



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**Lopinavir/ritonavir vs Raltegravir como tercer componente de TAR
en mujeres con VIH y embarazo : En búsqueda de la carga viral no
detectable al momento del parto**

T E S I S

Que para obtener el título de

Infectología

P R E S E N T A

Dr. Alan Humberto Soto Gaxiola

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Alberto Chaparro Sánchez

Ciudad Universitaria, Cd. Mex., 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DATOS DE IDENTIFICACION

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Alberto Chaparro Sánchez

Matrícula 99161744

Servicio Infectología

Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza. Instituto Mexicano del Seguro Social

Dirección Av Jacarandas y Vallejo s/n. Colonia La Raza.

Correo electrónico: a_chaparro@hotmail.com

Teléfono: 57245900 ext 23924

ALUMNO

Dr. Alan Humberto Soto Gaxiola

Matricula 98084411

Médico residente de segundo año de Infectología. Hospital de Infectología

Centro Médico Nacional La Raza Instituto Mexicano del Seguro Social

Ciudad de México

Dirección Av Jacarandas y Vallejo s/n. Colonia La Raza.

Correo electrónico: alanhsg@gmail.com

Teléfono: 6621 400716

INDICE GENERAL

PORTADA.....	1
IDENTIFICACION DE AUTORES	2
RESÚMEN.....	4
ABREVIATURAS.....	5
1.MARCO TEORICO.....	6
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
1.2 JUSTIFICACION.....	14
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
1.4 HIPOTESIS.....	15
1.5 OBJETIVOS.....	15
2. MATERIAL Y METODOS.....	16
2.1 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.....	16
2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
2.3 DEFINICION DE VARIABLES.....	18
3. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION.....	21
3.1 CONSIDERACIONES ETICAS.....	21
3.2 ANÁLISIS ESTADISTICO.....	22
3.3 RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	23
4. RESULTADOS.....	24
5. DISCUSIÓN.....	34
6. CONCLUSIONES.....	36
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37
8. CRONOGRAMA.....	41
9. ANEXOS.....	
9.1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	42
9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	44

RESUMEN: Lopinavir/ritonavir vs Raltegravir como tercer componente de TAR en mujeres embarazadas con VIH : En búsqueda de la carga viral no detectable al momento del parto .

Introducción. - En México, la infección por VIH tiene una incidencia de 0.2% de la población adulta. La proporción hombre Mujer en México es de 4:1. La tendencia mundial y en México, es la feminización de la epidemia. En el 2010, los estados miembros de la Organización Panamericana de la Salud, se han comprometido con la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH. En la era actual, de tratamiento antirretroviral altamente efectivo, quedan tres factores asociados a transmisión vertical, excluyendo amamantar: Carga viral detectable al momento del parto, parto pre término y poca exposición a tratamiento antirretroviral previa al parto. El tratamiento específico para embarazadas que viven con VIH, ha ido cambiando en los últimos años. En las guías del CENSIDA 2014, el tratamiento recomendado era Zidovudina/Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir y en situaciones especiales se podía utilizar de tercer componente el uso de raltegravir. En el 2015, se hacen dos recomendaciones de tratamiento Zidovudina/Lamivudina + LPV/r o TDF/FTC + Raltegravir. Solo haciendo mención que si es detectada tardíamente se prefiere el uso de Raltegravir. En la última actualización de la guía mexicana, permiten tres ejes de tratamiento AZT/3TC o ABC/3TC o TDF/FTC + Lopinavir/Ritonavir o raltegravir o Darunavir/Ritonavir y lo dejan a decisión del médico tratante, sin abordar acerca de tolerabilidad, efectos adversos o cual de los dos fármacos se asocia a mayor carga viral no detectable al momento del parto.

Objetivo: Identificar qué tercer agente antirretroviral (Lopinavir/Ritonavir vs Raltegravir) se asocia a carga viral no detectable al momento del parto.

Materiales y Métodos. - Estudio Descriptivo, Transversal, Observacional, Ambispectivo, llevado a cabo en mujeres embarazadas que viven con VIH Vírgenes a tratamiento en el Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza, del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017.

Abreviaturas

ATZ : Atazanavir

AZT: Zidovudina

CENSIDA : Centro nacional para la prevención y el control del VIH y el sida

CV: Carga viral

DRV/r : Darunavir/ritonavir

DTG : Dolutegravir

FTC : Emtricitabina

TAR : Terapia antiretroviral

LPV/r : Lopinavir reforzado con ritonavir

ONUSIDA : Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida

OPS: Organización Panamericana de la salud

SIV : Virus de inmunodeficiencia de simios

TAR: Tratamiento antiretroviral

TDF : Tenofovir disoproxil

VIH : Virus de inmunodeficiencia humana.

Marco teórico

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), probablemente inició su transmisión de primates no humanos a humanos, esporádicamente a través de 1900s ⁽¹⁾, sin embargo, no se había reconocido hasta 1980 cuando este virus, fue detectado en hombres jóvenes, que tienen sexo con hombre, que se presentaron con datos de inmunodeficiencia no explicada. ⁽²⁾ El VIH a infectado a más de 75 millones de personas en el mundo y se estima que aproximadamente 37 millones de personas viven en la actualidad con el virus. ⁽³⁾ La infección continúa siendo una causa importante de morbi-mortalidad a nivel mundial.

Clasificación

VIH – 1, y VIH 2 son virus envueltos de RNA que pertenecen a la familia Retroviridae. Estos virus transcriben su genoma para formar una doble hélice de DNA, que se integra en el DNA del hospedero. Pertenecen al género del Lentivirus junto con el Virus de inmunodeficiencia en simios (SIV). Estos virus se caracterizan por ser citopáticos in vitro, falta de oncogenicidad, establecen infecciones crónicas y su patogénesis es relativamente lenta ⁽⁴⁾.

Antecedentes

En el 2010, los estados miembros de la Organización Panamericana de la Salud, se han comprometido con la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH. ⁽⁵⁾ En el 2015, 42 países y territorios notificaron que contaban con planes nacionales para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH. En América Latina y el Caribe la cobertura de la atención prenatal es muy alta. Además, se realizaron en el 2015 en el 72% de las embarazadas de América Latina y el Caribe prueba de detección del VIH, y además se logró aumentar de manera importante el tratamiento antirretroviral del 2010 al 2015 de 52% a 88%, lo que redujo la tasa de transmisión materno-infantil al 8% en el 2015 ⁽⁵⁾. La estrategia y plan de acción para eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis congénita fue aprobada en el 2010 mediante la resolución CD50. R12 del 50avo consejo directivo por los estados miembros de la organización Panamericana de la Salud.

En esta se establecieron las siguientes metas para el 2015: a) reducir la transmisión materno infantil de VIH al 2% o menos, b) reducir la incidencia de casos pediátricos de infección por el VIH a 0,3 o menos por 1000 nacidos vivos, c) reducir la incidencia de la sífilis congénita a 0,5 casos (incluidos los mortinatos) o menos por 1 000 nacidos vivos para el 2015 ⁽⁵⁾.

En México, el reporte del primer caso de transmisión vertical de infección por el VIH se registró en el año de 1989. De 1989 a septiembre de 2013, se han registrado en el país 842 casos de SIDA por transmisión vertical ⁽⁶⁾

Desde 1994 posterior a los resultados del estudio ACTG O76, realizado con el fin de evitar la transmisión perinatal del VIH-1, se inició la era de la profilaxis en embarazadas, al haber demostrado que la administración de Zidovudina durante embarazo, el trabajo de parto y en el recién nacido hasta las seis semanas de vida, reduce el riesgo de transmisión perinatal del VIH en alrededor del 70%⁽⁷⁾

En el año 2002 Cooper y cols publicaron un artículo donde la transmisión vertical fue de 20.0% (IC 95%, 16.1%-23.9%) para 396 mujeres que no recibieron tratamiento antirretroviral: 10.4% (IC 95%, 8.2- 12.6%) para 710 mujeres recibiendo monoterapia con Zidovudina; 3.8% (IC 95%, 1.1% % - 6.5%) para 186 personas recibiendo tratamiento antirretroviral dual con ninguna o una altamente activa y fue de 1.2% (IC 95% , 0-2.5%) para mujeres con tratamiento antirretroviral altamente activo. La transmisión también varía dependiendo de la carga viral materna: 1% para < 400 copias/ml: 5.3% de 400 a 34999 copias/mL: 9.3% para 3500-9000 copias/ml; 14.7% para 10- 29 999 y 23.4% para cargas virales mayor a 300 000 copias/mL ⁽⁸⁾.

A nivel biológico, se ha comprobado que en las relaciones heterosexuales la mujer es de dos a cuatro veces más vulnerable a la infección por el VIH que el hombre. La transmisión del hombre a la mujer es más probable, puesto que durante el coito vaginal el área superficial del aparato genital femenino expuesta a las secreciones sexuales del

compañero es más grande que la del hombre. Además, la concentración de VIH generalmente es más alta en el semen del hombre que en las secreciones sexuales de la mujer ⁽⁹⁾

Epidemiología

En México de acuerdo a ONUSIDA, tenemos una epidemia concentrada la cual afectada a hombres que tienen sexo con otros hombres, usuarios de drogas inyectadas, trabajadores y trabajadoras del sexo comercial, personas transgéneros, transexual y travestis. ⁽¹⁰⁾ Cada año, a nivel mundial aproximadamente 1.4 millones de mujeres que viven con VIH se embarazan y 1.1 millones de embarazos con VIH, utilizan tratamiento antirretroviral ⁽¹¹⁾. Sin intervenciones, aproximadamente 15-45% de los niños que nacen de mujeres con VIH adquirirían VIH antenatal, intraparto o en periodo posparto ⁽¹²⁾. De acuerdo a la vigilancia Epidemiológica en México los casos notificados desde 1983 hasta el final del 2017 son: 195194 personas, de los cuales 35 036 son mujeres (17.9%) En el año 2017 se notificaron 13710 personas con diagnóstico reciente ⁽¹³⁾.

En el año 2017, de acuerdo a datos del CENSIDA, se reportaron 679 pacientes embarazadas en tratamiento antirretroviral ⁽¹⁴⁾. En nuestra unidad, fueron 53 mujeres embarazadas.

