

Capítulo 3

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DEL VIH

Juan Pasquau Liaño, Bárbara Valera Bestard y Pablo García López

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de los mecanismos de transmisión de la infección por el VIH fue uno de los primeros y más importantes retos planteados en la lucha contra esta enfermedad.

Aunque, afortunadamente, sus principios básicos quedaron bien establecidos de forma muy temprana y no han dejado lugar para sorpresas importantes desde entonces, sabemos que aún albergan muchos aspectos desconocidos sobre sus fundamentos biológicos y que siguen existiendo variables impredecibles que modifican ocasionalmente los modelos matemáticos predictivos para establecer los principales perfiles epidemiológicos.

EL SALTO INTERESPECIE

El VIH procede de los retrovirus que venían infectando milenariamente a los primates africanos y, aunque el primer caso documentado de infección por el VIH en humanos se sitúa en 1959, los estudios filogenéticos (1,2) estiman que el salto a los seres humanos debió de producirse en algún momento entre el siglo XVII y la 3ª ó 4ª década del Siglo XX. El VIH-1 posiblemente lo hizo desde el chimpancé *Pan Troglodytes Troglodytes* en al menos 3 ocasiones diferentes. Y el VIH-2 desde el Mono de cara tiznada o Mangabeis, en al menos 4 ocasiones (3).

FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS DE LA TRANSMISIÓN

El VIH (aún no sabemos bien si como virus libre o como virus intracelular) puede atravesar la barrera mucosa intacta por diversos mecanismos potenciales (por infección directa de las células epiteliales o de las células de Langerhans intraepiteliales, por transcitosis o por transmigración de células infectadas), si bien el paso directo a través de abrasiones o ulceraciones facilita mucho la infección. Y en tan sólo 30-60 minutos puede haber atravesado el epitelio e infectado a las células diana, que fundamentalmente son las que expresan los receptores CD4, CCR5 y DC-SIGN (células dendríticas mieloides, macrófagos, linfocitos CD4+ "quiescentes" y posiblemente las células dendríticas genitales) (4,5). Es posible que las primeras células infectadas sean los linfocitos y que luego las células dendríticas sean las encargadas de diseminarla hasta los gan-

glios linfáticos en unas horas. Finalmente, la infección local terminaría diseminándose por el compartimento plasmático a partir de las primeras 24-72 horas (4-6).

PRINCIPIOS EPIDEMIOLÓGICOS BÁSICOS

El VIH, en los pacientes no tratados, se puede encontrar de forma permanente en la sangre, en los líquidos biológicos más relacionados o contaminados con el compartimento plasmático, y en las secreciones genitales. La piel es una buena barrera frente al VIH, y está bien comprobado epidemiológicamente que éste sólo se transmite como consecuencia de exposiciones significativas a líquidos biológicos suficientemente contaminados, bien por inoculación percutánea (transfusiones, adicción a drogas por vía parenteral - ADVP -), por vía transplacentaria (transmisión materno-fetal) o a través de las mucosas (relaciones sexuales), cuyo efecto barrera es peor que el de la piel. Probablemente más del 90% de los casos en el mundo se han adquirido por vía sexual, por lo que, básicamente, la infección por el VIH puede considerarse una enfermedad de transmisión sexual (ETS) que puede también transmitirse por vía parenteral.

Uno de los elementos más genuinos, y de mayor impacto sociológico, de la transmisión de esta infección es el hecho de que puede producirse en cualquier momento de la enfermedad, incluyendo ese largo período en el que el paciente se mantiene asintomático y activo social y sexualmente, de tal manera que puede ser transmitida por muchos pacientes que no saben que están infectados, o que lo saben, pero pueden ocultarlo.

A partir de estas ideas, el principal objetivo epidemiológico ha sido siempre el intento de establecer un código de "prácticas o conductas de riesgo" que permitiese cuantificar la variable susceptibilidad a la infección y, con ello, delimitar mejor a los grupos sociales más vulnerables ("Grupos de riesgo").

Revisaremos, a continuación, los aspectos más importantes de cada uno de los mecanismos de transmisión del VIH.

