

ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia y diagnóstico temprano del virus de inmunodeficiencia humana por transmisión vertical durante el periodo 2015-2016 en la Región Sanitaria VI de la Provincia de Buenos Aires

Serrano, Lorena¹; Crivelli, Yésica Mabel¹; Luczak, Erica Natalia¹; Gundin, Natalia²; Lencina, Mónica Noemí²; Musto, Alejandra Beatriz¹; Desimone, Isabel Viviana¹ y D´Ambrossio, Maria Laura¹.

¹ Servicio de Laboratorio, Hospital H.I.G.A. Evita Lanús, Provincia de Buenos Aires.

² Servicio de Infectología, Hospital H.I.G.A. Evita Lanús, Provincia de Buenos Aires.

Contacto: Erica NataliaLuczak; ericaluczak@yahoo.com.ar

Resumen

La transmisión vertical constituye una vía relevante de adquisición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto puede ocurrir durante el embarazo, en el momento del parto o durante la lactancia. Todos los recién nacidos de madres seropositivas presentan anticuerpos anti-VIH de tipo IgG, los que son recibidos a través de la placenta y permanecen durante 18 meses de vida, no implicando infección, debiéndose realizar el diagnóstico mediante el análisis de partículas virales. La efectividad de la transmisión vertical, depende de varios factores siendo el más importante la cantidad de virus circulante en la sangre materna. Así mismo, es fundamental el diagnóstico temprano de la transmisión vertical para VIH (tiempo de toma de la primera muestra), según lo recomendado por la Dirección de Sida y ETS (DSyETS) del Ministerio de la Nación, para una inmediata aplicación terapéutica adecuada y prevención de la misma. Objetivo: determinar la prevalencia de transmisión vertical para VIH durante el periodo 2015-2016 y evaluar la adherencia al tiempo de toma de la primera muestra en dicho diagnóstico, según lo recomendado por la DSyETS, para mejorar el diagnóstico temprano de transmisión vertical. Resultados y conclusiones: la tasa de transmisión vertical para VIH obtenida durante este periodo fue de 6,38%, registrándose un aumento de la misma en el 2016 (11,11%) con respecto al 2015 (4,48%). Así sí mismo, se concluyó que el 12,77% de los recién nacidos de madres seropositivas fueron estudiados para diagnosticar TV dentro de las 72hs de vida, un 26,60% antes de los 30 días de nacido y un 60,64% posterior al mes de vida. Se espera aumentar dicho porcentaje, optimizando el tiempo de toma de la primera muestra según lo recomendado por la DSyETS, y maximizando el uso de la metodología disponible en biología molecular.

Palabras claves: recién nacido, transmisión vertical, VIH, diagnóstico, biología molecular.

Abstract

Vertical transmission is a relevant pathway for the acquisition of human immunodeficiency virus (HIV) infection. This can occur during pregnancy, at the time of delivery, or during breastfeeding. All newborns born to seropositive mothers have IgG antibodies, which are received through the placenta and remain in their blood for 18 months of life, not involving infection, and the diagnosis must be made through the analysis of viral particles. The effectiveness of vertical transmission depends on several factors, the most important being the amount of virus circulating in the maternal blood. According to the Office of AIDS and Sexually Transmitted Diseases of Argentina (DSyETS), HIV transmission should be diagnosed early (at the time of the first sample) for immediate therapeutic application and prevention of the disease. Objective: To determine the prevalence of vertical transmission of HIV during the 2015-2016 period and to evaluate the adherence to the time of sampling of the first sample in the diagnosis, as recommended by the DSyETS, with the aim to improve the early diagnosis of vertical transmission. Results and conclusions: The vertical HIV transmission rate obtained during the period evaluated was 6.38%, with an increase in HIV transmission in 2016 (11.11%) compared to 2015 (4.48%). Results also showed that 12.77% of newborns born to HIV-positive mothers were studied to diagnose vertical HIV transmission within 72 hours of life, 26.60% before 30 days of life, and 60.64% after one month of life. The percentage of newborns diagnosed early is expected to increase, so as to optimize the time of the first sample as recommended by the DSyETS, and to maximize the use of the methodology available in molecular biology.