Diagnóstico de la infección por el VIH durante la gestación

Es de gran importancia prevenir la transmisión vertical del VIH, por lo que imprescindible conocer la posible condición de infección por el VIH en mujeres que desean planificar un embarazo y en las embarazadas, por lo que es obligatorio ofrecer a toda embarazada la información adecuada y la investigación de infección por VIH, para poder disminuir la transmisión vertical de esta enfermedad ⁽⁶⁾

Se recomienda que la prueba realizada para VIH, comience con un inmunoensayo capaz de detectar anticuerpos para VIH y el antígeno p24 (referido como combinación ensayo Antígeno-Anticuerpo) Las mujeres reactivas, se les debe de solicitar un examen de

diferenciación de VIH-1/VIH-2 ⁽¹⁵⁾

De acuerdo a los CDC, se debe de repetir una prueba rápida en el tercer trimestre, de preferencia antes de la semana 36, en mujeres con alta prevalencia de infección, mujeres que se encuentran en riesgo (Usuarías de drogas intravenosas, sexo-servidoras, mujeres con pareja con pacientes con VIH y mujeres que han tenido una nueva pareja sexual durante el embarazo. ⁽¹⁶⁾

Mujeres que tengan signos o síntomas consistentes con infección aguda por VIH, o que el cuadro clínico sugiere un síndrome retroviral agudo, se debe de solicitar además de un examen de anticuerpos, la realización de carga viral ⁽¹⁷⁾

En mujeres en quienes, no se conoce su estado serológico, en el momento del parto, se recomienda realizar tamizaje, previo al parto, ya que puede ser útil para iniciar profilaxis intraparto (Zidovudina) y neonatal para reducir la transmisión vertical de VIH ⁽¹⁸⁾.

En mujeres en quienes no se realizó una prueba de detección de VIH previo al parto o durante el parto, se le debe de ofrecer inmediatamente en el postparto. Si las madres no se encuentran disponibles, se le debe de realizar al recién nacido ⁽¹⁹⁾.

Medidas previas al embarazo en mujeres en edad reproductiva con VIH.

Toda mujer que se encuentra en edad reproductiva y tiene la intención de embarazarse debe ser informada sobre los cuidados que debe seguir, incluyéndose información sobre prácticas sexuales seguras, la eliminación de alcohol y tabaco, el uso de métodos anticonceptivos y la prevención de infecciones de transmisión sexual ⁽⁶⁾.

Toda mujer con VIH que desea embarazarse debe recibir tratamiento ARV combinado y tener una carga viral para VIH por debajo del límite de detección de la prueba antes de la concepción ⁽⁶⁾.

En mujeres que sus parejas sexuales tienen VIH, y no tienen tratamiento, apoyarlos para que busquen tratamiento, y si la pareja no tiene VIH, en países disponibles recomendar Profilaxis pre-exposición ⁽²⁰⁾

Se debe de verificar interacciones entre tratamiento antirretroviral y contraceptivo de

emergencia que contiene estrógenos y progestina, o que contienen levonogestrel⁽²⁰⁾.

Factores de riesgo asociados a la transmisión vertical

En la era actual, de tratamiento antirretroviral altamente efectivo, quedan tres factores asociados a transmisión vertical, excluyendo amamantar: Carga viral detectable al momento del parto, parto pre término y poca exposición a tratamiento antirretroviral previa al parto⁽²¹⁾.

Cabe resaltar que un estudio Mandelbort y cols, en 2700 pacientes que tenían VIH, e iniciaron TAR previo al embarazo y al momento de la concepción tenían carga viral de menos de 50 Copias no existió ningún caso de transmisión vertical⁽²²⁾.

Tratamiento

El uso de tratamiento antirretroviral durante el embarazo, involucra dos metas separadas pero relacionadas. Reducción de la transmisión perinatal, y tratamiento del VIH materno⁽²⁰⁾. En la actualidad el TAR está indicado en todas las gestantes, independientemente del número de linfocitos CD4 y de la carga viral que presenten. En mujeres con diagnóstico de VIH que se encuentran recibiendo TAR y con carga viral de VIH no detectable al momento del embarazo, se recomienda continuar al esquema administrado⁽¹⁴⁾.

Respecto a teratogenicidad y TAR, el Antiretroviral Pregnancy Registry (APR), provee los mejores datos acerca de exposición en el primer trimestre de embarazo y teratogenicidad, en un estudio llevado a cabo desde 1989 a 2017, donde no existen diferencia en malformaciones congénitas en comparación con las malformaciones congénitas esperadas habitualmente en mujeres sanas.⁽²³⁾

El estudio PROMISE, publicado en el 2016, donde las gestantes fueron aleatorizadas a uno de tres posibles esquemas Zidovudina con una dosis intraparto de Nevirapina, seguido de Tenofovir y Emtricitabina por 6 a 14 días post parto (tratamiento convencional); Zidovudina, Lamivudina y Lopinavir-Ritonavir (ART a base de AZT o Tenofovir, Emtricitabina y Lopinavir-Ritonavir (ART a base de TDF). Todos los regímenes continuaron de 6 a 14 días post parto y todos los neonatos recibieron Nevirapina al momento del nacimiento. Dentro de los resultados se observó que la tasa de transmisión vertical fue menor para los grupos de terapia combinada (1.8% para tratamiento habitual versus 0.5% para ART a base de ZDV y 0.6% para ART a base de TDF; $p < 0.05$), sin embargo la terapia combinada se asoció a mayores efectos adversos ([40.0% ART a base de ZDV versus 27.5% para tratamiento habitual]; $p 0.001$ y [34.7% ART a base de TDF versus 27.2% tratamiento habitual]; $p 0.04$) al igual que con una mayor frecuencia de anomalías grado 2 o más de tipo hematológico ([21.1% ART a base de ZDV versus 17.3% para tratamiento habitual]; p

0.008 y [2.9% ART a base de TDF versus 0.8% tratamiento habitual]; p 0.03⁽²⁴⁾.

A pesar de este estudio reciente, otros estudios de cohorte prospectivas en embarazadas no han mostrado efectos adversos con los ejes de tratamiento ya sea TDF/FTC u otro diferente.^(25,26) Un estudio por Zash encontró que TDF/FTC el riesgo de efectos adversos era menor que en pacientes con Zidovudina/lamivudina⁽²⁷⁾.

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el primer trimestre del embarazo, pueden afectar la cinética del fármaco, la absorción, distribución, metabolismo y eliminación, afectando la dosis de medicamento⁽²⁸⁾.

Fármacos en el embarazo

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos (ITIN)
La mayoría de información acerca de la eficacia de TAR en embarazo son combinaciones de estudios que incluían Zidovudina/Lamivudina como eje de tratamiento⁽²⁹⁾. Sin embargo, actualmente por mayor tolerancia y seguridad las guías recomiendan TDF/FTC o Abacavir/Lamivudina⁽³⁰⁾. Respecto a la farmacocinética, las concentraciones de Tenofovir en el tercer trimestre, se reducen entre 5- 15%, comparados con el postparto, sin embargo a un nivel adecuado⁽³¹⁾.

Inhibidores de Proteasa

Este grupo de medicamento, ha sido ampliamente estudio y pueden mantener la supresión viral adecuadamente, sin embargo, tienen mínimo transferencia placentaria, por lo que debe de ser combinado con otro medicamento que si pase la barrera placentaria⁽³⁰⁾. Los estudios farmacocinéticos realizados con LPV/r en embarazadas con las dosis habituales (400/100 mg 2 veces al día) han mostrado una disminución de la concentración plasmática del 30% respecto a adultos no gestantes⁽³²⁾. Un estudio utilizando tabletas concluyeron que las mujeres embarazadas que tomaban tres tabletas dos veces por día (LPV/r 600/150mg) alcanzaban la mismas concentraciones por debajo de la curva en mujeres no embarazadas con dosis estándar⁽³³⁾ Atazanavir también es bien tolerado en el embarazo, un estudio en Italia mostro concentraciones similares de Atazanavir en el tercer trimestre y posparto con una dosis de 300 mg con 100 mg de ritonavir⁽³⁴⁾. Un estudio más reciente en el tercer trimestre, mostró concentraciones un 28% más que en el periodo postparto a la dosis de 300 mg, por lo que concluyen que se les debe de otorgar una dosis de 400 mg cada 24 horas con ritonavir 100 mg cada 24 h⁽³⁵⁾. Sin embargo esta medida puede doblar el riesgo de hiperbilirrubinemia⁽³⁶⁾

Inhibidores de integrasa

De acuerdo al APR hay suficiente información que asegura que el raltegravir es seguro en el embarazo, y aún no hay suficiente información acerca de Dolutegravir o Elvitegravir.

Un estudio de 10 mujeres embarazadas tomando Raltegravir 400 mg dos veces por día mostro, niveles estables en 10 pacientes sin embargo fue muy variable los niveles y más bajos que en el postparto(37). Otro estudio de 22 pacientes de las cuales 68% se inició tratamiento con raltegravir durante el embarazo, el 86% de estas llegaron a la indetectabilidad (< 50 copias/ml). No hubo transmisión vertical. Las concentraciones plasmáticas por debajo del área de la curva en el tercer trimestre fue en promedio de 29% más bajo que en el post-parto, sin repercusión en este estudio⁽³⁸⁾.

La guía de manejo antiretroviral de las personas con VIH(México) recomiendan el siguiente tratamiento: Eje de esquema : ZDV/3TC o ABC/3TC o TDF/FTC con un tercer componente LPV/r (Aumentar la dosis habitual a 600/150 mg BID a partir de la 24 SDG) o RAL o DVR/r (600 /100 mg BID). En caso de que las mujeres se presenten atención posterior a las 28 SDG iniciar TDF/FTC + RAL y en mujeres que se presenten después de la semana 34 TDF/FTC + LPV/r(600/150 mg BID) + RAL⁽¹⁵⁾.

El uso de profilaxis intraparto con AZT se recomienda para mujeres embarazadas con Carga viral mayor a 50 copias/ml, con carga viral desconocida o con mujeres con TAR con carga viral menor a 50 copias pero que presenten ruptura de membranas, mujeres sin TAR, En caso de contar con ZDV intravenoso iniciar 4 horas antes de la resolución del embarazo: ZDV IV en infusión 2mg/kg durante la primer hora, continuar con infusión 1mg/kg para cada hora hasta el nacimiento, o bien agregar al esquema habitual ZDV/3TC VO, 1 tableta c/3h, por 3 dosis hasta 1h previa al nacimiento⁽¹⁵⁾.