TRANSMISIÓN SEXUAL

La infectividad del VIH es baja, si se compara con el resto de los agentes productores conocidos de ETS. Afortunadamente la transmisión heterosexual no tiene una enorme eficiencia, y aunque se sabe que ha llegado a producirse tras una o aisladas prácticas de riesgo, las tasas globales de transmisión comunicadas en el seno de las parejas heterosexuales serodiscordantes oscilan habitualmente entre 7-50% (10-25% de las mujeres de los hemofílicos; 10-50% en el caso de los ADVP; 0-28% de las prostitutas no ADVP - en España < 5%, aunque en Africa se han comunicado cifras de hasta 80% -). La transmisión es mayor de hombre a mujer - riesgo entre 1 y 8 veces superior - (mayor volumen y concentración de virus en el semen que en el fluido cérvico-vaginal, y mayor tiempo de exposición en el caso de la mujer) (7-10).

La transmisión homosexual entre varones es mayor, debido a las características de su conducta sexual (mayor número de parejas, prácticas con mayor potencial de lesionar las mucosas) (7,8).

En cualquier caso, la transmisión está ampliamente condicionada por múltiples factores que se detallan a continuación.

1. Infectividad del portador

Lógicamente está incrementada en presencia de grandes concentraciones de virus (7,11): en estadíos avanzados de la enfermedad (si linfocitos CD4+ < 200, el riesgo relativo (RR) se multiplica por 6,1-17,6 veces), en caso de viremias elevadas, en ausencia de tratamiento antirretrovírico (incluso en las suspensiones transitorias) (12), y en la fase de la primoinfección (RR 19,7, habiendo un modelo matemático que sugería que la mayoría de las transmisiones procederían de pacientes con primoinfección) (13,14), o en circunstancias en que se incrementa dicha concentración: en presencia de ETS concomitantes (RR 1,8-4,5 y hasta 6-16,8 en el caso de la transmisión a hombres de mujeres con herpes genital) (15), en mujeres durante la menstruación (RR de 3,4) (7), que tengan ectopia cervical (RR 2,1) (7), que tomen anticonceptivos (RR 2,2) (16) y, quizás, en embarazadas y en hombres no circuncidados (RR 5,4-8,2) (17). También el déficit de vitamina A, incrementa los riesgos de transmisión (RR 2,6-12,9) (18).

Recientemente hemos podido saber que por debajo de cierto umbral de carga viral plasmática (<1500 copias/ml) la transmisión prácticamente no se produce nunca (11), lo que refuerza la importancia del tratamiento de la infección por el VIH en el control de la transmisión, aunque sin olvidar que la carga viral y las resistencias del VIH presente en las secreciones genitales no siempre se correlacionan absoluta e invariablemente con las del compartimento plasmático (19) (p.e., en pacientes tratados las ETS pueden hacer reaparecer al VIH en las secreciones y facilitar la aparición de resistencias), y que no todos los fármacos se difunden igual y a la misma velocidad en dichas secreciones (parece que los inhibidores de la proteasa tendrían una peor farmacocinética en este compartimento) (20).

2. Conducta sexual

Determina un grado variable de transmisión en función de diversos factores (7-10): a) número de relaciones; b) la vía utilizada (las estimaciones para una única exposición anal receptiva, claramente más peligrosa que la relación insertiva, estarían entre 0,1%-0,3%, o entre 1/10 y 1/600 en otra estimación; para una única exposición vaginal receptiva, también más peligrosa que la insertiva, entre 0,1%-0,2%, o entre 1/200 y 1/2000 en otra estimación global. La exposición oral receptiva, y en mucha menor cuantía la insertiva, son prácticas de riesgo documentadas, aunque menos peligrosas que las anteriores. Recientemente se ha informado que la exposición orogenital podría entrañar mayor riesgo del estimado inicialmente, con hasta un 8% de los nuevos casos adquiridos por esta vía; c) la capacidad de lesionar la mucosa incrementa el riesgo, aunque se sabe que la infección puede producirse a través de mucosas intactas, dado que contienen macrófagos y células de Langerhans en contacto con la superficie y con receptores para el VIH, como se ha demostrado con los al menos 14 casos conocidos de transmisión a través de inseminación artificial; d) la utilización de métodos protec-

tores de barrera (preservativos): así un metanálisis (21) encontró una tasa global de eficacia del preservativo del 69%, aunque cuando se utiliza correctamente, lo que implica buenos materiales (látex/vinilo) y buena técnica (no contacto entre secreciones y mucosas), dicha eficacia se aproximaría al 100%. En un estudio sobre 343 mujeres seronegativas parejas de seropositivos la tasa de seroconversión anual fue de 1,1/100 pacientes-año entre las que utilizaron siempre el preservativo y de 7,2/100 pacientes-año entre las que no lo utilizaron o lo hicieron irregularmente (22).

