



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

“Evaluación de efectos adversos de la exposición *in útero* de antirretrovirales en recién nacidos hijos de mujeres VIH positiva”

T E S I S

Que para obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN
“INFECTOLOGÍA”**

PRESENTA:

DRA. LUCIA MIRAMONTES BUIZA

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA:

DRA. NOEMI GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO

Asesora de Tesis: **DRA. NOEMI GUADALUPE
PLAZOLA CAMACHO**

Asesor Metodológico: **DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN**



CIUDAD DE MÉXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

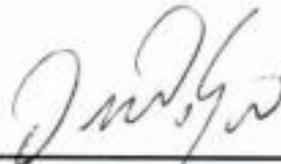
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

Evaluación de efectos adversos de la exposición *in útero* de antirretrovirales en recién nacidos hijos de mujeres VIH positiva



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



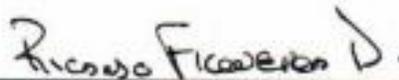
DRA. NOEMI GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO

Profesora Titular del Curso de Especialización en Infectología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"



DRA. NOEMI GUADALUPE PLAZOLA CAMACHO

Director de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"



DR. RICARDO FIGUEROA DAMIÁN

Asesor Metodológico
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"

Agradecimientos y/o dedicatoria

Gracias infinitas a mi familia, sobre todo a mis padres que han estado en todos los momentos importantes de mi vida, su apoyo en todo momento.

En especial a mis tías Ana y Olivia que siempre me ha apoyado en todos los aspectos; han sido la que siempre me ha impulsado a alcanzar mis metas y me introdujo en esta bella profesión.

A mis hermanos con los que siempre he contado con su comprensión y apoyo.

A mis asesores la doctora Noemi Plazola y el doctor Ricardo Figueroa por su paciencia, disposición, dedicación y todo lo que de ellos aprendí.

Y sobre todo a Dios por estar siempre presente en mis decisiones de vida y me dio la oportunidad de concluir este sueño llamado infectología pediátrica.

INDICE GENERAL

I.-Introducción.....	6
2.1 Antecedentes.....	7
2.1.1 Epidemiología de VIH en mujeres en edad reproductiva.....	7
2.1.2 Uso de ARV en las mujeres gestantes VIH positivas.....	8
2.1.3. Efectos adversos en el recién nacido con exposición <i>in- útero</i> a ARV.....	9
2.2 Pregunta de investigación.....	10
2.3 Objetivos.....	10
2.4 Hipótesis.....	10
3. Material y métodos.....	10
3.1 Tipo de estudio.....	10
3.2 Diseño de estudio.....	10
3.3 Universo de estudio.....	11
3.4 Lugar donde se realiza el estudio.....	11
3.5 Temporalidad.....	11
3.6 Muestra.....	11
3.6.1 Criterios de selección.....	11
3.6.2 Criterios de inclusión.....	11
3.6.3 Criterios de no inclusión.....	11
3.6.4 Criterios de eliminación.....	11
3.6.5 Tamaño de la muestra.....	11
3.6.6 Variables en estudio.....	11
3.6.7 Definiciones conceptuales.....	12
3.6.8 Definiciones operacionales.....	12
3.7 Descripción del estudio.....	12
3.8 Análisis del estudio.....	12
3.9 Aspectos éticos.....	13
4.- Resultados.....	16

5.- Discusión.....	30
6.- Conclusiones.....	33
7.- Referencias bibliográficas.....	34

II.- INDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Proporción de niños expuestos a regímenes antirretrovirales <i>in- útero</i> por año de nacimiento.....	8
--	---

III.- INDICE DE TABLAS

Resultados de acuerdo a tipo de tratamiento

Tabla 1. Datos demográficos maternos y neonatales.....	16
Tabla 2. Laboratorio del recién nacido in útero a TARAA.....	17
Tabla 3. Comorbilidades del recién nacido.....	19

Resultados de acuerdo a momento de inicio de TARAA

Tabla 4. Datos demográficos maternos y neonatales.....	21
Tabla 5. Laboratorio del recién nacido in útero a TARAA.....	22
Tabla 6. Comorbilidades del recién nacido.....	24

Resultados de acuerdo a CD4+ materno

Tabla 7. Datos demográficos maternos y neonatales.....	25
Tabla 8. Laboratorio del recién nacido in útero a TARAA.....	26
Tabla 9. Comorbilidades del recién nacido.....	27