Planteamiento del problema.

En México, la infección por VIH tiene una incidencia de 0.2% de la población adulta. La proporción hombre Mujer en México es de 4:1. La tendencia mundial y en México, es la feminización de la epidemia. En el año 2014, 921 mujeres embarazadas recibieron tratamiento antirretroviral para prevenir la transmisión vertical del VIH en México. La meta a nivel internacional para lograr la eliminación de la transmisión vertical del VIH es lograr que la transmisión del VIH sea menor al 1% y tener una incidencia de 0.3 o menos casos de VIH por cada 1,000 nacidos vivos, cabe mencionar que en México ya logramos esa meta con cifras reportadas de 0.05 y 0.04 casos nuevos por cada mil nacidos vivos en 2013 y 2014 respectivamente en México.

Uno de los principales factores de riesgo detectados para la transmisión vertical del VIH es la carga viral al momento del parto. Sin embargo, incluso en niños expuestos a viremias materna, pero que no nacen infectados pueden tener problemas en el neurodesarrollo.

En los estudios de factores asociados a carga viral detectable al momento del parto, no se han medido adecuadamente adherencia o tratamiento a base de inhibidores de integrasa.

El tratamiento de la mujer embarazada, ha ido cambiando, sin embargo, no hay una recomendación específica acerca de que opción es más adecuada para la mujer embarazada que vive con VIH.

Ante la poca evidencia bibliográfica, nacional e internacional, acerca que tercer agente de TAR es más adecuado en las mujeres embarazadas que viven con VIH proponemos valorar qué tercer componente del tratamiento antirretroviral se asocia en mayor proporción a una carga viral no detectable al momento del parto.

Justificación

En la actualidad, las mujeres que viven con VIH, tienen muchas opciones terapéuticas, para lograr la carga viral no detectable. La transmisión vertical de VIH, a pesar de estar en buen camino y lograr la meta planteada en el 2015 por la OMS de transmisión vertical menor a 2%, aún continúa habiendo transmisión vertical.

El tratamiento específico para embarazadas que viven con VIH, ha ido cambiando en los últimos años. En las guías del CENSIDA 2014, el tratamiento recomendado era Zidovudina/Lamivudina + Lopinavir/Ritonavir y en situaciones especiales se podía utilizar de tercer componente el uso de raltegravir. Debido a estudios internacionales y actualización de guías internacionales en el año 2015, se hacen dos recomendaciones de tratamiento Zidovudina/lamivudina + LPV/r o TDF/FTC + Raltegravir. Solo haciendo mención que si es detectada tardíamente se prefiere el uso de Raltegravir. En la última actualización de la guía mexicana 2017, permiten tres ejes de tratamiento : ZDV/3TC o ABC/3TC o TDF/FTC + Lopinavir/ritonavir o raltegravir o Darunavir/ritonavir y lo dejan a decisión del médico tratante, sin abordar acerca de efectividad, tolerabilidad, efectos adversos o cual de los dos fármacos se asocia a carga viral no detectable al momento del parto o menor tasa de transmisión vertical por lo cual proponemos el siguiente estudio.

Pregunta de investigación

¿Qué tercer fármaco antiretroviral (Lopinavir/ritonavir o Raltegravir) combinado con el eje de tratamiento habitual, se asocia a una carga viral no detectable en mujeres con VIH y embarazo al momento del parto?

Hipótesis

La proporción de mujeres que logran carga viral no detectable al momento del parto es mayor en las mujeres que reciben Raltegravir vs LPVr

Objetivo general

Describir qué tercer agente antiretroviral (Lopinavir/ritonavir vs Raltegravir) se asocia a mayor carga viral no detectable al momento del parto.

Objetivo específicos

Identificar el tiempo de exposición al tratamiento antes del nacimiento.

Identificar que proporción de pacientes que logran negativizar la carga viral al momento del parto.

Identificar si algún esquema antiretroviral se relaciona con efectos adversos (Parto pre término, diabetes gestacional o enfermedades hipertensivas del embarazo.

Material y Métodos

Universo de estudio:

Población accesible: Todas las pacientes con VIH y embarazo del Hospital de Infectología CMN La Raza, Ciudad de México, durante el periodo del primero de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2017.

Diseño de investigación

Finalidad del estudio: Descriptivo

Secuencia temporal: Transversal

Control de la asignación de los factores de estudio: Observacional

Inicio del estudio en relación con la cronología de los hechos: Ambispectivo

Tamaño de la muestra

$$N = \frac{Z\alpha^2 P(1-P)}{i^2}$$

N = Número de sujetos necesarios

Z α : Valor de Z correspondiente al riesgo alfa fijado = 1.96

P = Valor de la proporción que existe en la población = 0.13 (Se estima que la proporción esperada por estudios previos de mujeres que no logran negativizar la carga viral al momento del parto es de: 13% (Ingrid Katz, Erin Leister ET AL, factors associated with lack of viral suppression at delivery Among Highly active antiretroviral Therapy-Naive Women with HIV (2015)*Ann Intern Med.* ;162:90-99.))

I: precisión con que se desea estimar el parámetro = 0.04

1-P = 0.87

N = 47.3 + 15% pérdidas

N= 54.3

Método de muestreo

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de Selección**Criterios de Inclusión**

Serología positiva para VIH confirmada, mediante un ELISA y un Western –Blot de acuerdo a las guías del CENSIDA 2017.

Mujeres que fueron atendidas por embarazo en el Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza.

Mujeres embarazadas Vírgenes a tratamiento.

Datos disponibles en el expediente clínico del archivo del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza

Criterios de Eliminación

Datos incompletos en el expediente clínico.

Mujeres embarazadas que su vía de adquisición de VIH fue perinatal.

Mujeres que tengan un tercer componente diferente a Lopinavir/ritonavir o raltegravir.

Definición de Variables

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición
Carga viral al momento del parto	Variable dependiente	Cantidad de ARN del VIH presente en la sangre u otros órganos del cuerpo humano (fluidos genitales, tejidos, etc.) de una persona con la infección	número de copias de ARN del VIH por milímetro de sangre en la semana 36.	Cuantitativa continua	Copias/ml
Carga viral basal	Variable independiente	Cantidad de VIH presente en la sangre u otros órganos del cuerpo humano (fluidos genitales, tejidos, etc.) de una persona con la infección	número de copias de ARN del VIH por milímetro de sangre en su primera consulta	Cuantitativa continua	Copias/ml
Tratamiento antiretroviral	Variable independiente	Uso de medicamentos para el VIH para tratar dicha infección	Se identificarán los pacientes manejados con Raltegravir o Lopinavir/ritonavir como tercer agente de un esquema antiretroviral	Cualitativa Nominal	Si/No
Edad	Variable clínica	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Años de vida	Cuantitativa continua	Años cumplidos
CD4 Basal	Variable clínica	Es una molécula que se expresa en la superficie de algunas células T y en las células dendríticas. Que participan en la respuesta inmunitaria.	Conteo final linfocitos T CD4 al momento del embarazo	Cuantitativa continua	Cel/mcg
CD4 previa al nacimiento	Variable clínica	Es una molécula que se expresa en la superficie de algunas células T y en las células dendríticas. Que participan en la respuesta inmunitaria.	Conteo inicial de CD4 al momento del embarazo	Cuantitativa continua	Cel/mcg
Adherencia	Variable independiente	La toma de medicamentos antiretroviral con la dosificación indicada por el médico tratante.	Se evaluará autohaderencia a tratamiento.	Cualitativa ordinal	Se valorará mediante aplicación de Índice de CASE (Case Adherence Support

					Evaluation)
Complicaciones	Variable clínica	Problemas de salud que ocurren durante la gestación	Se evaluarán diferentes patologías que compliquen el embarazo: Enfermedades hipertensivas, Diabetes gestacional y anemia.	Cualitativa nominal	
Diagnóstico temprano	Variable confusora	Embarazo que fue detectado previo a la semana 28 de gestación.	Embarazo que fue detectado previo a la semana 28 de gestación.	Cualitativa nominal	Si/No
Diagnóstico tardío	Variable confusora	Embarazo que fue detectado posterior a la semana 28 de gestación. Tercer trimestre	Embarazo que fue detectado posterior a la semana 28 de gestación. Tercer trimestre	Cualitativa nominal	Si/no
Otras infecciones de transmisión sexual	Variable clínica	Infecciones que se transmiten de una persona a otra a través del contacto sexual.	Se obtendrá del expediente si presentó alguna otra infección de ITS	Cualitativa nominal	Variables
Control prenatal	Variable clínica	Visitas programadas de la embarazada a los integrantes del equipo de salud, con el objeto de vigilar la evolución del embarazo.	Se confirmará si la paciente tuvo control prenatal.	Cualitativa nominal	Si/no
Estado serológico de la pareja para VIH	Variable clínica	Estado en el cual una persona tiene o no tiene anticuerpos detectables contra un antígeno específico Se evaluará si la pareja era seropositiva para VIH	Se evaluará si la pareja era seropositiva	Cualitativa nominal	Positivo/negativo
Escolaridad	Variable clínica	Grado académico de la paciente.	Grado académico de la paciente	Cualitativa ordinal	Primaria, secundaria, preparatoria, profesional, post-grado
Parto pretermino.	Variable dependiente	Parto ocurrido, previo a la semana 37 de la gestación	Parto ocurrido, previo a la 37 semanas de	Cualitativa nominal	Si/No

			gestación		
Complicaciones	Variable dependiente	Si existieron complicaciones durante el embarazo	Si existieron complicaciones durante el embarazo	Cualitativa nominal	Diabetes gestacional Enfermedades hipertensivas del embarazo Ruptura prematura de membranas.

Organización de la investigación

Consideraciones éticas.

El trabajo de investigación que se llevará a cabo, se sujetará a la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, en relación a los aspectos éticos de investigación en seres humanos, apegándose a los artículos 13,14, 16, 17, 18 y 23 entre otros. Dicha investigación, de acuerdo al artículo 17 de esta Ley, se considera como tipo II, investigación con riesgo mínimo, solo, se realizará una encuesta de adherencia. El estudio se apegará a los principios generales de investigación establecidos en la reunión de Helsinki.

