes expuestos, el efecto en los servicios de salud y la eficacia de las intervenciones en relación a su coste¹¹. Los tiempos recomendados para evaluar la intervención van de las 6 semanas a los 18 meses de vida del lactante. Los análisis de PCR-DNA realizados a los lactantes nacidos de madres seropositivas a las 6 semanas de vida reflejan las infecciones ocurridas sobre todo durante el parto y el embarazo. Los test rápidos de anticuerpos y la confirmación mediante PCR-DNA a los 18 meses de edad indican las infecciones ocurridas durante el periodo de lactancia. Para poder evaluar la supervivencia libre de VIH de los lactantes nacidos de madres seropositivas es necesario un seguimiento clínico estrecho de los mismos¹² siguiendo los protocolos de testaje para el VIH que normalmente incluyen PCR-DNA a las 6 semanas, test rápido de anticuerpos a los 9 o 12 meses y a los 18 o 24 meses. Es posible que algunos lactantes continúen recibiendo lactancia materna más allá de los 2 años de edad y, en ese caso, para concluir si se ha infectado o no habría que esperar a que terminara la exposición al virus para realizar la prueba correspondiente.

La eficacia de las intervenciones no puede medirse adecuadamente cuando por diversas razones no

se completa el período de seguimiento desde el diagnóstico de VIH y embarazo en la madre hasta completar el protocolo de diagnóstico precoz en el lactante (18 o 24 meses).

Pérdidas de seguimiento

La figura 4 muestra de forma resumida la **cascada de pérdidas en el seguimiento de madres seropositivas y sus bebés**.

Cuando las madres o los lactantes dejan de acudir a las consultas las intervenciones pierden eficacia y se producen interrupciones en el tratamiento ARV con la subsiguiente merma tanto para la salud de la madre como para la prevención de la infección en el niño¹³. Estas interrupciones además aumentan el riesgo de desarrollo de resistencias en los lactantes infectados que reciben concentraciones no supresoras de fármacos ARV a través de la leche materna. También se pierden oportunidades en mejorar la alimentación y la salud de los niños nacidos de madre seropositiva, lo que tiene un impacto negativo en la supervivencia libre de VIH.

Las pérdidas de seguimiento se han observado también en ensayos clínicos y sobre todo en condiciones rutinarias de programas de PTV. Un meta-aná-

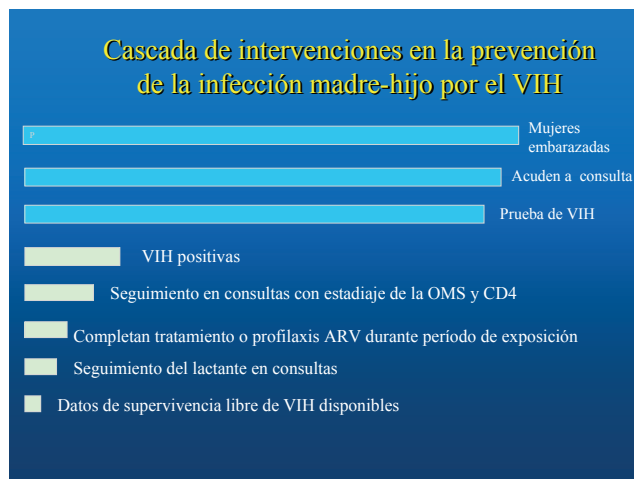
lisis¹⁴ realizado sobre 25 estudios seleccionados sobre un total de 826 analizó la magnitud del problema de las pérdidas de seguimiento en los programas de PTV. Los porcentajes de pérdidas en las diferentes etapas de la cascada fueron: 49% de pérdidas en el período prenatal, 33,9% en los 3 primeros meses de vida del lactante y 45,5% en los meses siguientes a la realización del primer test de VIH. Los autores concluyen que las pérdidas de seguimiento en los programas de PTV son inaceptables y que es necesaria la puesta en marcha de programas de seguimiento de estos niños que dejan de acudir a las consultas.