Key words: newborn, vertical transmission, HIV, diagnosis, molecular biology.

Introducción

Hace más de 10 años se presentaba al Sida, enfermedad nueva, compleja y letal, como un desafío para el pediatra. Era necesario aprender al mismo tiempo que asistir, elaborar estrategias para cada paciente, ocuparse de los padres muchas veces enfermos o moribundos y comprometer a otros miembros de la familia en el cuidado de los niños para garantizar su seguimiento.

Ya en la tercera década de la epidemia los avances en el diagnóstico y los nuevos tratamientos generaron mejoras sustanciales en la supervivencia y en la calidad de vida. Es fundamental, ahora, lograr la detección temprana de los casos inaparentes para no perder valiosas oportunidades de tratamiento y de prevención [1].

La transmisión vertical (TV) constituye una vía relevante de adquisición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto puede ocurrir durante el embarazo, en el momento del parto o durante la lactancia. Todos los recién nacidos (RN) de madres seropositivas presentan anticuerpos anti-VIH de tipo IgG, que reciben de la madre a través de la placenta, manteniéndose hasta los 18 meses de vida, lo que no implica que el bebe esté infectado. Para saberlo, se debe realizar el diagnóstico mediante el análisis de partículas virales. La efectividad de la TV, depende de varios factores siendo el más importante la cantidad de virus circulante en la sangre materna (carga viral materna). Las infecciones de VIH por transmisión perinatal han reducido su incidencia gracias a la incorporación de medidas preventivas, tanto durante el embarazo y el parto como en los niños expuestos. Para ello, es fundamental conocer tempranamente el estado serológico de las mujeres embarazadas y de sus parejas [2]. Así mismo, es fundamental el diagnóstico precoz de la TV para VIH, teniendo en cuenta la adherencia al tiempo de toma de la primera muestra, según lo recomendado por la Dirección de Sida y ETS (DSyETS) del Ministerio de la Nación, para una inmediata aplicación terapéutica adecuada y prevención de la misma.

Para conocer la situación de esta vía de transmisión en nuestro país, en el año 2009 se implementó el uso de la ficha de notificación de parto de la mujer con VIH y desde 2013 se comenzó a trabajar en el fortalecimiento de la carga de los resultados en el Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA) del Ministerio de Salud de la Nación. La vigilancia de esta vía de transmisión también se nutre de la información que aporta la ficha de notificación de caso de VIH. En este contexto, la DS y ETS recomienda que se deberá tomar una 1° muestra dentro de las 24-72 hs de nacido, y notificarlo en el Sistema Nacional de Vigilancia de Salud-módulo de vigilancia de Laboratorio (SIVILA-SNVS), considerando INFECCIÓN CONFIRMADO: a resultados positivos en 2 muestras por pruebas directas de detección viral (DNA proviral y/o RNA plasmático), CASO NO CONCLUSIVO: a muestras negativas, por igual metodología, obtenidas entre 1 y 2 meses de vida; SIN INFECCION DETECTABLE: con una 3° muestra negativa entre los 4 y 6 meses de vida; y CASO DESCARTADO: realizan-

do un control serológico negativo ELISA 4G posterior a los 18 meses de vida [3].

A partir del año 2016, la DS y ETS, ha modificado el algoritmo de diagnóstico pediátrico de VIH en lactantes con exposición perinatal menor a los 18 meses de vida; recomendando realizar la primer prueba diagnóstica virológica (DNA pro-viral y/o RNA plasmático) a las 48-72 hs de vida; y ante un resultado negativo, recomienda solicitar una segunda muestra a los 14-21 días de edad, una tercer muestra a las 6 semanas o 2 semanas después de terminada la profilaxis, y una cuarta a las 12 semanas de vida (3 meses). Ante estos cuatro resultados sin detección viral, se excluye la infección de VIH con una prueba de anticuerpos contra VIH ELISA 4G negativa posterior a los 18 meses de vida [5].