Dentro de las consideraciones éticas se respetará lineamientos importantes como lo son el anonimato y la confidencialidad. El protocolo se someterá al comité de Investigación y ética en investigación del hospital para su autorización.

Confidencialidad: Los datos obtenidos de cada uno de los participantes serán utilizados única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio, y que los datos respecto a su privacidad serán tratados de una forma confidencial. Todos los datos obtenidos serán utilizados para brindar conocimiento a las sociedades científicas a fin de mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología.

El presente estudio respeta las normas internacionales, nacionales y locales en materia de investigación en seres humanos.

Análisis Estadístico

Técnicas de análisis estadístico

- Debido a que este estudio, es un transversal se realizará estadística descriptiva de la población estudiada.
- Se realizará un recuento de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.
- Para las variables cuantitativa se calculará mediana o media de acuerdo a la prueba de Kolmogorov- Smirnov, para determinar la bondad de ajuste de dos distribuciones de probabilidad entre si. Si es normal se calculara media (Desviación estándar) , y si es no paramétrica se calculara (rangos intercuartilares)
- Para variables cualitativas se obtendrán Razón de prevalencia mediante prueba de X^2 y se evaluarán también los intervalos de confianza al 95% o(prueba de Fisher de acuerdo a los resultados de la tabla de 2x2
- Para la comparación de variables cuantitativas de acuerdo a distribución de datos se utilizó U de Mann – Whitney
- Para la carga viral y CD4, se utilizaró Prueba de Wilconxon
- Se desarrollará una base de datos electrónica en Excel para su vaciado. Para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico SPSS versión 21.0
- Se realizará una hoja de recolección de datos específicamente para el estudio.
- Se desarrolló una base de datos electrónica en Excel para su vaciado.
- Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.0

Recursos, Financiamiento y Factibilidad

Humanos

Se contará con la participación del investigador principal y asociado con experiencia en la realización de protocolos, tesis y en la recolección de información. Se contará con un tesista, que es un médico residente en formación en el curso de especialización en Infectología, quien será encargado conjuntamente con el resto del equipo, de la recolección de información.

Materiales

Se obtuvo acceso a las instalaciones del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, un centro de documentación en Salud, dentro del hospital con acceso a equipo de cómputo y acceso a base de datos para la descarga de artículos con información útil para la investigación, Se utilizó equipo de cómputo personal, dispositivos USB, impresoras, copias de hojas de recolección, lapiceros, lápices, hojas tamaño carta, borradores. Programa estadístico para análisis de información.

FINANCIAMIENTO

Este estudio no requirió financiamiento, se utilizaron los recursos propios para la investigación. La realización del presente estudio no requirió de recursos adicionales, los gastos necesarios para la elaboración del manuscrito de tesis derivado de la investigación, quedaron a cargo del investigador principal y el alumno.

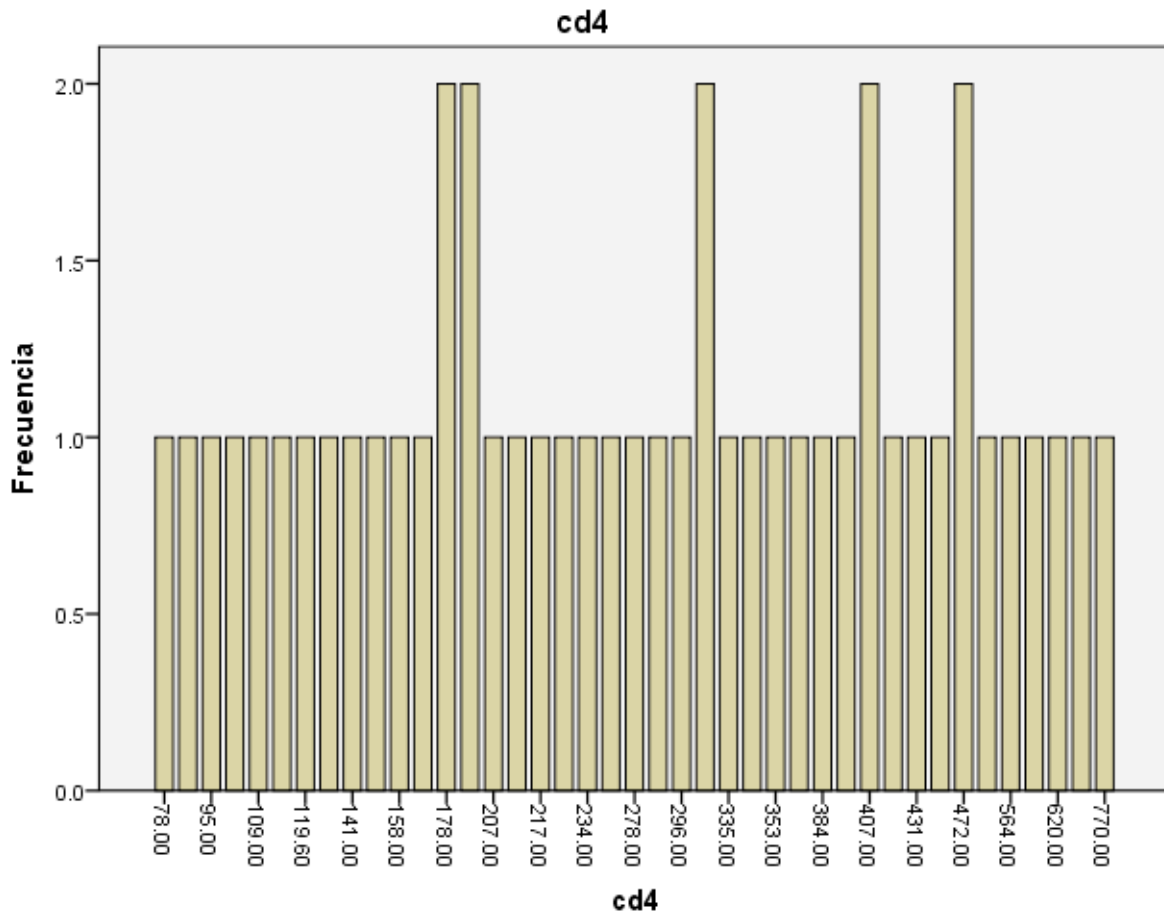
Resultados

Durante la duración del estudio, se captaron en total 50 pacientes con embarazo y VIH naive a tratamiento, sin embargo, se excluyeron 4 pacientes. Una de estas se realizó un aborto legal en las primeras semanas de gestación, otra paciente presentó un óbito, otra paciente se encontraba con Darunavir/ritonavir como tercer componente de TAR, y una paciente solo acudió a una cita y perdió seguimiento. Nuestra "N" final fue de 46 pacientes.

La mediana de edad al diagnóstico fue de 27.5 años, con un mínimo de 19 años y un máximo de 38 años. La mediana de carga viral al diagnóstico fue de 11 1160 (0-364 449), la mediana de CD4 al diagnóstico fue de 286 (74-770). En la tabla 1 se anexan los exámenes de laboratorio generales de las pacientes al diagnóstico.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio generales de las pacientes al diagnóstico.

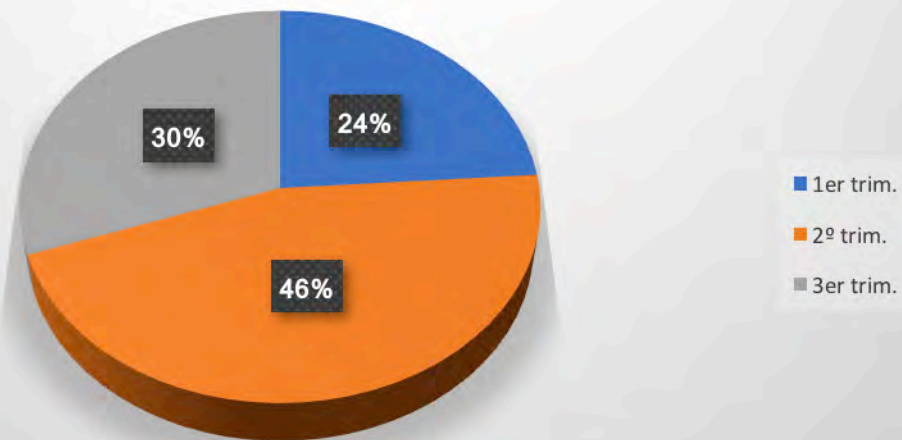
Examen de laboratorio	Mediana	Mínimo	Máximo
Hemoglobina	12.5	10.5	15.8
Hematocrito	37.2	31	49.6
Glucosa	74.5	61	130
Creatinina	0.6	0.5	0.8
ALT	15	7	53
AST	18	9	40
Plaquetas	238 000	37 000	359 000
DHL	157.5	74	208



Las pacientes fueron enviadas al realizar el diagnóstico por el médico de atención primaria la mediana fue de 20 SDG, y el mayor porcentaje fue detectado durante el segundo trimestre.