1.-Introducción

En 1981 se identificaron los primeros casos del que posteriormente sería denominado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Esta entidad inicialmente se consideró una enfermedad infecciosa de hombres que tenían relaciones homosexuales y de consumidores de drogas inyectables. Con el aumento del número de mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se empezó a entender el potencial de la transmisión heterosexual de la infección por VIH.¹

En 1982 se postuló la posibilidad de la transmisión vertical y en el año 1984 se publicó la transmisión del VIH a 3 hijas de una mujer usuaria de drogas intravenosas, que presentaba características clínicas e inmunológicas compatibles con SIDA.²

La infección por el VIH ha tenido un gran impacto sobre la salud de las mujeres en el mundo entero. Un grupo especial corresponde al de mujeres embarazadas, ya que en ellas, además del curso de su infección, también ocurre el riesgo de transmisión del VIH a su hijo por vía perinatal. Se ha calculado que cada año, a nivel mundial, alrededor de 1,5 millones de mujeres están viviendo con VIH quedan embarazadas. Antes del uso de la medicación antirretroviral, los cálculos sobre la frecuencia de la transmisión perinatal oscilaban entre un mínimo del 13% en Europa y un máximo del 60% en África, con frecuencias de entre el 14% y el 33% en Estados Unidos.¹

La transmisión vertical de VIH puede ocurrir por medio de 3 vías principalmente: in-útero (2.5 al 15%), intraparto (75%), lactancia materna (15%).³

El uso de la TARAA durante el embarazo implica dos objetivos: 1) el tratamiento de la enfermedad materna del VIH y 2) la reducción de la transmisión perinatal.

Con la TARAA, la incidencia de la transmisión perinatal del VIH-1 ha disminuido de 20-25% a menos del 2%.^{4,5}

Las intervenciones terapéuticas, principalmente el uso de TARAA han permitido reducir la tasa de transmisión vertical a valores inferiores al 5%. Ese riesgo se reduce a menos del 1% si la indicación de los medicamentos antirretrovirales (ARV) se lleva a cabo en etapas tempranas del embarazo, y si además se administra profilaxis a los recién nacidos.¹

2. Antecedentes

2.1.1 Epidemiología de VIH en mujeres en edad reproductiva

En el mundo, alrededor de 36.7 millones de personas están infectadas con VIH. En el año de 2016 se reportaron 1.8 millones de infecciones nuevas, de las cuales casi la mitad ocurrieron en mujeres y 160,000 en niños menores de 15 años, cuya vía de contagio principalmente fue a través de la transmisión vertical.⁷

En dicho año, aproximadamente el 76% de las mujeres embarazadas que vivían con el VIH, tuvieron acceso a medicamentos ARV para evitar la transmisión del VIH a sus hijos.⁸

La incidencia de la infección por el VIH en mujeres embarazadas mexicanas, se ha calculado en 0.067%, lo que representa un caso por cada 1,450 embarazos.

En nuestro país, cuatro de cada cinco mujeres embarazadas que viven con el VIH tienen acceso al tratamiento con medicamentos ARV.⁹

El manejo de la mujer embarazada con infección por VIH ha evolucionado en los últimos 25 años, lo que ha involucrado los avances en el desarrollo de fármacos ARV, y una mayor comprensión de las medidas de prevención de la transmisión perinatal del VIH. Sin embargo, los ensayos clínicos de TARAA no han sido diseñados específicamente para poblaciones embarazadas; en general, han excluido a las mujeres embarazadas o que expresan el deseo de embarazarse. Debido a esto, hay datos limitados sobre los resultados adversos de los medicamentos ARV entre mujeres gestantes y las repercusiones sobre su producto.⁵

A partir del año de 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la terapia de 3 drogas antirretrovirales, la cual se denominó Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) para todas las personas infectadas con VIH.

Posteriormente esta indicación se hizo extensiva al tratamiento de todas las mujeres embarazadas infectadas por el VIH, el cual se deberá iniciar durante el embarazo, independientemente del conteo de las células CD4+, y continuar con la TARAA para toda la vida. De esta manera, cada vez más mujeres se están embarazando mientras toman la TARAA.^{4,5}

Los efectos en el feto de la exposición temprana a la TARAA, en hijos de madres seropositivas no son bien conocida. En los EUA, la profilaxis con TARAA durante el embarazo, representa cada año el nacimiento de cerca de 10,000 recién nacidos expuestos a los medicamentos ARV in útero.