No está aclarado el papel de los espermicidas en la transmisión, pero incluso podría facilitarla por la irritación de la mucosa vaginal que pueden provocar (23).

La lucha para promover unas relaciones sexuales más seguras ha encontrado difíciles escollos incluso en los países con alto nivel de información, en los que se está describiendo el "fenómeno del agotamiento", por el que el abandono de las precauciones más elementales está condicionando un claro incremento de las ETS (24,25).

3. Susceptibilidad del huésped

Es un aspecto mal conocido, muy variable, y que debe fundamentarse en la propia constitución genética del sistema inmune, como han demostrado estudios sobre la ausencia o déficit congénito de determinados correceptores del VIH que juegan un papel importante en la transmisión sexual, como el CCR5 y el CCR3 - cuyo defecto total o parcial podrían tener entre un 2 y un 10% de la población, y protegería de la infección o de la progresión de la enfermedad -, o determinadas composiciones del sistema HLA (6,8,9). Se sabe cada vez mejor que hay sujetos que no se infectan a pesar de múltiples exposiciones, y que los hay que se infectan tras una única exposición, lo que parece estar en relación con la capacidad de respuesta específica frente al VIH de las células T citotóxicas y de otras respuestas como la de la IgA en secreciones genitales (6,9,10). Por otro lado, algunos factores conocidos aumentarían la vulnerabilidad a la infección, alterando las mucosas e incrementando la cantidad de células diana para el VIH, tales como la presencia concomitante de otras ETS, la ausencia de circuncisión, la toma de anticonceptivos - que incluso facilitarían la infección concomitante por múltiples cepas -, la ectopia cervical, el déficit de vitamina A y las alteraciones de la acidez y flora normal de la vagina (edad, vaginosis, variaciones con el ciclo menstrual) (7-20).

4. Factores del propio virus

Determinadas diferencias genotípicas determinan diferencias en el tropismo celular del VIH. Tanto el subtipo C (predominante en África subsahariana) como el subtipo E y sus recombinaciones (AE) parecen tener una mayor eficacia transmisora que el subtipo B (predominante en Europa y América del Norte), lo que aportaría nuevos datos para explicar la explosiva dinámica transmisora del VIH por vía sexual en aquellas zonas geográficas. La recombinación de estos subtipos está bien demostrada, igual que su progresiva diseminación universal a través de los viajes turísticos y movimientos migratorios (8).

En general, la evolución genética del VIH in vivo puede incrementar su infectividad, de tal manera que los virus de pacientes con enfermedad muy avanzada y los virus que

han desarrollado resistencias se transmitirían mejor que el *wild type* (pudiendo seguir un patrón como éste: multirresistencia > resistencia a inhibidores de proteasa > resistencia a análogos de nucleósidos > resistencia a no análogos de nucleósidos) (26).

5. Profilaxis post-exposición

Su eficacia aún no está demostrada, pero se fundamenta teóricamente en los datos de la profilaxis post-exposición parenteral accidental en el medio laboral y en estudios de experimentación animal. Hay diferencias entre ambos supuestos que impiden la extrapolación de los datos, pero un estudio reciente mostró cómo en 24 meses sólo 1 de 73 homosexuales que siguieron quimioprofilaxis (110 ciclos con zidovudina más lamivudina) se infectó (y por una cepa resistente a lamivudina), frente a 10 de 129 que no la hicieron (27).

TRANSMISIÓN PARENTERAL

Diversos mecanismos están implicados en la transmisión del VIH por esta vía.