Cabe recalcar, que el diagnóstico temprano es crítico para permitir la interrupción de la profilaxis antirretroviral (ARV); así mismo, se considera que los lactantes que tienen una prueba virológica positiva antes de las 48 hs de nacido tienen una infección temprana o intrauterina, mientras que los lactantes que tienen una prueba virológica negativa durante la primer semana de vida y las pruebas posteriores positivas se considera infección tardía o intraparto [6, 7].

Han sido factores importantes de cambio el acceso gratuito a la medicación antirretroviral y al tratamiento de las infecciones oportunistas, la disponibilidad de métodos diagnósticos, la profilaxis antirretroviral para las embarazadas infectadas y sus RN y la provisión gratuita de métodos anticonceptivos y de barrera [4].

En Argentina, en el año 2001 se sancionó la ley 25.543, que obliga al equipo de salud a ofrecer el análisis de VIH a toda mujer embarazada y desde el año 2010 se recomienda su ofrecimiento activo a la pareja [4].

Otro punto que debe tenerse en cuenta es la seroconversión de la mujer durante el embarazo y la lactancia, lo que incrementa la posibilidad de infección en el niño. Es importante el testeo de la pareja sexual y del asesoramiento como estrategia para la prevención de la transmisión perinatal.

El número de niños con diagnóstico de VIH ha descendido drásticamente a partir de 1999, con la implementación de las medidas preventivas. Sin embargo, se estima que cada año se infectan entre 80 y 100 niños durante el embarazo de la madre, el parto o la lactancia [4].

En cuanto a la oportunidad del diagnóstico de los niños expuestos, la recomendación establece que la primera prueba se realice en los primeros tres días de vida y, de no ser posible, dentro del primer mes. La cobertura de la profilaxis de la transmisión perinatal es un determinante importante en la prevención de la transmisión del virus al niño [2].

La detección de la infección en el RN permite comenzar el tratamiento en forma temprana, lo que reduce significativamente la morbimortalidad [1]. Aún se diagnostican casos de infección vertical en niños mayores y adolescentes, muchos de ellos con formas graves de presentación. Un grupo de "sobrevivientes" bajo tratamiento está llegando a la adolescencia.

Algunos con mala evolución clínica, pero la mayoría tiene buena calidad de vida y perspectivas de supervivencia a largo plazo [1].

A la vez, hay que reconocer los obstáculos que se presentan en la atención de la embarazada para mejorar la accesibilidad al diagnóstico temprano, tanto de la mujer como de su pareja, con el fin de establecer estrategias que favorezcan la prevención de la transmisión de la infección al niño.

El número de RN infectados por TV puede reducirse a menos del 2% con la pesquisa universal en embarazadas, el tratamiento profiláctico y la suspensión de la lactancia. Para ello, se debe promover el control y seguimiento del embarazo, efectuar el test diagnóstico al comienzo y en el último trimestre o en su defecto en el momento del parto y administrar la profilaxis a todas las embarazadas VIH positivos y sus RN. Para disminuir la tasa de transmisión, son efectivos incluso los protocolos incompletos, por ejemplo: Azidotimidina (AZT) sólo al RN desde las primeras horas de vida.

En los últimos años la prevención durante el embarazo y el tratamiento del RN, ha producido cambios trascendentales. La implementación del uso de la Zidovudina se ha asociado con una disminución notoria de la TV. Sin embargo, aún hoy, sólo el 1% de las mujeres embarazadas tienen acceso a servicios de prevención de la transmisión vertical en los países más afectados.