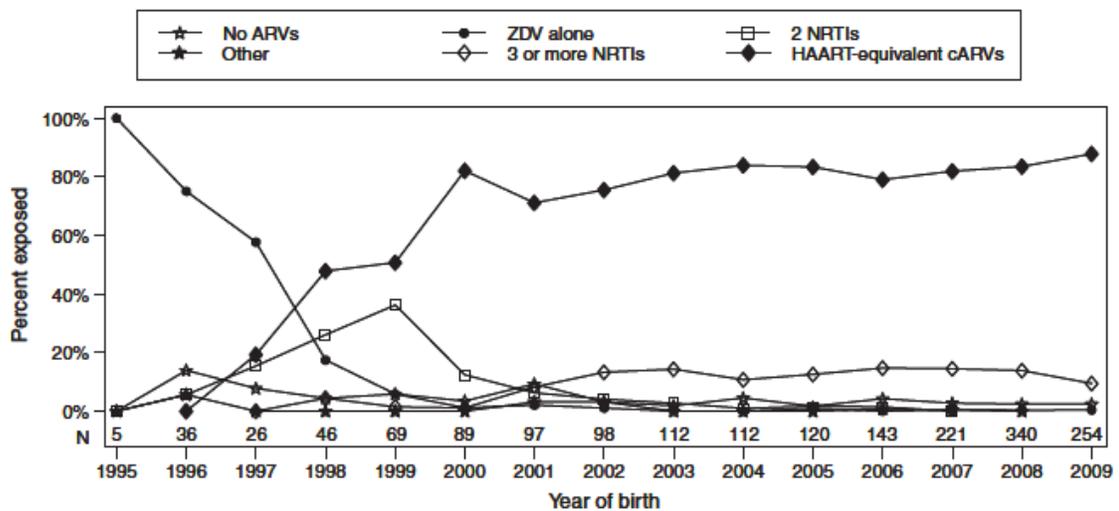
2.1.2 Uso de ARV en las mujeres gestantes VIH positivas.

Cada vez se han aprobado un mayor número de medicamentos ARV, por ello el

número de combinaciones potenciales de los ARV individuales ha aumentado significativamente, de igual manera la exposición de las embarazadas y sus fetos a una mayor diversidad de estos fármacos. (Figura 1)

La selección del régimen ARV apropiado depende de una serie de factores, los que incluyen al estado de salud de la madre, el uso previo de ARV, el desarrollo de resistencia a los ARV, práctica clínica individual, cambios en las guías de manejo del paciente seropositivo al VIH y el costo de agentes específicos.⁶

Figura 1.- Proporción de niños expuestos a regímenes antirretrovirales en el útero por año de nacimiento.



No ARVs: No antirretrovirales, other: otros, ZDV alone: zidovudina sola, 3 or more NRTIS: 3 o más inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos, 2 NRTIS: 2 inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos, HAART-equivalent cARVs: combinación de ARV en 2 régimen de 3 o más inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos.

En las cohortes estática y dinámica de SMARTT a partir del 1 de diciembre de 2009, el 96.4% (1704 niños) tuvieron exposición a ARV en útero, el 70% a solo un régimen ARV, el 23% a dos esquemas ARV. HAART-equivalent cARVS (combinación de ARV en 2 régimen de 3 o más ITRAN) inició en 1997 con el 19% y fue incrementando a partir de 1998 siendo el régimen más común con el 77%.

El segundo régimen más común fueron que los que consistían en 3 o más ITRAN con el 11%, siendo ZDV, 3TC y ABC el más común con el 13% de la población expuesta entre 2003 a 2009; el 3.8% solo expuestos s ZDV, dos ITRAN 4.1% y ninguno en el 3.6%. La proporción de niños sin exposición a ARV en el útero alcanzó su punto máximo en 1996 (14%) y disminuyó a 2.4% en 2009.^{5,11}

2.1.3 Efectos adversos en el recién nacido con exposición *in- útero* a ARV.

Estudios recientes sugieren que, entre las embarazadas, la exposición a los agentes ARV pueden tener efectos adversos importantes, independientemente de estadio de la infección materna. Los inhibidores análogos de nucleósidos y los inhibidores de proteasa se han vinculado a la toxicidad mitocondrial, efectos metabólicos y complicaciones cardiovasculares, anemia y alteraciones hepáticas y trombocitopenia.⁶