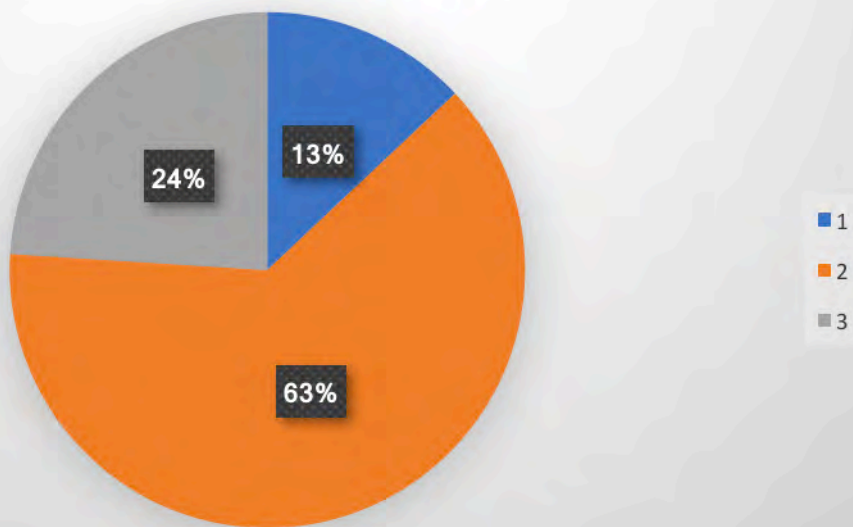
Trimestre de diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Primer trimestre	11	23.9
Segundo trimestre	21	45.7
Tercer trimestre	14	30.4
Total	46	100.0

Trimestre del embarazo en que se realizó el diagnóstico



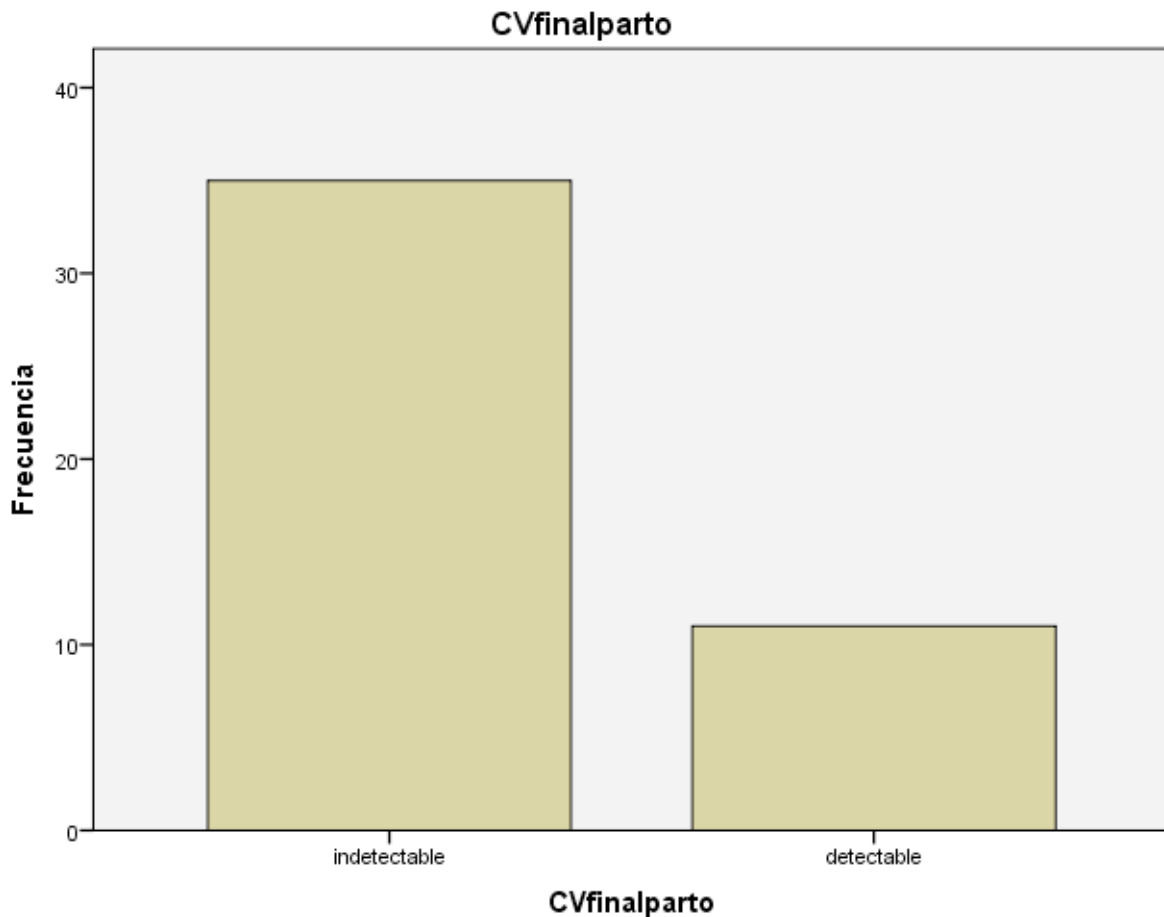
El estadio clínico de diagnóstico de las mujeres embarazadas de acuerdo a la clasificación de los CDC, fue de la siguiente manera:

Etapa clínica al diagnóstico CDC



El resultado del objetivo principal, que fue la carga viral no detectable al momento del parto definido como < 40 copias/ml, se encontró que, de 46 pacientes, 35(76.1%) fueron no detectables, mientras que 11(23.9%) fueron detectable, sin embargo, la carga viral máxima al momento del parto fue de 305 copias/ml.

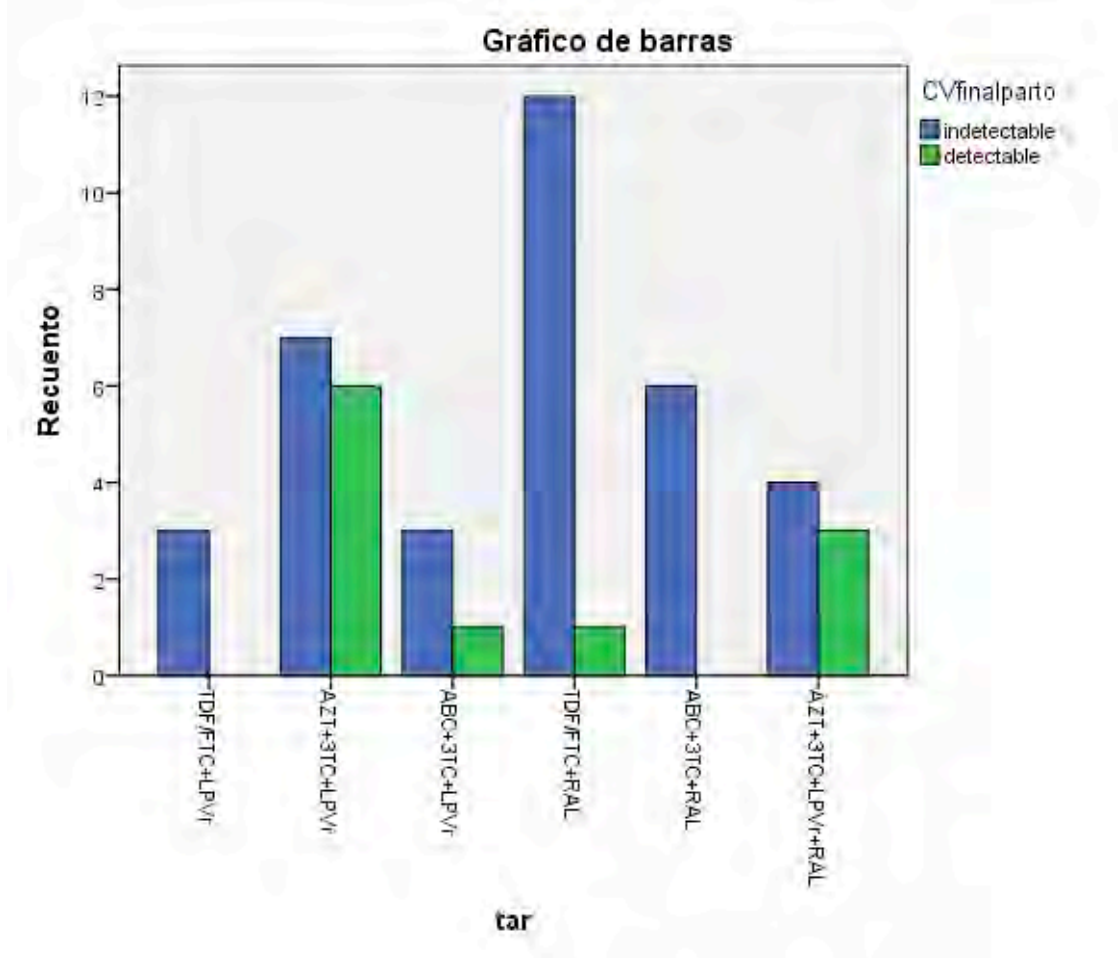
	Frecuencia	Porcentaje
No detectable	35	76.1
detectable	11	23.9
Total	46	100.0



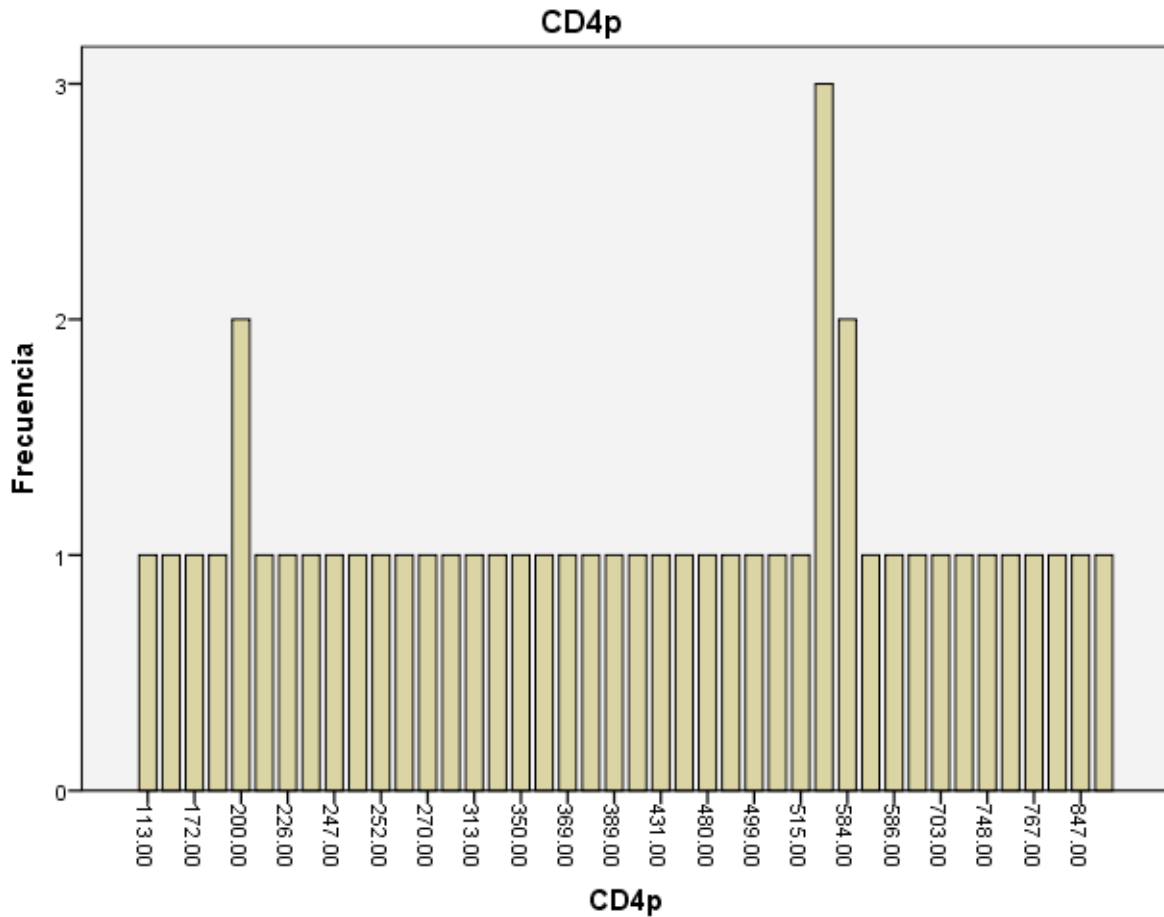
Se comparó Lopinavir/Ritonavir vs Raltegravir como tercer agente, encontrando en el grupo de LPV/R 13/20 (65%) pacientes no detectables mientras que en el grupo de Raltegravir 18/19 (94.73) pacientes fueron no detectables. Cabe mencionar que el único paciente que no logro negativizar la carga viral en el grupo de Raltegravir tuvo 41 copias/ml.