En línea con esa recomendación, Braitstein y colaboradores estudiaron una cohorte de 97 niños nacidos de madres viviendo con el VIH que habían dejado de acudir a la consulta en un programa de apoyo integral a pacientes viviendo con el VIH en el Oeste de Kenia¹⁵. Los investigadores localizaron al 82% de los niños e identificaron el fallecimiento de los niños (en el caso de los seropositivos) y el miedo a confesar el seroestatus a la familia y la comunidad como las causas fundamentales por las que las madres dejaron de acudir a la consulta. Previamente los autores habían documentado una tasa de pérdidas de seguimiento de 20.1 por cada 100 niños-año de seguimiento sobre un total de 10.404 niños incluidos en el análisis¹⁶.

Otro estudio de cohortes realizado en condiciones rutinarias de programa en un hospital de Kenia documentó un 65% de pérdidas antes de los 18 meses de edad sobre un total de 213 lactantes nacidos de madres seropositivas¹⁷.

Teniendo en cuenta un muestreo poblacional, Stringer y colaboradores (PEARL study) analizaron 3.324 cordones umbilicales de madres seropositivas procedentes de 43 centros sanitarios con programas de prevención de la infección madre hijo por el VIH de Camerún, Costa de Marfil, Sudáfrica y Zambia. Evidenciaron que a pesar de que existían servicios de asesoramiento, análisis del VIH y disponibilidad de medicación ARV (nevirapina en dosis única o como

Figura 4. Cascada de pérdidas en el seguimiento de madres seropositivas y sus bebés.



Fuente: gráfico adaptado del Instituto de Medicina Tropical de Amberes.

parte de terapias múltiples) en esos centros sanitarios, sólo un 51% de las muestras tuvo niveles sanguíneos detectables de nevirapina¹⁸. Los autores documentan pérdida de eficacia a varios niveles de la cascada y argumentan que es posible que esas madres no tuvieran acceso al test de VIH o lo rechazaran, dejaran de acudir a la consulta antes de recibir la medicación ARV, o bien la recibieron pero no la tomaron.

El programa de colaboración de SEISIDA con la Asociación Vihda y el Ministerio de Salud de Kenia identificó varios factores por los que las madres dejaban de acudir a la consulta, en el contexto de un programa rutinario de PTV en uno de los hospitales de referencia de la Provincia Central¹⁹. La figura 5 muestra cómo una mujer embarazada seropositiva tenía que visitar 6 consultas diferentes cada mes para recibir asistencia médica integral tras el diagnóstico de embarazo e infección por VIH.

El programa reformó el área de consultas prenatales destinando un área específica dentro del departamento de salud materno-infantil para la **atención in-**

tegral a las madres seropositivas y a sus bebés así como también se integró el tratamiento ARV en la misma consulta y comenzó el apoyo nutricional a las madres y sus hijos.

Una evaluación de los resultados antes y después de la integración de los servicios (Fig. 6) demostró como el número de madres que acudían a realizar la prueba diagnóstica de PCR-DNA en el bebé asintomático a las 6 semanas de vida, siguiendo el protocolo nacional, había aumentado de un 43,4% a un 86,7% ($p < 0,0001$) Fisher's exact test. Anteriormente las madres acudían a realizar la prueba más tarde, y en muchos casos coincidiendo con sintomatología clínica debido a diagnóstico tardío.

El problema de las pérdidas de seguimiento en la cadena de PTV ya había sido descrito previamente en Malawi en una cohorte de 646 madres seropositivas seguidas en el programa de PTV del distrito de Thyolo²⁰. Los investigadores constataron pérdidas en el seguimiento del 55% de las mujeres embarazadas seropositivas en la semana 36 de embarazo, 68% en

Figura 5. Sistema de referencia para madres seropositivas dentro del hospital: el diagnóstico las madres visitan 6 consultas al mes.