En el peri parto, una cuenta de linfocitos CD4+ < 200 células/mm³ fue una variable protectora para el BPN y el PP, mientras que la cesárea se asoció con BPN. La anemia neonatal fue asociada con PP y la exposición a zidovudina. Una anomalía en las pruebas de función hepática en los recién nacidos se ha relacionado con una carga viral detectable materna cercana al parto, y a la exposición a nevirapina.¹²

Algunos autores han descrito que los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósidos (INTR) lesionan las mitocondrias de las células del tejido adiposo, lo que puede afectar adversamente el metabolismo del paciente, ocasionando alteración en los valores de los lípidos, y favoreciendo el desarrollo de problemas como lipodistrofia, lipoatrofia y diabetes mellitus. Algunos IP inducen estrés oxidativo mitocondrial y alteran el metabolismo de la glucosa.⁶

La reducción en las dimensiones del espesor del septo intracardiaco y disminución en la masa del ventrículo izquierdo. A pesar de que estos niños también habían aumentado la contractilidad ventricular izquierda y el acortamiento fraccional en los 2 primeros años de vida, se pensó que esto contribuiría aún más a la reducción de la masa ventricular izquierda. En otros estudios, ha demostrado que conduce a una disfunción cardíaca progresiva.⁶

2.2- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué esquema de ARV se asoció a una mayor frecuencia de efectos adversos en los RN de mujeres embarazadas seropositivas al VIH expuestos *in útero* a la TARAA?

¿Cuáles fueron los efectos adversos más frecuentemente encontrados en los recién nacidos expuestos *in útero* a los ARV?

2.3- OBJETIVOS

- Describir los efectos adversos observados en recién nacidos de madres seropositivas al VIH expuestos *in útero* a los ARV.
- Identificar el esquema ARV indicado en embarazadas seropositivas a VIH con un mayor número de efectos adversos en los RN.
- Comparar la frecuencia de efectos adversos observados en recién nacidos de madres con VIH positivas expuestos *in útero* a diferentes esquemas ARV.

2.4.- HIPÓTESIS

El esquema de ARV que incluyó un inhibidor de proteasas es la TARAA que se asocia a una mayor frecuencia de efectos adversos en los RN de mujeres embarazadas seropositivas al VIH expuestos *in útero* a la TAR

En los recién nacidos expuestos *in útero* a los ARV, la prematurez es el efecto adverso más frecuente.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio:

Observacional, analítico, retrospectivo.

3.2 Diseño del estudio:

Cohorte retrospectiva

3.3 Universo:

Recién nacido hijos de madre seropositiva expuestos a ARV durante el embarazo.

3.4 Lugar donde se realizará el estudio:

Instituto Nacional de Perinatología

3.5 Temporalidad:

De enero del 2015 a mayo del 2019.

3.6 Muestra:

Recién nacido hijos de madre seropositiva expuestos a ARV durante el embarazo atendidos en el INPer.

3.6.1 Criterios de selección:

3.6.2. Criterios de inclusión

1. Recién nacidos
2. Hijos de madres seropositivas al VIH
3. Expuestos a antirretrovirales *in útero*.

3.6.3 Criterios de no inclusión

1. Hijos de madres infectadas por VIH en quienes se tiene duda del esquema de tratamiento ARV al que fue expuesto *in útero*.

3.6.4 Criterios de eliminación

Hijos de madres infectadas por VIH que abandonan la atención al INPer.

1. Hijos de madres infectadas por VIH con otra patología de base, con consumo de medicamentos distintos a los antirretrovirales durante el embarazo.

3.6.5. Tamaño de la muestra:

Totalidad de recién nacido hijos de madres seropositivas en el periodo de enero del 2015 a mayo del 2019.

3.6.6 Variables en estudio:

A. Variable dependiente: Presencia de efectos adversos en el RN hijo de madre seropositiva.

B. Variable independiente: Esquema de ARV utilizado en la madre.

C. Variable de control:

- 1.- Estado de control o no control de la infección por VIH.
- 3.- Tiempo de exposición de fetos a los antirretrovirales maternos.