Estudios previos revelaron que la infección perinatal tiene cuadros clínicos muy variados y un peor pronóstico comparado con la infección adquirida en un período más tardío de la niñez. Alrededor de un tercio de los niños nacidos de madres VIH+ tendrán evidencia de infección alrededor de los 18 meses de vida y se calcula que cerca de un quinto de estos niños morirán. Por otro lado, la enfermedad progresa más lentamente y los niños se mantienen más estables durante el segundo año de vida [8].

Cabe señalar, que es fundamental el diagnóstico temprano de VIH del RN utilizando métodos de biología molecular que permitan detectar la presencia del virus antes de los 18 meses de vida, debido a la inmadurez de su sistema inmune.

Los métodos virológicos moleculares de detección de ácidos nucleicos, como la detección del RNA plasmático y el DNA proviral, son los empleados preferentemente en la actualidad, ya que el cultivo viral es lento y laborioso, y la detección de Ag p24, aún con disrupción de inmunocomplejos, tiene muy baja sensibilidad (8 a 32%) [9].

Se ha reportado que en edades inferiores a los dos meses de vida, la técnica recomendada para la detección viral es la carga viral (CV), porque que presenta alta sensibilidad y eficiencia para el diagnóstico [10].

El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia de TV para VIH durante el periodo 2015-2016 y evaluar la adherencia al tiempo de toma de la primera muestra en dicho diagnóstico, según las recomendaciones 2013 de la DSyETS del Ministerio de la Nación, con el fin de mejorar el diagnóstico temprano de TV, ya que su identificación temprana colabora en la inmediata aplicación de la terapéutica apropiada.

Materiales y métodos

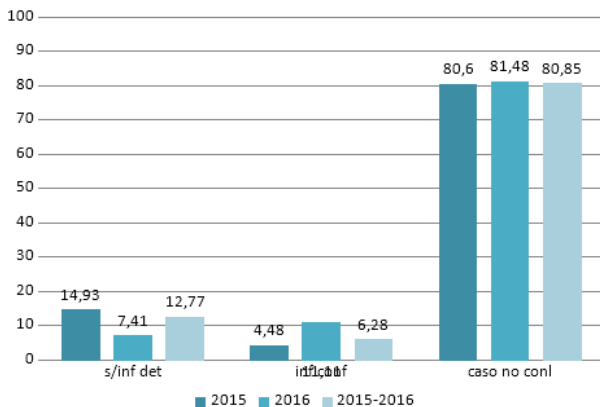
Se realiza un estudio retrospectivo utilizando los registros del sector de Biología Molecular de VIH en el H.I.G.A Evita Lanús, de los análisis realizados de carga viral (CV) para VIH en 94 bebés nacidos de madres HIV positivas, desde enero del 2015 a diciembre del 2016. De los 94 lactantes con exposición perinatal a VIH, 46 fueron atendidos en el H.I.G.A Evita Lanús, mientras que 48 fueron atendidos en otros hospitales pertenecientes a la Región Sanitaria VI de la Provincia de Buenos Aires (exceptuando hospitales de Alte. Brown y F. Varela) derivando las muestras obtenidas a nuestro hospital (H.I.G.A Evita Lanús). Todas éstas se recolectaron en tubos conteniendo anticoagulante EDTA en condiciones de esterilidad (BD Vacutainer PPT), y se obtuvo el plasma post centrifugación de la misma, almacenándolas a -20°C hasta ser procesadas, con previo protocolo de descongelamiento adecuado. Las muestras de otros hospitales se reciben refrigeradas y se procesan de la misma manera. Además, se realizó la detección viral cuantitativa a través de la Reacción en Cadena de la Polimerasa-Transcripción Reversa (RT-PCR) en Tiempo Real (Abbott m2000), sobre plasma humano con infección por el VIH-1 que presentaban de 40 a 10.000.000 copias/ml de RNA del VIH-1. En dicho ensayo, las concentraciones de RNA del VIH se cuantifican por la amplificación de los ácidos nucleicos por PCR, previa transcripción reversa junto con la detección de fluorescencia homogénea en tiempo real, siendo la misma directamente proporcional a la concentración de RNA en el plasma. El diseño de la sonda fluorescente parcialmente de doble cadena permite la detección de distintos subtipos del grupo M y cepas del grupo O. El ensayo fue estandarizado frente a un patrón vírico del *Virology Quality Assurance (VQA) Laboratory* (Laboratorio de aseguramiento de la calidad en virología) del *AISD Clinical Trial Group* (Grupo de ensayo clínico del SIDA) [11] y frente al primer patrón internacional para RNA del VIH-1 de la OMS [12,13]. La secuencia diana del ensayo utilizado, se encuentra en la región *integrasa* del *genpol* del genoma del VIH-1 altamente conservada. Al expresar los resultados del ensayo se considera: NO DETECTABLE cuando no se detecta ninguna secuencia diana. Un resultado menor a 40 copias/ml indica que se detectó secuencia diana, pero que es inferior al límite de cuantificación; y un resultado mayor a 40 copias/ml se considera DETECTABLE.