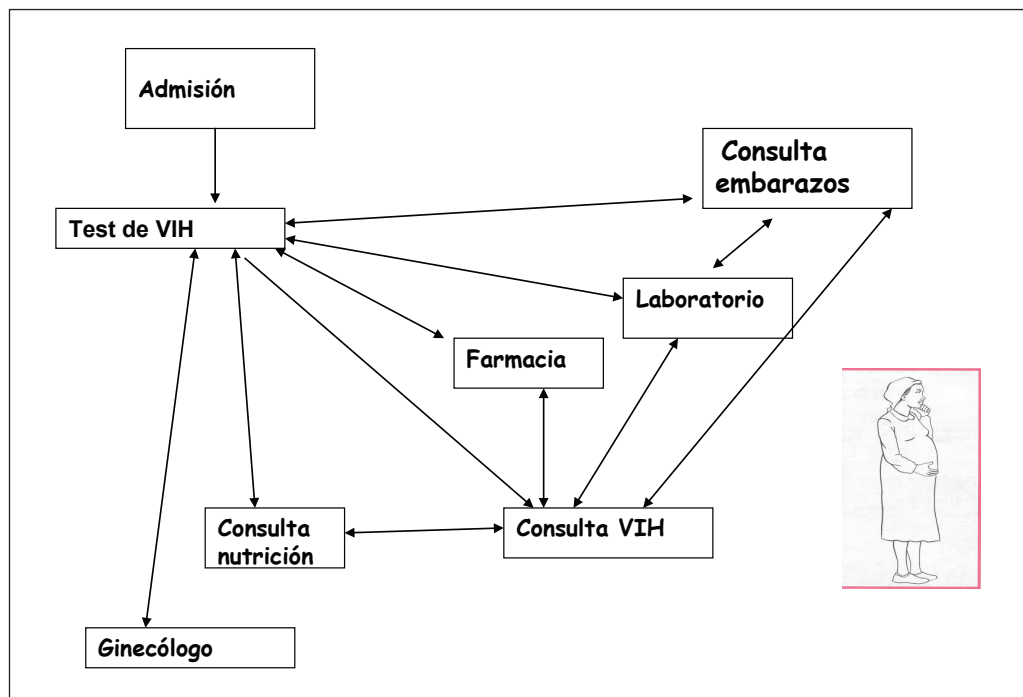
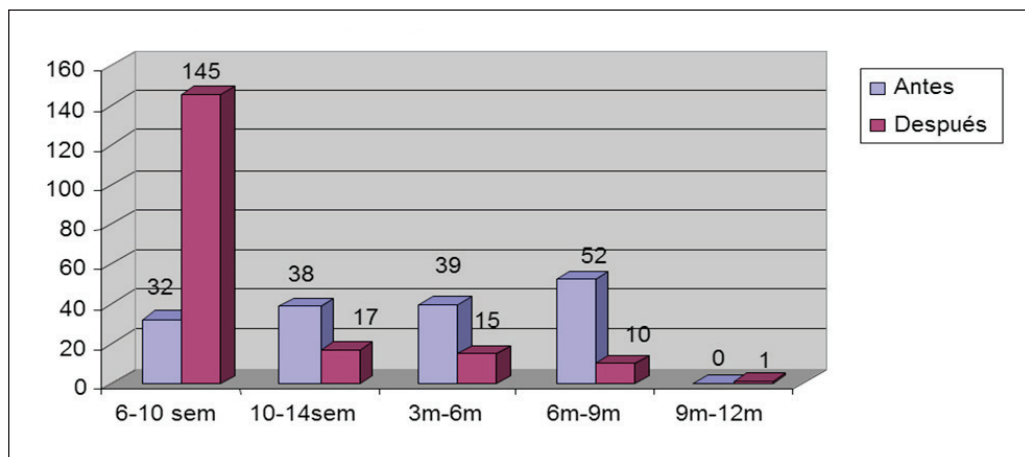


Figura 6. PCR-DNA test en lactantes menores de un año. Impacto antes y después de la intervención.



Fuente: Mwangi y col.

el momento del parto y 81% en la visita a los 6 meses de nacer el bebé. La gran mayoría de madres y niños no se benefició de los servicios de PTV disponibles debido a pérdidas en los diversos pasos de la cascada de intervenciones. Otro estudio posterior realizado también en Malawi, sobre un total de 173 madres seropositivas y sus bebés documentó un cumplimiento de tan solo un 18% en todas las recomendaciones del programa de PTV y una supervivencia infantil libre de VIH del 66% a los 18-20 meses²¹. Para intentar dar respuesta a esta baja eficacia de las intervenciones en PTV, el Gobierno de Malawi decidió adoptar la estrategia B plus de administración de triple terapia (TDF+3TC+EFV) para todas las mujeres seropositivas embarazadas y lactando, independientemente del conteo de linfocitos CD4 o del estadiaje clínico de la OMS. La nueva estrategia se puso en marcha en Julio de 2011.