1. Uso de drogas por vía parenteral

Este hábito es responsable de una muy importante proporción de casos de SIDA en el mundo occidental, de manera directa (compartiendo las jeringuillas de inyección) o indirecta (transmisión sexual a las parejas de los usuarios de drogas). La eficiencia transmisora del acto de compartir los hábitos de la drogadicción intravenosa (básicamente, la reutilización del material de inyección) es mayor que la de las relaciones sexuales y, en el comienzo de la pandemia, en poco tiempo las comunidades de usuarios de drogas por vía parenteral (ADVP) pasaron a tener tasas de infectados muy altas (en Nueva York se pasó de un 9% en 1978 a un 55-60% en 1984, y en Milán de un 5% a un 62% en 1987) (7,8). La marginalidad y sus problemas asociados ha sido siempre un factor claramente relacionado con la transmisión entre los ADVP. Lógicamente, la intensidad de la drogadicción, del intercambio de jeringuillas usadas y del número de compañeros con el que se comparten, es un factor de riesgo para la transmisión (28). En un estudio italiano, el 22% de los ADVP que negaban haber compartido jeringuillas estaban infectados por el VIH, frente al 67% que sí lo admitían (29). A partir de un modelo matemático, se ha estimado que el riesgo global de infección por un episodio de inyección (considerando prevalencia de jeringas contaminadas, probabilidades de compartir y limpiarlas, etc.) sería de 0,0067 (aproximadamente 1 de cada 150), algo superior al riesgo de las punciones accidentales laborales y hasta 3 veces superior al riesgo de una relación sexual vaginal (30); el uso sistemático de una jeringuilla contaminada infectaría al 49% tras los primeros 100 episodios. Y aún sin compartir la aguja, cuando se comparte material para preparar la mezcla a inyectar, el agua de la mezcla o el algodón que la filtra, también se puede transmitir el VIH (8). El uso concomitante de cocaína también se ha asociado a una mayor prevalencia de infección, quizás por asociarse a prácticas de inyección más frecuentes y peligrosas. También está demostrado que el uso de drogas incrementa el riesgo de infectarse y de infectar por vía sexual (sex for drugs or money, como factor de riesgo independiente) (10).

2. Transfusiones de sangre

Las transfusiones de sangre, en el caso de estar contaminadas por el VIH, se seguirían de la infección del receptor en más del 60%-95% de los casos (7,8). Desde que se aplica la búsqueda sistemática de anticuerpos del VIH en todas las muestras de sangre para trasfudir – 1985 - el riesgo de infección por transfusión se ha convertido en un riesgo teórico residual. Tan sólo escaparían al control los hipotéticos casos de donantes que no se autoexcluyesen a pesar de sus prácticas de riesgo y que estuviesen en la fase de primoinfección, aún sin anticuerpos detectables en sangre, lo que suponía en 1995 un riesgo estimado de una transfusión transmisora por cada 450.000-660.000 (en otros estudios, 1/10.000-20.000; ó 1/153.000 unidades de sangre contaminadas) (31). Para evitar este riesgo residual se ha llegado a proponer, sin que aún se haya puesto en marcha, el uso de la antigenemia p24 y, sobre todo, de la viremia plasmática (ARN del VIH), que se hacen detectables antes que los anticuerpos - reduciendo el "período ventana" de una media de 20 días a 6 días -, para analizar todas las donaciones.

3. Transfusión de derivados sanguíneos

Inicialmente provocaron la infección de hasta el 80% de los pacientes con hemofilia A y del 50% de los que tenían hemofilia B. Desde 1984-85 la mejora de los métodos de preparación de estos derivados y la posibilidad de utilizar productos obtenidos por recombinación genética, ha hecho que no se haya producido ningún nuevo caso de infección entre estos pacientes (7,8).

4. Trasplantes

Los órganos vascularizados de un paciente infectado obviamente podrían transmitir la infección al receptor, lo que ha ocurrido en al menos 75 casos, sobre todo antes de 1985. De nuevo, el despistaje de la infección por el VIH en el donante es el elemento crítico en la prevención. Se ha sabido que muestras no vascularizadas, liofilizadas o tratadas con alcohol (hueso, córneas, tendones, fascias,...), procedentes de donante infectado, no han transmitido la infección (7,8).