Resultados

Al analizar retrospectivamente los resultados obtenidos de CV de un total de 94 RN de madres seropositivas durante el periodo 2015-2016, pudo observarse que 6 RN (6,38 %) confirmaron su infección, 12 RN (12,77 %) se consideraron sin infección detectable, mientras que 76 RN (80,85 %) se consideran caso no conclusivo; incluyendo en este último grupo aquellos RN que aún no han podido concluir con su diagnóstico, según las recomendaciones 2013 de la DS y ETS del Ministerio de la Nación debido a la edad de los mismos. De estas 94 muestras obtenidas de los recién nacidos, 67

fueron analizadas durante el 2015 y 27 en el 2016. En el año 2015, 10 RN [14,93 %] se diagnosticaron sin infección detectable, 3 [4,48 %] confirmaron su infección y 54 [80,60 %] se consideraron casos no conclusivos. Mientras que en el 2016, 2 RN [7,41 %] se diagnosticaron sin infección detectable, 3 [11,11 %] confirmaron su diagnóstico y 22 [81,48 %] se consideraron casos no conclusivos. (Figura 1).

Figura 1. Prevalencia de transmisión vertical para VIH durante 2015-2016

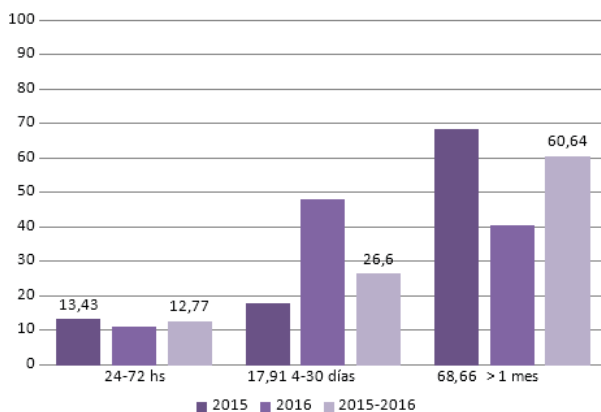


► Sobre 94 muestras de recién nacidos, 12 se diagnosticaron sin infección detectable (s/inf det), 6 confirmaron su diagnóstico (inf conf) y 76 fueron no conclusivos (caso no concl). Así mismo, en la figura se visualiza la prevalencia por año en dicho periodo.

Con base en estos resultados pudimos determinar la prevalencia de TV de VIH durante el periodo 2015-2016, el que resultó ser de 6,38%. Un 4,48 % se obtuvo en el 2015, mientras que en el 2016 se registró un 11,11 % de TV.

Evaluando la adherencia al tiempo de toma de la primera muestra durante el periodo 2015-2016, se observó que de los 94 RN, 12 [12,77%] remitieron dicha muestra dentro de las 24-

Figura 2. Tiempo de toma de 1ª muestra en el diagnóstico de transmisión vertical para VIH 2015-2016



► De los 94 RN, 12 remitieron la muestra dentro de las 24-72 horas de vida, 25 lo hicieron entre los 4 y 30 días de vida y 57 posterior al mes del nacimiento. Así mismo, en la figura se visualizan los porcentajes en dicho periodo y por cada año.