Los informes de progreso realizados por el Ministerio de Salud de Malawi sobre el impacto de la nueva estrategia de salud pública revelaron un aumento del acceso a tratamiento ARV muy significativo, con más de 10.000 mujeres registradas iniciando TARGA durante el embarazo o la lactancia (748% de incremento)^{22,23}. Paralelamente a este aumento tan significativo de madres que inician TARGA durante el primer año tras la puesta en marcha de la estrategia, los in-

formes de progreso del Ministerio de Salud de Malawi para el tercer trimestre del año 2013 informan que a los 6 meses de iniciado el TARGA, el 21% de madres seropositivas habían dejado de acudir a la consulta. La cifra asciende al 28% de pérdidas a los 12 meses de iniciado el TARGA²⁴. En el mismo informe se documenta como de los aproximadamente 15.000 lactantes nacidos de madres seropositivas en el período de un año, menos de la mitad se registraron en el programa de atención médica postnatal y de los registrados menos del 40% recibieron tests de VIH para su diagnóstico. Recientemente se ha publicado una revisión más extensa sobre el problema de las pérdidas de seguimiento en este programa con datos de registros procedentes de 540 centros sanitarios (21.939 madres) y datos de 11.534 historias clínicas de 19 de los centros sanitarios más grandes del país^{25,26}. En esta evaluación exhaustiva de la estrategia nacional, un 20% de mujeres seropositivas (embarazadas o lactando) dejó de acudir a las consultas tras conocer los resultados del test y no inició el tratamiento a pesar de recibir la medicación en esa primera consulta. Para aquellas que sí comenzaron tratamiento, las pérdidas de seguimiento registradas en los primeros 6 meses fueron del 17%. Las madres que comenzaron TARGA como parte de la estrategia B plus tenían 5 veces más probabilidades de dejar de acudir a las

consultas que las mujeres que empezaron TARGA por debajo de 350 cells/mm³. Los autores concluyen que las causas de estas cifras altas de pérdidas de seguimiento tras comenzar TARGA no son bien conocidas y requieren más estudios. Ellos sugieren que quizá haya resistencia por parte de las madres a esta iniciativa por sentirse bajo presión a empezar tratamiento en su primera consulta y sin preparación suficiente. Este aspecto también ha sido mencionado recientemente por otros autores²⁷. Los autores también identifican la sobrecarga del sistema sanitario, la deficiencia en los registros donde no se descarta que las madres que dejan de venir se hayan registrado en otras clínicas y la falta de revelación del status VIH+ a la pareja como otras posibles razones para no iniciar el tratamiento o interrumpirlo.

El Programa Nacional de PTV de Malawi no sigue a domicilio a los lactantes que dejan de acudir a las consultas, con lo que no es posible saber las causas. Puede que como se vio en el estudio anteriormente mencionado, realizado en Kenia por Braitstein y colaboradores¹⁵ donde sí se evaluaron las razones por las que los niños no acudieron a la consulta, el estigma y el miedo de las

madres a revelar su seroestatus, sean también factores claves en las cifras elevadas de pérdidas.