Se realizó una comparación de los diferentes esquemas de tratamiento, los cuales podían ser 6 opciones: TDF/FTC + LPV/r, AZT/3TC + LPV/r, ABC/3TC + LPV/r, TDF/FTC + RAL, ABC/3TC+ RAL o AZT/3TC + LPV/r + RAL y se asociaron a diferentes esquemas de tratamiento encontrando lo siguiente:

Esquema de TAR	CV al momento del parto		Total
	No detectable	detectable	
TDF/FTC+LPV/r	3	30	33
AZT/3TC+LPV/r	7	6	13
ABC/3TC+LPV/r	3	1	4
TDF/FTC+RAL	12	1	13
ABC/3TC+RAL	6	0	6
AZT/3TC+LPVr+RAL	4	3	7
Total	35	11	46

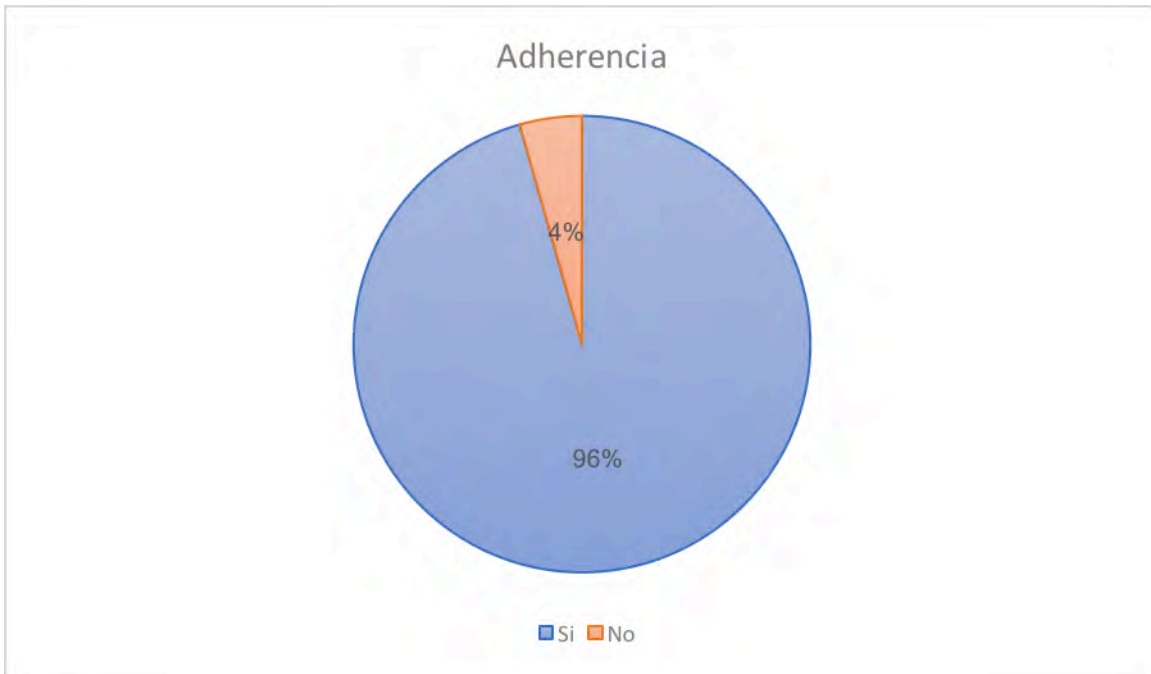


Los CD4 al final del embarazo, tuvieron una mediana de 430 (113- 770), y solamente dos pacientes tuvieron menos de 200 Linfocitos CD4 al momento del parto.



Respecto a otras infecciones de transmisión sexual, de 46 mujeres, 8 (17.39%) presentaron otra Infección de transmisión sexual. 5/8 (62.5%) tuvieron Condilomatosis por VPH, 2/8 (25%) pacientes presentaron molusco contagioso y 1/8 (12.5%) una paciente presentó sífilis latente.

Se realizó una escala de adherencia, para evaluar que no fuera una variable confusora donde el 96% tuvo adecuada adherencia y el 4% pobre adherencia.



De las pacientes, 6/46 (13.6) % presentó parto pre termino, y se intentó relacionar algún esquema antiretroviral.

	Parto Pre terminó		Total
	SI	NO	
TDF/FTC + LPV/r	1	2	3
AZT/3TC+ LPV/r	3	10	13
ABC/3TC+ LPV/r	0	4	4
TDF/FTC + RAL	0	13	13
ABC/3TC + RAL	0	6	6
AZT/3TC + LPV/r + RAL	2	5	7
Total	6	40	46

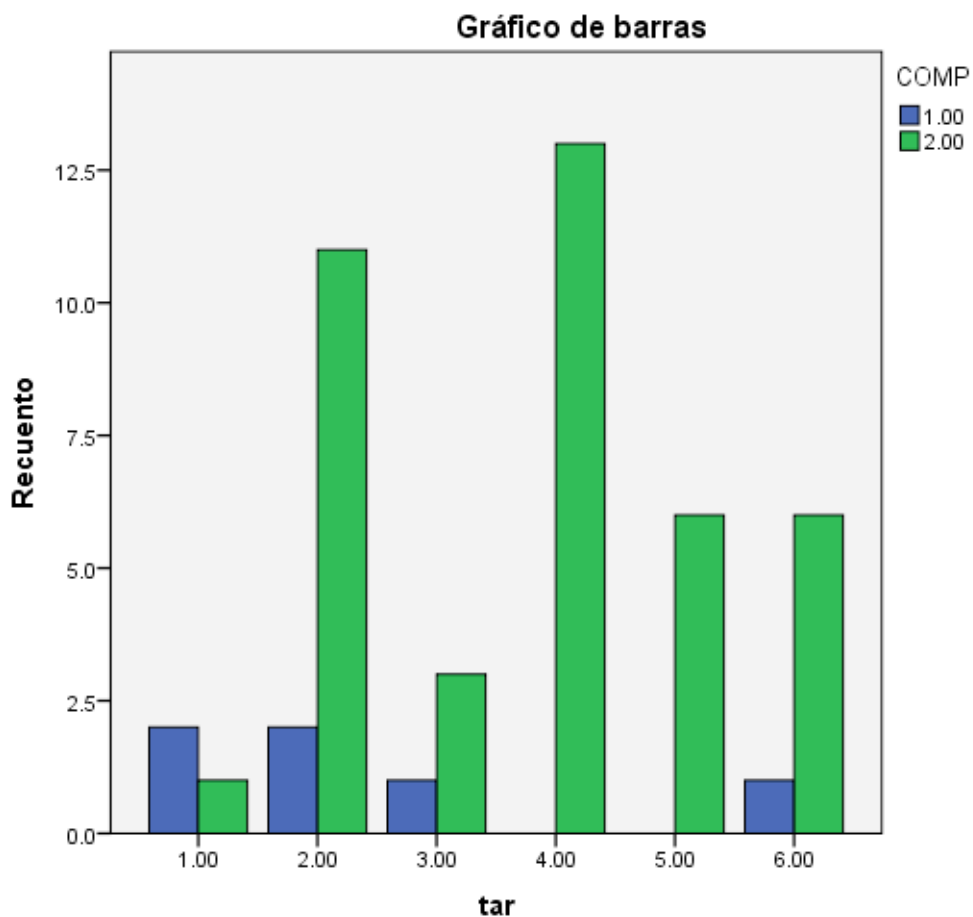
Sin embargo, se realizó prueba de Chi cuadrada de Perason con valor de 7.81, y con resultado de una p de .208.

Dentro las complicaciones del embarazo, 6/46 (13.06%), se presentaron con 4 pacientes tuvieron Ruptura prematura de membranas, y dos de estas pacientes, tuvieron infección de herida quirúrgica. 1 paciente presentó anemia severa y otra paciente con varicela.