72 horas de vida, 25 [26,60 %] lo hicieron entre los 4 y 30 días de vida y 57 RN [60,64 %] posterior al mes del nacimiento.

En el 2015, se observó que las muestras remitidas dentro de las 24-72 horas de vida fue de 9 [13,43 %], 12 [17,91 %] se remitieron entre los 4 y 30 días de vida y 46 [68,66 %] posterior al mes de vida.

Mientras que en el 2016 las muestras remitidas dentro de las 24-72 horas fue de 3 [11,11 %], 13 [48,15 %] se remitieron entre los 4 y 30 días de vida y 11 [40,74 %] lo hicieron posterior al mes de vida. (Figura 2).

Discusión

Al evaluar la prevalencia de TV para el VIH en pacientes atendidos en el HIGA Evita de Lanús y en muestras derivadas de otros hospitales pertenecientes a la Región Sanitaria VI de la Provincia de Buenos Aires (exceptuando los hospitales de Alte. Brown y de F. Varela), durante el periodo 2015-2016, se pudo observar que la tasa de TV fue de 6,38%, registrándose un aumento de la misma en el 2016 con respecto al 2015.

Al comparar estos resultados con los últimos datos reportados por la DS y ETS del Ministerio de la Nación en Argentina en el 2015 [14] [5,2% de TV para VIH], se observó una disminución de la TV para VIH durante ese año en la Región Sanitaria VI de la provincia de Buenos Aires [4,48%].

Al analizar la adherencia en el tiempo de toma de la primera muestra en el diagnóstico de TV para VIH, según las recomendaciones 2013 de la DS y ETS del Ministerio de la Nación durante el periodo 2015-2016, se notó que sólo el 12,77 % remitieron la muestra dentro de las 24-72 horas de vida, mostrándose una disminución del mismo en el 2016 con respecto al 2015.

Así mismo, en el 2015 la DS y ETS del Ministerio de la Nación reportó que un 53 % de los niños expuestos fueron diagnosticados tempranamente antes del mes de vida, mientras que un 47 % se diagnosticó posterior al mes de vida. Al compararlo con los datos obtenidos en el 2015, resultaron ser menores [31,34 %] para el diagnóstico temprano (menor de un mes) que los reportados por la DS y ETS del Ministerio de la Nación. Sin embargo, al evaluar los datos del 2016 se llegó a la conclusión de que aumentó el diagnóstico temprano [59,26 %] antes del mes de vida. Se espera seguir aumentando dicho porcentaje de diagnóstico temprano de TV para VIH según lo recomendado por la DS y ETS del Ministerio de la Nación.

De la información analizada se desprende, que las estrategias puestas en marcha para reducir la prevalencia de transmisión perinatal del VIH se han fortalecido. Así mismo, los niños expuestos acceden al diagnóstico final en forma cada vez más temprana, lo que permite su identificación precoz, colaborando en la inmediata aplicación de la terapéutica apropiada.

Sin embargo, es necesario seguir trabajando para mejorar el acceso temprano de las mujeres embarazadas y sus parejas al diagnóstico de VIH, así como fortalecer la vigilancia epidemiológica de laboratorio para implementar medidas de control tempranas y oportunas.