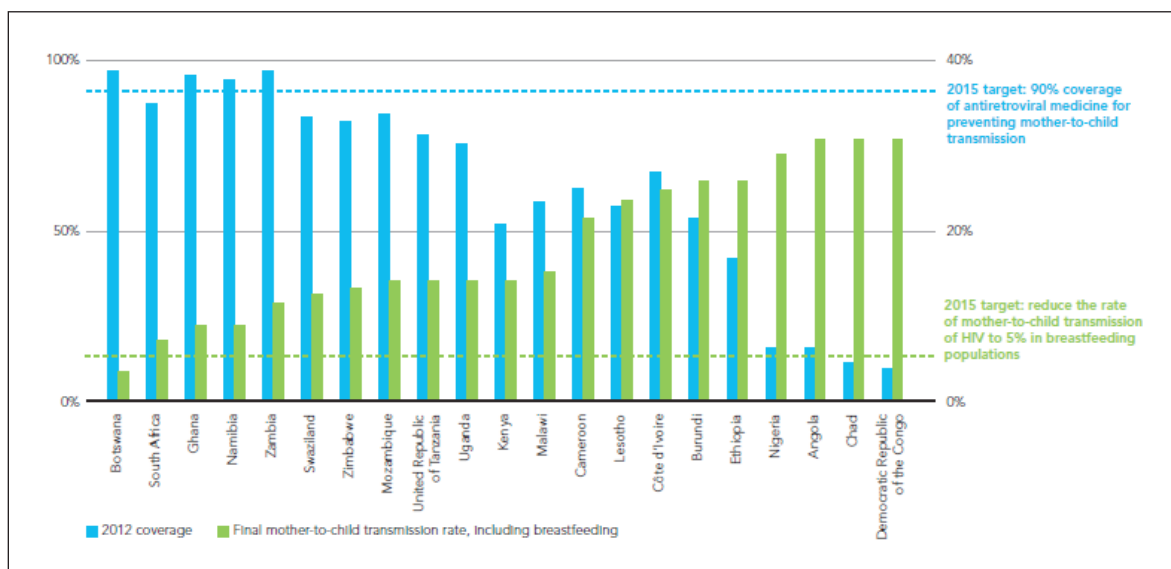
Discusión y Conclusiones

La eliminación virtual de la infección pediátrica por el VIH es posible, como se ha demostrado en muchos países donde desde hace años apenas se registran infecciones pediátricas^{28,29,30}.

El progreso a lo largo de los últimos 5 años en prevenir nuevas infecciones pediátricas en países de renta baja ha sido considerable con una reducción significativa en el número de nuevas infecciones. Los países con mayor cobertura de medicación ARV y programas de asistencia integral a madres seropositivas y sus bebés han registrado las cifras más bajas de transmisión. La figura 7, procedente del informe de progreso de la iniciativa de ONUSIDA muestra los avances de los distintos países prioritarios en cuanto a acceso a tratamiento ARV y a porcentaje de transmisión vertical del VIH.

Según UNICEF “una generación libre de SIDA significa una generación en la que **todos** los niños nazcan libres del virus y permanezcan así durante las dos primeras décadas de sus vidas, desde el nacimiento

Figura 7. Cobertura antirretroviral para prevenir nuevas infecciones en niños y tasa de transmisión materno-infantil del VIH, incluyendo lactancia materna.



Fuente: UNAIDS progress report (2013).

*hasta la adolescencia. También significa que los niños que viven con el VIH y están afectados por el virus tengan acceso a tratamiento, la atención y el apoyo que necesitan para mantenerse vivos y sanos*⁷⁴.

En los países de renta baja, independientemente del tratamiento ARV administrado a la madre y al bebé, es imprescindible un refuerzo del sistema sanitario que garantice unos mínimos de calidad asistencial¹³. Es esencial la integración de los servicios de apoyo multidisciplinar a madres seropositivas y sus hijos en las consultas antenatales, así como la gratuidad de los servicios ofrecidos. Estos mínimos deben respetar los principios de apoyo integral a personas viviendo con VIH que van más allá de la simple administración de medicación, por muy eficaz que ésta se haya demostrado en el contexto de ensayos clínicos bien controlados. A pesar del cambio frecuente en las recomendaciones y de la búsqueda de combinaciones terapéuticas y profilácticas más eficaces y fáciles de administrar, los programas de PTV en muchos países de renta baja han documentado y siguen documentando pérdidas considerables en el seguimiento de las madres seropositivas y los lactantes. Esto refleja una deficiencia importante a la hora de considerar las necesidades reales de las mujeres viviendo con VIH y sus hijos como principales beneficiarios. Mientras en el caso de los lactantes seropositivos hay evidencia de que la malnutrición y el fallecimiento son causas importantes por las que no acuden a consulta, en el caso de las madres las razones son diferentes, pues en su mayoría gozan de relativa buena salud, como demuestra su reciente maternidad.