5. Accidentes de inoculación de sangre contaminada en el medio laboral

Aunque suponen, en conjunto, un riesgo de infección muy pequeño (<0,3%), obligan a una alerta permanente. En los EE.UU. de Norteamérica se habían demostrado 56 casos en Junio de 2000 (32) y en España 5. Casi siempre, los casos de infección se describen tras accidentes graves, en los que están implicados ciertos factores de riesgo bien conocidos como la inoculación directa de sangre, un pinchazo profundo (que provoca sangrado espontáneo) con una aguja hueca que acaba de ser insertada en un vaso sanguíneo del paciente (RR 16.8), la presencia de sangre contaminada visible en el instrumento que causa el accidente, una carga viral elevada o un estadio muy avanzado de la enfermedad en el paciente (RR 7.8), o la ausencia de guantes protectores o de quimioprofilaxis tras el accidente (RR 0.1) (7,33). Más difícil ha sido definir los factores de riesgo para la transmisión a través de mucosas o piel, dados los pocos casos descritos, pero la exposición a grandes volúmenes de sangre, o por tiempo prolonga-

do, y la presencia de soluciones de continuidad en la piel o mucosas, parecen ser factores condicionantes (7,33). Los enfermeros/as son los trabajadores con mayor riesgo, muy por encima de los cirujanos, de los que apenas hay casos descritos de contagio confirmado (33). La posibilidad de que un trabajador sanitario infectado contagie a un paciente se ha considerado despreciable, aunque hay algún caso descrito en cirugía. En una revisión de 19.036 pacientes tratados por 57 trabajadores sanitarios infectados no se confirmó ningún caso de transmisión. De forma anecdótica en Australia se comunicaron casos de adquisición del VIH en pacientes que habían sido atendidos en el mismo quirófano tras ser utilizado por un individuo infectado por el VIH, pero se descubrió que parte del material no había sido convenientemente esterilizado. Posiblemente este mecanismo haya provocado infecciones nosocomiales por el VIH en países en vía de desarrollo.

TRANSMISIÓN PERINATAL o MATERNOINFANTIL

Su incidencia varía de unas regiones geográficas a otras, situándose entre el 12% y el 30% en el mundo occidental antes de la generalización del tratamiento preventivo, y llegando hasta el 40%-50% en el Tercer Mundo (8,34). La transmisión puede producirse durante la gestación (6%), durante el parto sobre todo (18%), y en el postparto a través de la leche materna (4%) (35). Está demostrada la posibilidad de transmisión en el segundo trimestre de la gestación (hasta un 5% de infecciones) (36). Entre los factores de riesgo que favorecen la transmisión se han descrito: a) En relación con la madre, la enfermedad avanzada y cargas virales plasmáticas elevadas, el tabaquismo y el uso activo de drogas por vía intravenosa. En un estudio (37), las tasas de transmisión según la carga viral variaron entre el 0% cuando era < 1000 al 40.6% cuando era > 100.000 copias/ml; b) En relación con los problemas obstétricos, la ruptura de membranas que se prolongue por más de 4 horas, la presencia de corioamnionitis, y el parto vaginal, en contraposición a la cesárea, que ha demostrado un efecto reductor del riesgo en torno al 50%, probablemente por evitar la exposición y la ingestión del feto de secreciones y sangre maternas contaminadas durante el parto vaginal (7,8,34); c) En relación con el feto o recién nacido, la ingesta de leche materna, que proporcionaría un riesgo adicional de infección de aproximadamente 14% o entre un 10%-30% para períodos prolongados, la prematuridad y la baja edad gestacional (7,8,34).

Actualmente, con el tratamiento antirretrovírico, la cesárea y la evitación de la lactancia se han conseguido tasas de transmisión tan bajas como del 1,6% (PACTG 316) (38). Tan eficaz es el tratamiento antirretrovírico, que estudios recientes han demostrado que la cesárea, en la paciente bien controlada con tratamiento, no tendría ningún beneficio potencial (tasa de transmisión del 4,5% vs. 5,5% en el Pediatric Spectrum of Disease Project del CDC). En el estudio PACTG 367 sobre 2087 gestaciones las tasas de transmisión fueron: 20% en las que no habían tomado tratamiento, 5,3% en las que siguieron monoterapia con zidovudina, y 1,8% con la multiterapia. La cesárea sólo mostró una tendencia a mejorar los resultados cuando se consideraron sólo las transmisiones intraparto (1,7% vs. 3,4%).