Bibliografía

1. Dra. M. Susana Rodríguez de Schiavi. El peditra en los tiempos del Sida - 20 años después. Arch argent pediatr [Internet]. 2007 [citadosep./oct.2007]; 105(5):0-1. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S032500752007000500003.
2. Cañizal Ana; Bouzas María B. Métodos de laboratorio para el diagnóstico pediátrico del VIH. En: Bruno M, Duran A, Moreno R, Barboni G, editores. Atención Integral de niños, niñas y adolescentes con VIH. Primera edición, Diciembre de 2012. Argentina; 2012. p. 39-47.
3. Bruno Miriam, Vulcano Silvina, Gaiano Alejandra, Kaynar Vanesa, Levite Valeria, Giovacchini Carlos, Antman Julián y Devoto Susana. Prevención de la transmisión perinatal de sífilis, hepatitis B y VIH. Algoritmos para diagnóstico y tratamiento. Guías y Recomendaciones. Dirección de Sida y ETS. Ministerio de Salud. Presidencia de La Nación. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/sida/index.php/equipos-de-salud/guiasyrecomendaciones#cinco>
4. Transmisión perinatal del VIH en la Argentina [Internet]. Boletín sobre el VIH-sida e ITS en la Argentina N° 32 - AÑO XVIII - Diciembre de 2015. Dirección de Sida y ETS, Ministerio de Salud de la Nación.
5. Bruno Miriam, Vulcano Silvina, Gaiano Alejandra, Kaynar Vanesa, Levite Valeria, Giovacchini Carlos, Antman Julián y Devoto Susana. Prevención de la transmisión perinatal de sífilis, hepatitis B y VIH. Recomendaciones para el trabajo de los equipos de salud. Dirección de Sida y ETS. Ministerio de Salud. Presidencia de La Nación. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000853cnt-2016-07_guia-transmission-perinatal.pdf
6. Rivka R. Liliana, Emma Kalka, Kapila Bhowana, Leigh Berriec, Sergio Carmonad, Karl Technaub, Gayle G. Sherman, Karl Technaub, Gayle G. Sherman, d, e. Early Diagnosis of In Utero and Intrapartum HIV Infection in Infants Prior to 6 Weeks of Age. JCM. 2012. Vol. 50 n°. 7 2373-2377.
7. Lilian R, Kalk E, Technau KG, Sherman GG. Birth Diagnosis of HIV Infection Infants to Reduce Infant Mortality and Monitor for Elimination of Mother-to-Child Transmission. Pediatr Infect Dis J. 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23574775>.
8. Clemente DA. Manifestaciones cutáneo-mucosas en niños y adolescentes con HIV- SIDA". Revista Electronica de Portales Medicos.com [Internet]. 2009 [Publicado 27/04/2009]; p. 1. Disponible en: <http://www.portales-medicos.com/publicaciones/articles/1458/1/Manifestaciones-cutaneo-mucosas-en-niños-y-adolescentes-con-HIV-SIDA>.
9. Cañizal Ana; Bouzas María B. Métodos de laboratorio para el diagnóstico pediátrico del VIH. En: Dávila C, editor. Atención Integral de niños, niñas y adolescentes con VIH. UNICEF, Buenos Aires, 2012. p. 4-11.
10. Resino García S, Alonso Arias R, Jiménez Fuentes JL, Gurbindo Gutiérrez D, Muñoz-Fernández MA. Determinación de la carga viral para el diagnóstico precoz de la infección perinatal por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 [VIH-1]. Anales Españoles de Pediatría. 1998; 49 [1]: 60-64. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/49-1-13.pdf>.
11. Yen-Lieberman B, Brambilla D, Jackson B et al. Evaluation of quality assurance program for quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma by the AIDS clinical trials group virology laboratory. J Clin Microbiol 1996; 34: 2695-701.
12. Holmes H, Davis C, Heath A, et al. An international collaborative study to stabilize the 1st international standard for HIV-1 RNA for use in nucleic acid-based techniques. J Virol Methods 2001; 92:141-50.
13. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA Amplification by a Thermophilic DNA polymerase. Biochem 1991; 30:7661-6.
14. Transmisión perinatal del VIH y Sífilis congénita en la Argentina [Internet]. Boletín sobre el VIH-sida e ITS en la Argentina N° 33 - AÑO XIX - Diciembre de 2016. Dirección de Sida y ETS, Ministerio de Salud de la Nación.