El estigma y discriminación por miedo a revelar el seroestatus son factores determinantes en esas pérdidas y hay que tenerlos en cuenta en el diseño de estrategias. Con la reciente introducción del tratamiento ARV de por vida para todas las madres seropositivas, independientemente de si lo necesitan para su propia salud o no, paralelamente al aumento significativo de madres que comienzan TARGA, se ha

mostrado una proporción importante de mujeres que no lo han iniciado o lo han interrumpido, en parte porque no están lo suficientemente preparadas para comenzar el tratamiento. Es preciso invertir más en la calidad del consejo y apoyo a las madres que comienzan tratamiento ARV de por vida, incluyendo la opinión de las propias madres. Es igualmente necesario invertir en los modelos que dan resultados y que necesariamente incluyen un componente comunitario de apoyo a las madres para disminuir el estigma y la discriminación, principales obstáculos en la cadena de PTV, así como invertir en el apoyo nutricional tanto para madres como para bebés para garantizar su supervivencia y desarrollar estrategias apropiadas de búsqueda activa de los pacientes que dejan de acudir a las consultas.

La eliminación virtual de la infección pediátrica por el VIH a nivel global es posible, si bien en el proceso de simplificar las estrategias de prevención y tratamiento se deben no sólo definir sino también garantizar unos estándares de calidad asistencial mínimos. Si estos estándares no se garantizan se seguirán registrando cifras altas de pérdidas con interrupciones no controladas de tratamientos, aumentando el riesgo de desarrollar y transmitir cepas resistentes a los lactantes y a las parejas y dificultando el control de la epidemia.

Bibliografía

1. UNAIDS. Número estimado de niños (<15 años) que han contraído el VIH recientemente. (2012) http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/201309_epi_core_en.pdf. [acceso 19 marzo 2014]
2. UNAIDS 2013 progress report on the global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/20130625_progress_global_plan_en.pdf [acceso 19 marzo 2014]
3. UNAIDS. Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive. <http://www.unaids.org/en/media/unaids/>