3.6.7 Definiciones conceptuales:

Recién nacido: Producto de la concepción desde el nacimiento hasta los 28 días de vida

Nacimiento prematuro: nacimiento con una edad gestacional menor de 37 semanas.

Nacimiento de término: nacimiento con una edad gestacional igual o mayor de 37 semanas.

Bajo peso al nacer: peso al nacimiento inferior a 2500 g.

Muy bajo peso al nacer: peso al nacimiento inferior a 1500 g

Peso bajo para la edad gestacional: Peso al nacimiento menor al percentil 10 para la edad gestacional.

Alteraciones metabólicas:

Glucosa: < 60 o >150 g/dl.

Dislipidemia: Conjunto de enfermedades asintomáticas causadas por concentraciones anormales de las lipoproteínas sanguíneas

Triglicéridos: >150 mg/dl, Colesterol >200 mg/dl.

3.6.8 Definiciones operacionales:

Los medicamentos recibidos por la madre durante el embarazo se clasificaron como:

Grupo 1: 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósido + 1 Inhibidor de la transcriptasa reversa.

Grupo 2: 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósido + Inhibidor de proteasa

Grupo 3: 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósido + Inhibidor de

integrada.

Se clasificó por tiempo de inicio de ARV en la madre:

Grupo 1: Mujeres con TAARA antes de embarazarse y que continuaron con el mismo durante toda la gestación.

Grupo 2: Mujeres que iniciaron TAARA durante la gestación.

Control de la enfermedad:

1.- >500 linfocitos CD4+ antes de la resolución del embarazo.

2.- < 500 linfocitos CD4+ antes de la resolución del embarazo.

3.7 Descripción del estudio:

El investigador principal capturó en una base de datos en Software Microsoft Office (Excel) el número de pacientes embarazadas VIH+ y sus recién nacidos, atendidos en el INPer durante enero del 2015 a junio del 2019, y se obtuvo la información de los expedientes físicos y electrónico.

Se incluyeron a todos los hijos de las embarazadas VIH positivas que acudieron al INPer de enero del 2015 a junio del 2019, que cumplieron con los criterios de inclusión.

En la base de datos se recopilaron las siguientes variables:

1.- De las embarazadas VIH+: características epidemiológicas y clínicas, tratamiento antirretroviral empleado, el tiempo en que se introdujo el tratamiento ARV, carga viral durante el embarazo, conteo de CD4 durante la gestación (se clasificó en mujeres controladas CD4 >500 cel/ml y no controladas CD4 <500 cel/ml., características del parto.

2.-En el recién nacido: características epidemiológicas y clínicas, efectos adversos

hematológicos, metabólicos y hepáticos; evaluación virológica (carga viral) e inmunológica (conteo de CD4+), durante la primera semana de vida.

Los medicamentos recibidos por la madre durante el embarazo se clasificaron como:

Grupo 1: 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósido + 1 Inhibidor de la transcriptasa reversa.

Grupo 2: 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósido + Inhibidor de proteasa

Grupo 3: 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósido + Inhibidor de integrasa.

Se clasificó por tiempo de inicio de ARV en la madre:

Grupo 1: Mujeres con TAARA antes de embarazarse y que continuaron con el mismo durante toda la gestación.

Grupo 2: Mujeres que iniciaron TAARA durante la gestación.

3.8 Análisis de datos

Los datos obtenidos en este estudio se analizaron mediante estadística descriptiva, a través de la cual se presentaron las características de la población estudiada, tanto materna como neonatal.

Se utilizaron medidas de resumen con el cálculo de promedio y mediana como medidas de tendencia central; como medidas de dispersión se calculó desviación estándar e intervalo.

Los resultados de los pacientes se presentaron en frecuencias, porcentajes, proporciones y razones.

3.9 Aspectos éticos

Este fue un estudio retrospectivo cuya base de obtención de datos fue de la revisión de los expedientes clínicos, sin haberse establecido una relación directa con los pacientes. Por esta razón este estudio lo clasificamos de riesgo menor al mínimo.

En todos los casos se guardó la confidencialidad e identidad de los pacientes, al haber solamente utilizado como identificación su número de expedientes.

4.-RESULTADOS

Se incluyeron en la cohorte retrospectiva 105 mujeres con VIH positivas y sus recién nacidos en el periodo comprendido entre enero del 2015 y junio del 2019 atendidas en el INPer.