Complicaciones relacionadas con TAR

	COMPLICACIONES		Total
	Si	No	
TDF/FTC + LPV/r	2	1	3
AZT/3TC+ LPV/r	2	11	13
TDF/FTC + RAL	1	3	4
ABC/3TC+ LPV/r	0	13	13
ABC/3TC + RAL	0	6	6
AZT/3TC + LPV/r + RAL	1	6	7
Total	6	40	46

Se realizó prueba de Chi cuadrada de Pearson con una P de 0.51



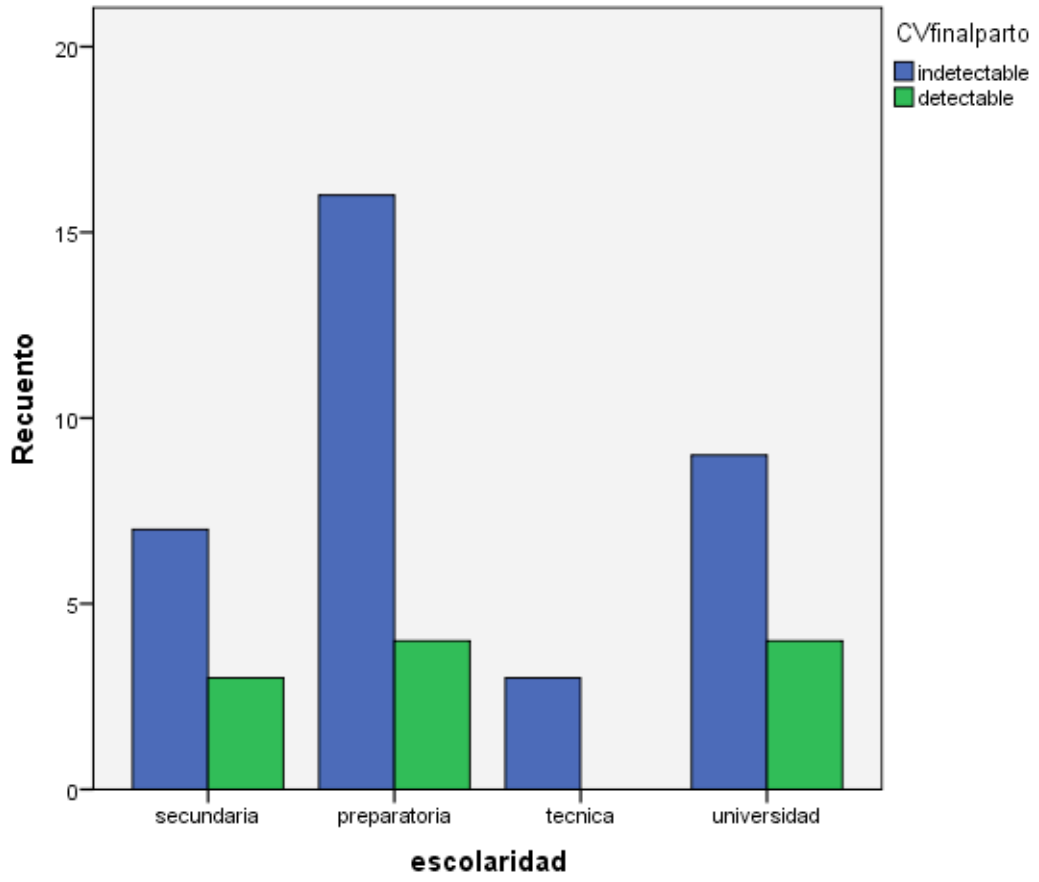
1. TDF/FTC + LPV/r, 2. AZT/3TC + LPV/r 3. TDF/FTC + RAL, 4. ABC/3TC + LPV/r, 5. ABC/3TC + RAL, 6. AZT/3TC + LPV/r + RAL

Asociación de carga viral detectable al momento del parto y escolaridad

Escolaridad	CVfinalparto		Total
	No detectable	Detectable	
Secundaria	7	3	10
Preparatoria	16	4	20
Técnica	3	0	3
Universidad	9	4	13
Total	35	11	46

Se realizó una regresión logística de Pearson, para realizar una asociación entre carga viral detectable al momento del parto y escolaridad, con P de .648

Gráfico de barras



Discusión

En nuestro estudio la mediana al diagnóstico fue de 27.5 años, lo cual coincide con el estudio IMPAACT donde el 80.5% fueron diagnosticadas de 20 - 34 años ⁽³⁸⁾

De las 50 mujeres naive que tuvimos inicialmente, cabe resaltar que una paciente fue excluida porque se realizó un aborto en las primeras semanas de gestación (2%), comparado con un 36.2 % del estudio CoRIS⁽³⁹⁾

Respecto a la etapa clínica al diagnóstico, nuestro estudio mostró una etapa clínica más avanzada, comparado con el IMPAACT; nuestras pacientes el 24% fue diagnóstico en estadio C, contra 4.6%. ⁽³⁸⁾

Respecto a co-infecciones, nuestro estudio tuvo una sola mujer con Tuberculosis y ninguna con hepatitis B y C. Esto es menor al estudio CoRIS en España donde el 17.4% de las mujeres con VIH tuvieron hepatitis c. ⁽³⁹⁾

Los linfocitos T CD4 en nuestro estudio fue una mediana de 286 comparando con el estudio de Katz y cols fue de 435 cel/ml y de las mujeres naive 447 copias/ml⁽⁴⁰⁾

Respecto a carga viral detectable al momento del parto, el 76.1% logro carga viral no detectable (< 40 copias/ml), comparado con 13.1% en el estudio de Katz y cols⁽³⁸⁾, sin embargo en su estudios ellos escogieron un punto de Corte de > 400 copias/ml, y ajustándolo a este punto de corte nosotros, no tuvimos ninguna paciente con más de 400 copias. En otro estudio de Katz y cols, que incluyeron mujeres experimentadas y naive, el 32% tuvieron carga viral detectable (> 400 copias/ml), sin embargo este estudio fue previo a contar con inhibidores de integrasa ⁽⁴⁰⁾

Realizando la comparación de Lopinavir/ritonavir vs Raltegravir como tercer componente sin importar el eje del tratamiento, encontramos que 65% de los pacientes en el grupo de LPV/r lograron negativizar la carga viral vs 94.37 pacientes en el grupo de Raltegravir.

Cabe mencionar que la única paciente que no logro negativizar tuvo una carga viral de 41 copias/ml, comparado con el estudio de Brites y Cols donde en embarazo con diagnóstico tardío solo el 25% en el grupo de LPV/r vs 76.5% del grupo Raltegravir, lograron negativizar. Haciendo análisis por separado de cada grupo de tratamiento, podemos concluir que si se va utilizar Lopinavir/Ritonavir como tercer agente de tratamiento, se

debe de utilizar TDF/FTC como eje de tratamiento, sin embargo fueron muy pocos pacientes por lo cual se requiere un estudio prospectivo que nos permite evaluar si existe diferencia entre el eje de tratamiento.

El estudio PROMISE ⁽²⁵⁾ asocio aTDF/FTC con parto pre término relacionándolo con un 6%. En nuestro estudio el parto pre termino fue en el grupo AZT/3TC + LPV/r con un 13.6% sin embargo no fue significativo.

Respecto a síndrome de reconstitución inmune, un metanálisis demostró que 13% de las personas que inician TAR, lo presentan. En nuestro estudio, ninguna de nuestras participantes cumplió con criterios para síndrome de reconstitución inmune.

Este estudio, tiene la fortaleza de contar con encuesta de adherencia y adherencia autoreportada, comparadas con varios estudios que no las cuantificaban ^(38, 40).

Tenemos varias limitaciones, empezando por la naturaleza retrospectiva y descriptiva, del estudio. No se pudo realizar una cohorte debido a que muchas pacientes llegaban tardíamente y solo contábamos con dos mediciones de carga viral.

Algo que nos llama la atención, es la elevación rápida de CD4 durante el embarazo, y que ninguna paciente presentó síndrome de reconstitución inmune, lo que podría estar relacionada con un factor protector hormonal.

Respecto al desenlace principal del embarazo que es evitar la transmisión vertical, aún no se puede dar diagnóstico definitivo ya que el seguimiento es de 18 meses al recién nacido. Si existe o no consecuencias de cargas virales persistentes del embarazo, para el recién nacido, sobre todo consecuencias en el neurodesarrollo, por lo que podría ser otro estudio a desarrollar.

Conclusiones

Las mujeres que viven con VIH, en la actualidad pueden buscar múltiples opciones de planificación familiar, o si así lo desean embarazarse y poder llevar un embarazo normal, siempre y cuando sean diagnosticadas y tratadas a tiempo adecuado.

Nuestro estudio es el primero que se realiza en México acerca de comparar dos tratamientos en mujeres embarazadas. Es de gran importancia, debido a que las guías mexicanas dan las dos opciones de tratamiento de igual manera, sin embargo, podemos observar como Raltegravir logra negativizar en mayor medida la carga viral.

Respecto a complicaciones, no esperábamos encontrar diferencias, sin embargo nosotros en nuestro centro tenemos mayor tasa de parto pre termino que el reportado en la literatura, sin embargo no se pudo asociar a ningún tratamiento antiretroviral, no fue estadísticamente significativo.

Posterior a este estudio, nosotros recomendaríamos que si decides utilizar LPV/r como tercer agente, se deba de utilizar de eje de tratamiento TDF/FTC. En teoría si las pacientes tienen menos de 100 000 copias, no debería de haber diferencia, por lo que tal vez se deberían de llevar a cabo estudios de farmacodinamia con los diferentes esquemas.

Aún queda mucho por hacer con respecto al VIH y a las mujeres que viven con VIH, ay que continua el estigma en la sociedad acerca de si pueden o no embarazarse, sin embargo, en nuestro estudio es seguro el embarazo, solo hace falta darles seguimiento a los hijos nacidos de estas mujeres, para demostrar que un buen tratamiento reduce el riesgo de transmisión a casi 0%.

Bibliografía

1. Faria, N. R, Rambaut A., Suchard, M.A. Baele, G, Bedford T, Ward M.J *et al*) HIV epidemiology. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* . 2014 346, 56–61
2. Gottlieb, M. S., Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT *et al*. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981 305, 1425–1431
3. UN Joint Programme on HIV/AIDS. MDG 6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. Fact sheet. *UNAIDS* [online], Disponible en http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20150714_FS_MDG6_Report_en.pdf (2015).
4. Guteli J, Siliciano R, et al, *Clinical Virology* 4th ed, Canada, ASM Press ; 2018, pg 795- 796
5. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la prevención y el control de la infección por el HIV y las infecciones de transmisión sexual (2016-2021). 55o Consejo Directivo, 68a sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. Resolución CD55.R5 del 2016 disponib en:<http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31411>
6. Prevención, diagnóstico y tratamiento en el binomio madre-hijo con infección por el VIH. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/246_GPC_BinomiomadreehijoVIH/GER_BinomioMadreHijo.pdf
7. Connor E. Sperling R, 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, *N Engl J Med*, 1994. 331 (18), pp 1173-1180
8. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination Antiretroviral Strategies for the Treatment of Pregnant HIV-1–Infected Women and Prevention of Perinatal HIV-1 Transmission Vol. 29, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2002 . p. 484–94.
9. Uribe-Zúñiga P, Magis- Rodríguez C, Bravo Garcia E, Gayet- Serrano Cecilia, Villegas – Icazbalceta L, Hernandez –Tepichin G El SIDA en las mujeres: logros y asignaturas pendiente, *Perinatol Reprod Hum* , 2003, vol. 17, nº 4, pp. 255-270 ,
10. Magis Rodríguez, C., Bravo García, E., Gayet Serrano, C., Rivera Reyes, P., & De Luca, M. El VIH y el sida en México al 2008: Hallazgos, tendencias y

reflexiones. México: CENSIDA.