- contentassets/documents/unaidspublication/2011/20110609_JC2137_Global-Plan-Elimination-HIV-Children_en.pdf. [acceso 19 marzo 2014]
4. UNICEF. Hacia una nueva generación libre de SIDA. La infancia y el SIDA. 6 inventario de la situación, 2013. http://www.childrenandaids.org/files/str6_full_report_basic_sp.pdf [acceso 19 marzo 2014]
 5. WHO (2013). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for public health approach. June 2013. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/> [acceso 19 marzo 2014]
 6. Schouten EJ, Jahn A, Midiani D, Makombe S, Mnthambala A, Chirwa Z, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV and the health related Millennium Development Goals: time for a public health approach. *Lancet*. 2011;378:282-284.
 7. Cohen MS, Chen YQ, McCauley N, Gamble T, Hosseini-pour M, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011; 365:493-505.
 8. Coutoudis A, Goga A, Desmond C, Barron P, Black V, Coovadia H. Is Option BR the best choice?. *Lancet*. 2013; 381:269-271.
 9. Nielsen-Saines K, Komarow L, Cu-Uvin S, Jourdain G, Klingman KL, Shapiro D, et al. Infant outcomes after maternal antiretroviral exposure in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2012;129:1525-1532.
 10. Zeh C, Weidle PJ, Nafisa L, Lwamba HM, Okonji J, Anyango E, et al. HIV-1 drug resistance emergence among breastfeeding infants born to HIV-infected mothers during a single-arm trial of triple-antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission: a secondary analysis. *PLoS Med*. 2011; 8: e1000430.
 11. WHO. Measuring impact of the PMTCT programs. 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75478/1/9789241504362_eng.pdf. [acceso 19 marzo 2014]
 12. Stringer E, Chi B, Chintu N, Creek T, Ekouevi D, Coetzee D, et al. Monitoring effectiveness of programmes to prevent mother-to-child HIV transmission in lower-income countries. *WHO Bulletin*. 2008;86:57-62.
 13. Barker P, Mphatswe W, Rollins N. Antiretroviral drugs in the cupboard are no enough: the impact of health systems' performance on mother-to-child transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56:e45-e48.
 14. Sibanda E, VD Weller I, Hakim J, Cowan F. The magnitude of loss to follow-up of HIV-exposed infants along the prevention of mother-to-child HIV transmission continuum of care: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2013; 27:2787-2797.
 15. Braitstein P, Songok J, Vreeman RC, Wools-Kaloustian KK, Koskey P, Walusuna L, et al. "Wamepotea" (they have become lost): outcomes of HIV-positive and HIV-exposed children lost to follow-up from a large HIV treatment program in Western Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 57:e40-e46.
 16. Braitstein P, Katschke A, Shen C, Sang E, Nyandiko W, Ochieng VO, et al. Retention of HIV-infected and exposed children in a comprehensive HIV clinical care program in Western Kenya. *Trop Med Int Health*. 2010;15: 833-841.
 17. Hassan AS, Sakwa EM, Mabwera HM, Taegtmeier MM, Kimutai RM, Sanders EJ, et al. Dynamics and constraints of early infant diagnosis of HIV infection in rural Kenya. *AIDS Behav*. 2012; 16:5-12.
 18. Stringer E, Ekouevi D, Coetzee D, Tih PH, Creek TL, Stinson K, et al. Coverage of Nevirapine-Based services to prevent mother-to-child HIV transmission in 4 African countries. *JAMA*. 2010;304:293-302.
 19. Mwangi R, Torres Feced V, Njoroge J, Bedell R, Mwangi J, Makone C, et al. Impact of a comprehensive PMTCT (prevention mother to child transmission of HIV) intervention on post-natal care at a district hospital in Central Kenya. 5th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention, July 2009. Abstract WEPED 230.
 20. Manzi M, Zachariah R, Teck R, Buhendwa L, Kazima J, Bakali E, et al. High acceptability of VCT but unacceptable loss to follow up in a PMTCT program in rural Malawi: scaling up requires a new way of acting. *Trop Med Int Health*. 2005; 10:1242-1250.
 21. Van Lettow M, Bedell R, Landes M, Gawa L, Gatto S, Mayuni I, et al. Uptake and outcomes of a prevention-of-mother-to-child transmission (PMTCT) program in Zomba district, Malawi. *BMC Public Health*. 2011; 11:426.
 22. Centers for Disease Control and Prevention, (CDC). Impact of an innovative approach to prevent mother-to-child transmission of HIV 2013: Malawi, July 2011-September 2012. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62:148-151.
 23. Malawi Ministry of Health. Quarterly reports with updates on all antiretroviral therapy programs. <http://www.hivunitmohmw.org/Main/AntiretroviralTherapy> [acceso 19 marzo 2014]
 24. Saeed Ahmed. Treatment of pregnant and breastfeeding women: Evidence and rationale for option B+. Session S8 Symposium. CROI 2014. http://croi2014.org/sites/default/files/uploads/CROI2014_Final_Abstracts.pdf [acceso 19 marzo 2014]
 25. Tenthani L, Haas A, Tweya H, Jahn A, Van Oosterhout J, Chimbwandira F, et al. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and

- breastfeeding women (option B+) in Malawi. *AIDS*. 2014; 28:589-598.
26. Shaffer N, Abrams E, Becquet R. Option B+ for prevention of mother-to-child transmission of HIV in resource-constrained settings: great promise but some early caution. *AIDS* .2014; 28:599-601.
27. Welbourne Alice. WHO's poor consultation with patients on HIV guidance has denied women choice in drug treatment. *BMJ*. 2014;348:f7601.
28. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*. 2008; 22: 973-981.
29. Naver L, Lindgren S, Belfrage E, Gyllesten K, Lindman K, Gisslen M, et al. Children born to HIV-1 infected women in Sweden in 1982-2003. Trends in epidemiology and vertical transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 42: 484-489.
30. Matida LH, Santos NJ, Ramos AN, Gianna MC, da Silva MH, Domingues CS, et al. Eliminating vertical transmission of HIV in Sao Paulo, Brazil: progress and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 57: 164-170.