En las tablas 1 a 3 se presentan los datos demográficos de las madres seropositivas a VIH y recién nacido de acuerdo al tipo de tratamiento recibido por la madre durante la gestación.

Grupo 1: 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósido + 1 Inhibidor de la transcriptasa reversa.

Grupo 2: 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósido + Inhibidor de proteasa

Grupo 3: 2 Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos nucleósido + Inhibidor de integrasa.

RESULTADOS DE ACUERDO A TIPO DE TRATAMIENTO MATERNO

Tabla 1.- Datos demográficos maternos y neonatales

	Grupo 1 n = 29	Grupo 2 n = 43	Grupo 3 n = 33
Edad de la madre	29	27	28
Parto	8 28%	9 19%	7 21%
Cesárea	21 72%	39 81%	26 79%
Edad gestacional	38 _{+2.4}	38 _{+1.4}	38 _{+ 1.3}
Femenino	14 48%	22 51%	10 30%

Masculino	15 52 %	21 49%	23 70%
Peso RN	2852.9	2693.4	2946.9
Talla	48.4	47.6	48.3
Perímetro cefálico	33.3	33.4	33.9
Capurro	39 ± 2.7	38 ± 1.2	38 ± 1.5

El promedio de edad de las mujeres VIH+ fue de 29 años en el grupo 1, 27 años en el grupo 2 y 28 años en el grupo 3. Predominó la cesárea en los 3 grupos con una distribución 72% (n=21) en el grupo 1, 81% (n=39) en el grupo 2 y 79% (n=26) en el grupo 3. La edad gestacional fue similar en los 3 grupos.

Según el género del recién nacido 46 fueron femenino y 59 masculino, predominio del género masculino en el grupo 3 con 70% (n=23).

Mayor peso en el grupo 3 con un promedio de 2946.9, 2852 en el grupo 1 y 2693.4 en el grupo 2, con talla y perímetro cefálico fue similar entre los tres grupos. El Capurro fue mayor en el grupo 1 con 39 ± 2.7, el grupo 2 38 ± 1.2, y el grupo 3 con 38 ± 1.5.

Tabla 2. Laboratorio del RN con exposición *in útero* a TAARA

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Hg	16.3 ± 2.2 n=22	15.6 ± 2.62 n=42	16.5 ± 2.2 n=32
Leucocitos	12272 ± 4042 n=22	11521 ± 4414 n=42	19709 ± 34361 N=32
Neutrófilos	7575 ± 3512 n=22	7879 ± 7117 n=42	7158 ± 3885 n=32

Plaquetas	290,571 \pm 68,079 n=22	282,634 \pm 89896 n=42	288,844 \pm 73524 n=32
TGO	62.5 \pm 22.8 n=21	63 \pm 22.7 n=37	57.1 \pm 20.7 n=29
TGP	23.0 \pm 5.1 n=21	24 \pm 7.5 n=36	23.3 \pm 8.7 n=29
Bilirrubinas	6.6 \pm 2.7 n=22	5.8 \pm 2.9 n=39	7.0 \pm 2.3 n=27
FA	170 \pm 64 n=15	171 \pm 58.7 n=26	188 \pm 53.7 n=22
Triglicéridos	88 \pm 37.1 n=9	85 \pm 37.4 n=12	100 \pm 37 n=14
Colesterol	81 \pm 24 n=15	73 \pm 21.9 n=28	80 \pm 28 n=28
Na	139.6 \pm 3.8 n=12	139.7 \pm 3.6 n=22	140.3 \pm 3.7 n=16
K	4.7 \pm 0.3 n=12	4.8 \pm 0.5 N=22	4.5 \pm 0.5 n=16

Cl	106.0±3 n=12	104.9± 3.3 n=22	105± 3.5 n=16
Glucosa	63±12 n=15	59 ± 15.2 n=29	62± 21 n=26
Cr	0.72±0.2 n=18	0.69 ± 0.2 n=35	0.71±0.2 n=27
Linfocitos CD4+	2302± 724 n=12	1992 ± 817 n=23	1992± 920 n=23

Hg: hemoglobina, TGO: alanino amino transferasa TGP: aspartato amino transferasa FA: fosfatasa alcalina, Na: sodio, K: potasio, Cl: cloro, Cr: creatinina.