11. UNAIDS. AIDSInfo Data Sheets 2016 .Disponible en <http://aidsinfo.unaids.org/>
12. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10. doi:10.1097/00042560-199504120- 00011 pmid:7697448.
13. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al Cierre de 2017, Disponible en <https://www.gob.mx/censida/documentos/epidemiologia-registro-nacional-de-casos-de-sida>
14. Guía de manejo antiretroviral de las personas con VIH, 2018, Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/326631/Gu_a_ARV_2018.pdf
15. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations 2014 , disponible en <https://www.cdc.gov/hiv/testing/laboratorytests.html>
16. CDC Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescent, and Pregnant Women in health. Care Settings, MMWR 2006 ;55(No. RR-14):1--17.
17. US Department of Health and Human Services, Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1--infected adults and adolescents. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2006.
18. CDC Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescent, and Pregnant Women in health. Care Settings, MMWR 2006 ;55(No. RR-14):1--17.
19. American College of Obstetrics: Gynecology Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 418: Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):739-742
20. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS. HIV testing and prophylaxis to prevent mother-to- child transmission in the United States. *Pediatrics.* 2008;122(5):1127-1134.
21. Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of

Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Transmission in the United States. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>.

22. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas, JP, Dolphuss C Faye A et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22:289–99.
23. Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No perinatal HIV-1 transmission from women with effective antiretroviral therapy starting before conception. *Clin Infect Dis*. 2015;61(11):1715–25.
24. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. 2017. The Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report. 1 January 1989 through 31 July 2017. (Issued: December 2017). Wilmington, NC, USA. Disponible en http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf
25. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier J.S., Flynn P.M., Chipato T, et al. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med* 2016; 375: 1726–1737.
26. Pintye J, Baeten JM, Celum C, Mugo N, Ngure K, Were E et al. Maternal tenofovir disoproxil fumarate use during pregnancy is not associated with adverse perinatal outcomes among HIV-infected East African Women: a prospective study. *J Infect Dis* 2017; 216: 1561–1568
27. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M et al. Comparative safety of antiretroviral treatment regimens in pregnancy. *JAMA Pediatr* 2017; 171: e172222,
28. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015; 512–519.
29. BHIVA. 2016. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy. 2016 interim update. Disponible en at: <http://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines.aspx>
30. Colbers AP, Hawkins DA, Gingelmaier A, Kabeya K, Rockstroh JK, Wyen C, et al. The pharmacokinetics, safety and efficacy of tenofovir and emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women. *AIDS* 2013; 27: 739–748.
31. Téllez MJ. Lopinavir/ritonavir en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014;32(S3):22–5. Disponible en : [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(14\)70164-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(14)70164-8)

32. Best BM, Stek AM, Mirochnick M , Hu C, Li H, Burchett SK et al. Lopinavir tablet pharmacokinetics with an increased dose during pregnancy. *JAIDS*, 2010; 54: 381–388.
33. Ripamonti D, Cattaneo D, Maggiolo , Airoidi M, Frigerio L, Bertuletti P et al. Atazanavir plus low-dose ritonavir in pregnancy: pharmacokinetics and placental transfer. *AIDS* 2007; 21: 2409–2415.
34. Mirochnick M, Best BM, Stek AM, Capparelli E, Hu C, Burchett S, et al. Atazanavir pharmacokinetics with and without tenofovir during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56: 412–419
35. Eley T, Bertz R, Hardy H, Burger D. Atazanavir pharmacokinetics, efficacy and safety in pregnancy: a systematic review. *Antivir Ther* 2013; 18: 361–37
36. Best B, Capparelli EV, Stek A. Raltegravir pharmacokinetics during pregnancy. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. September 2010. Boston, MA, USA
37. Haberl A, Moltó J, Hawkins D, Ende M Van Der. Raltegravir in HIV-1 Infected pregnant Women: Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5,1):809–16.
38. Katz I, Leister E, Kacanek D, Hughes M, Bardeguez A, Livingston D, et al. Factors Associated with lack of viral supression at delivery among higly active Antiretroviral Therapy- Naive Women with HIV a Cohort Study, *Ann Intern Med*. 2015;162:90-99 Disponible en : doi:10.7326/M13-2005
39. Bebell LM, Ngonzi J, Siedner MJ, Muyindikie WR, Bwana M, Riley LE, et al. HIV Infection and risk of postpartum infection , complications and mortality in rural Uganda HIV Infection and risk of postpartum infection , complications and mortality. 2018;0121.
40. Katz I, Shapiro R, Li D, Govindarajulu U, Thompson B, Watts H et al, Risk factors for detectable HIV RNA at delivery among women receiving higly active antiretroviral therapy in the women and infants transmission study, *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;54:27–34
41. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, et al, Immune reconstitution inflammatory síndrome in patients starting antiretroviral therapya for HIV Infection : A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010, 10:251

1. Cronograma

Actividad	Feb	Mar	Abril	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Elaboración de protocolo				X									
Evaluación del Comité de Investigación					X								
Recolección y análisis de muestras					X								
Elaboración de bases de datos					X								
Seminarios de investigación y avances del proyecto						X							
Análisis de resultados							X						
Escritura y Redacción de la tesis							X						
Redacción del manuscrito para publicación									X				
Envío para evaluación a revistas nacionales										X			

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Lopinavir/ritonavir vs Raltegravir como tercer componente de TAR en mujeres embarazadas con VIH : En búsqueda de la carga viral no detectable al momento del parto

Nombre: _____

Número de seguridad social: _____

1. Edad : _____.
2. Carga viral basal : _____.
3. Carga viral al momento del parto _____.
4. Tratamiento antiretroviral
 - a) AZT / 3TC + LPV/r
 - b) AZT /3TC + RAL
 - c) ABC /3TC + LPV/r
 - d) ABC/3TC + Raltegravir
 - e) TDF/FTC + LPV/r
 - f) TDF/FTC + RAL
5. CD4 Basal : _____.
6. CD4 previo al parto : _____.
7. Adherencia
 - a) Buena adherencia
 - b) Mala adherencia
8. Complicaciones
 - a) Preclampsia- eclampsia
 - b) Diabetes gestacional
 - c) Anemia
9. Diagnóstico temprano o diagnóstico tardío
 - a) Diagnóstico temprano menos a 28 semanas
 - b) Diagnóstico tardío mayor a 28 semanas
10. Otras infecciones de transmisión sexual
 - a) Sífilis
 - b) Clamidia

- c) Gonorrea
- d) Herpes
- 11. Otras coinfecciones
 - a) Hepatitis B
 - b) Hepatitis C
- 12. Control prenatal
 - a) Si
 - b) No
- 13. Estado serológico de la pareja para VIH
 - a) Seropositivo
 - b) Seronegativo
- 14. Escolaridad
 - a) Primaria
 - b) Secundaria
 - c) Preparatoria
 - d) Universidad
 - e) Posgrado

15. Laboratorios generales

Hemoglobina	Hto	Glucosa	Creatinina	ALT	AST	DHL	Plaquetas	Ác úrico	GGT



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	"LOPINAVIR /RITONAVIR VS RALTEGRAVIR COMO TERCER COMPONENTE DE TAR EN MUJERES EMBARAZADAS CON VIH: EN BÚSQUEDA DE LA INDETECTABILIDAD"						
Lugar y fecha:	Ciudad de México, Julio 2018						
Número de registro:							
Justificación y objetivo del estudio:	Se le ha invitado a que participe en un estudio, ya que tuvo diagnóstico de VIH y embarazo y tuvo tratamiento antiretroviral Usted debe leer este documento que se llama consentimiento informado y explica el estudio. Por favor haga todas las preguntas que sean necesarias para que pueda así decidir si desea participar o no en este estudio.						
Procedimientos:	Una vez que acepte participar en este estudio, Usted nos permitirá revisar el expediente, físico, electrónico y los estudios de laboratorio						
Posibles riesgos y molestias:	Es riesgo de riesgo mínimo, con un cuestionario y revisión de expediente clínico.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	La información sobre resultados será confidencial.						
Participación o retiro:	Usted deberá hacer preguntas de cualquier cosa que no comprenda antes de firmar ésta forma. El grupo de médicos del estudio también estará disponible para contestar cualquier pregunta antes del estudio.						
Privacidad y confidencialidad:	CONFIDENCIALIDAD La información que se obtenga de su participación en el estudio se mantendrá en forma confidencial y su identidad no será revelada. Los resultados del estudio, pueden ser publicados con propósitos científicos sin que su identidad sea revelada. CONSENTIMIENTO He leído o me han leído esta forma de consentimiento informado, la cual describe el propósito y naturaleza de este estudio. He tenido tiempo para revisar esta información y se me han brindado una oportunidad para hacer preguntas. He recibido respuestas que satisfacen plenamente mis preguntas. Entiendo que mi participación en este estudio es completamente voluntaria.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):							
Beneficios al término del estudio:	Se conocerá mejor el cual tratamiento, logra mayor supresión de la carga viral.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dr. Alberto Chaparo Sanchez, Telefono 57245900 ext 23924						
Colaboradores:	Dr. Alan Humberto Soto Gaxiola Tel 6621400716						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx y/o al Comité de Ética en Investigación en Salud de UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza, CMN La Raza, Av. Jacarandas s/n, col La Raza. Delegación Azcapotzalco, CdMx. Y a la Dirección de Educación e Investigación en Salud. Tel 57245900 ext 24483							

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013