OTROS MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Está epidemiológicamente comprobado que no hay otros mecanismos de transmisión distintos de los descritos. La convivencia, los contactos físicos habituales, el sudor, la saliva, la orina, las heces, la tos, la ausencia de higiene, los insectos, las piscinas, etc., no son fuente de contagio porque no son capaces de introducir suficiente cantidad de virus en el huésped como para promover la infección. Incluso un pinchazo accidental con una jeringuilla utilizada y abandonada se considera de riesgo casi nulo, dada la escasa viabilidad del VIH fuera del huésped. Existen algunos casos anecdóticos de infección en el seno de la convivencia familiar, o tras exclusivamente besos profundos (1 caso), pero casi siempre se demuestra alguna circunstancia asociada que explica la transmisión. De la misma manera, hay en todas las series un pequeño porcentaje de pacientes que niegan cualquier práctica de riesgo (habitualmente <5%-10%). El intento más serio por reclasificar a estos pacientes, realizado por los CDC, demostró que la mayoría de ellos, inicialmente un 14%, reconocieron finalmente alguna práctica de riesgo, pudiendo reducir la tasa de pacientes infectados "sin práctica de riesgo conocido" hasta un 0,15% (8).

SOBREINFECCIÓN O SUPERINFECCIÓN

Se han descrito casos de nuevas infecciones concomitantes por dos cepas diferentes de subtipos de VIH. Estas formas de coinfección pueden resultar de una segunda exposición al virus, ya sea poco después de la infección inicial o durante el curso establecido de la enfermedad; esta última circunstancia es lo que ha venido a denominarse sobreinfección, y demuestra que la infección por el VIH no necesariamente proporciona protección frente a una nueva infección por otra cepa del VIH (8).

La sobreinfección puede precipitar una más rápida progresión de la enfermedad, lo que proporciona un nuevo argumento para insistir en la prevención frente a nuevas exposiciones entre los individuos ya infectados.

Bibliografía

1. Korber B, Muldoon M, Theiler J, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000; 288:1789-96.
2. Salemi M, Strimmer K, Hall WW, et al. Dating the common ancestor of SIVcpz and HIV-1 group M and the origin of HIV-1 subtypes using a new method to uncover clock-like molecular evolution. *FASEB J* 2001; 15:276-8.
3. Gao F, Bailes E, Robertson DL, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan Troglodytes Troglodytes*. *Nature* 1999; 397:436-41.
4. Zhang ZQ, Schuler T, Zupancic M, et al. Sexual transmission and propagation of simian and human immunodeficiency viruses in resting and activated CD4+ T cells. *Science* 1999; 286:1353-7.
5. Miller RJ, Cairns JS, Bridges S, Sarver N. Human immunodeficiency virus and AIDS: insights from animal lentiviruses. *J Virol.* 2000;74:7187-95.
6. De Flint SJ, et al, edit. Principles of Virology. ASM Press 2000:634.
7. Sande MA, Gilbert DN, Moellering RC: The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy, 2002: 2-4.
8. Osmond DH. Epidemiology and Transmission. En: Cohen PT, Sande MA, Volberding PA. The AIDS Knowledge base. Third edition, San Francisco, 1999. The HIV InSite version (<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite.jsp>).
9. Lazzarin A, Saracco A, Musicco M, et al. Man to woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus. Risk factors related to sexual behaviour, man's infectiousness, and woman's susceptibility. Italian Study Group on HIV heterosexual transmission. *Arch Intern Med* 1991; 151:2411-6.
10. Padian NS. Recent findings about the heterosexual transmission of HIV and AIDS. *Curr Op Infect Dis* 1998; 11:9-12.
11. Quinn TC, Waver MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342:921-5.
12. Tubiana R, Ghosn J, De-Sa M, et al. Antiretroviral Treatment Interruption Could Lead to an Increased Risk of HIV Transmission. *AIDS.* 2002;16:1083-4.
13. Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM Jr. Role of primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7:1169-84.
14. Pilcher C, Tien H, Stewart P, et al. Estimating transmission probabilities over time in acute HIV infection from biological data. In: Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 February 24-28: Seattle, Washington; Abstract 366.
15. Pujades-Rodríguez, MM, Obasi A, Mosha F, et al. Herpes simplex virus type 2 infection increases HIV incidence: a prospective study in rural Tanzania. *AIDS* 2002; 16:451-62.
16. Martin HL, Nyange PM, Richardson BA, et al. Hormonal Contraception, Sexually Transmitted Diseases, and Risk of Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Infect Dis* 1998; 178:1053-9.
17. Lavreys L, Rakwar JP, Thompson ML, et al. Effect of Circumcision on Incidence of Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Other Sexually Transmitted Diseases: A Prospective Cohort Study of Trucking Company Employees in Kenya. *J Infect Dis* 1999; 180:330-6.

18. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha D, et al. Genital Shedding of Human Immunodeficiency Virus Type 1 DNA during Pregnancy: Association with Immunosuppression, Abnormal Cervical or Vaginal Discharge, and Severe Vitamin A Deficiency. *J Infect Dis* 1997; 175:57-62.
19. Hart CE, Lennox JL, Pratt-Palmore M, et al. Correlation of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in blood and the female genital tract. *J Infect Dis*. 1999; 179:871-82.
20. Kashuba ADM, Dyer J, Eron JJ, Kramer LM, Raasch RH, Cohen MS. Antiretroviral-drug concentrations in semen: implications for sexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43:1817-26.
21. Weller SC. A meta-analysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV. *Soc Sci Med* 1993; 36:1635-44.
22. Saracco A, Musicco M, Nicolosi A, et al. Man-to-woman sexual transmission of HIV: Longitudinal study of 343 steady partners of infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:497-502.
23. Van Damme L, Ramjee G, Alary M, et al. Effectiveness of COL-1492, a nonoxynol-9 vaginal gel, on HIV-transmission among female sex workers. *Lancet* 2002; 360:971-7.
24. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health*. 2002; 92:388-94.
25. Dukers NHTM, Spaargaren J, Geskus RB, Beijnen J, Coutinho RA, Fennema HAS. HIV incidence on the increase among homosexual men attending an Amsterdam sexually transmitted disease clinic: using a novel approach for detecting recent infections. *AIDS* 2002; 16:19-24.
26. Grant RM, Kahn J, Warmerdam M, et al. Transmission and transmissibility of drug resistant HIV-1. In: Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 February 24-28; Seattle, Washington; Abstract 368.
27. Schechter M, Lago RF, Ismerio R, Mendelsohn AB, and Harrison LH. Acceptability, behavioral impact and possible efficacy of post-sexual-exposure chemoprophylaxis for HIV. In: Program and Abstracts of the 9th Conference on Retrovirology and Opportunistic Infections; 2002 February 24-28; Seattle, Washington; Abstract 15.
28. Schoenbaum EE, Hartel D, Selwyn PA, et al. Risk factors for human immunodeficiency virus infection in intravenous drug users. *N Engl J Med* 1989; 321:874.
29. Sasse H, Salmaso S, Conti S. Risk behaviors for HIV-1 infection in Italian drug users: report from a multicenter study. First Drug User Multicenter Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2:486-96.
30. Kaplan EH, Heimer R. A model-based estimate of HIV infectivity via needle sharing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992; 5:1116-8.
31. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334:1686-90.
32. CDC. HIV/AIDS surveillance report. Atlanta, GA: of health and human services, CDC. 2000; 12:24.
33. Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus and cytomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: Final report from a longitudinal study. *J Infect Dis* 1994; 170:1410-7.
34. Tudor-Williams G, Lyall EGH. Mother to infant transmission of HIV. *Curr Op Infect Dis* 1999; 12:21-6.

35. Bertolli J., St Louis M. E., Simonds R. J., et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breast-feeding population Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis* 1996; 174:722–6.
36. Phuapradit W, Panburana P, Jaovisidha A, et al. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 in mid-trimester gestation. *AIDS* 1999; 13:1927-32.
37. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Eng J Med* 1999; 341:394-402.
38. Dorenbaum A, for the PACTG 316 Study Team. Report of results PACTG 316: an international phase III trial of standard antiretroviral prophylaxis plus nevirapine for prevention of perinatal HIV transmission. In: Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002 February 24-28; Seattle, Washington; Abstract LB7.