La Hg en el grupo 1 el promedio fue de 16.3, en el grupo 2 fue de 15.6 y el grupo 3 de 16.5, mayor promedio de leucocitos en el grupo 3 con 19 709 (n=32), con menor promedio en número de neutrófilos 7158 (n=32) en comparación con los otros grupos. Mayor promedio de plaquetas en el grupo 1 con 290, 571.

Las pruebas de función hepática fueron similares en los 3 grupos, siendo la FA mayor en el grupo 3 con 188(n=22).

Mayor número en el promedio de triglicéridos en el grupo 3 con 100 (n=14), el grupo 1 con 88 (n=9) y 85 (n=12) en el grupo 2; en cuanto al colesterol con mayor promedio en el grupo 1 con 81 (n=15). El promedio de los electrolitos séricos (Na, K, Cl) fue muy similar en los 3 grupos.

Mayor número de Cr sérica en el grupo 1 con 0.72 (n=18), el grupo 3 con 0.71 (n=35) y el grupo 2 en 0.69 (n=35).

Mayor número de linfocitos CD4+ en el grupo 1 con 2302 (n=12)

Tabla 3.- Comorbilidades del Recién nacido

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Prematurez	5	5	1

Peso bajo al nacimiento	2	7	2
RCIU	2	2	0
TTRN	2	2	2
Síndrome de adaptación pulmonar	0	2	3
Síndrome dificultad respiratoria	1	0	0
Microtia y agenesia del conducto auditivo	0	1	0
Quiste broncogénico	0	1	0
Hipertrofia ventricular derecha, disfunción diastólica del ventrículo derecho.	1	0	0
Atresia intestinal	0	0	1
Sepsis temprana	0	1	0
Acidemia fetal	1	0	0
Encefalopatía hipóxica isquémica/ asfixia neonatal leve	1	0	0
Hemorragia intraventricular Papile I	0	1	0
Lesiones en la vía de nacimiento por parto instrumentado	0	1	0

RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino, TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido, ECN: enterocolitis necrosante.

La comorbilidad más frecuente fue la prematuridad, 5 recién nacido la presentaron en el grupo 1 y 2 y 1 en el grupo 3; seguida del bajo peso al nacimiento con 7 en el grupo 2 y 2 en el grupo 1 y 2.

Las alteraciones respiratorias como TTRN y síndrome de adaptación se presentaron en los 3 grupos.

En las tablas 4 a 6 se presentan los resultados de acuerdo al momento de inicio de TAARA.

RESULTADOS DE ACUERDO A MOMENTO DE INICIO DE TAARA

De acuerdo al momento de inicio de TAARA se dividió en:

Grupo 1: Mujeres con TAARA antes de embarazarse y que continuaron con el mismo durante toda la gestación.

Grupo 2: Mujeres que iniciaron TAARA durante la gestación.

Fue mayor el promedio de edad en el grupo 1 con 28 años y grupo 2 con 26 años, mayor número de cesáreas en ambos grupos con 73% (n=43) en el grupo 1 y 86% (n=56) en el grupo 2, la edad gestacional fue similar en ambos grupos.

La proporción de género fue de 41% (24) del género femenino y 43% (28) en el grupo 2 y género masculino 59% (35) y 57% (37) respectivamente.

Fue muy similar en ambos grupos peso, talla y perímetro cefálico.

Mayor número en Capurro en el grupo 1 con una mediana de 39 ± 1.6 en comparación con el grupo 2 38 ± 1.7

Tabla 4.- Datos demográficos maternos y neonatales.

	Grupo 1 n =59	Grupo 2 n =46
Edad materna	28	26
Parto	16 27%	9 14%
Cesárea	43	56

	73%	86%
Edad gestacional	38 ± 1.9	38 ±1.8
Femenino	24 41%	28 43%
Masculino	35 59%	37 57%
Peso RN	2829	2815
Talla RN	48.2	48
Perímetro cefálico	33.5	33.4
Capurro	39 ± 1.6	38± 1.7

RN: recién nacido

Tabla 5.- Laboratorio del RN con exposición *in útero* a TAARA

	Grupo 1 n =59	Grupo 2 n =46
Hg	16.5± 2.3 n=58	15.7± 2.5 n=45
Leucocitos	15204± 23349 n=58	13231± 13521 n=45
Neutrófilos	7788± 3877 n=58	7519± 6820 n=45
Plaquetas	282,439± 62698 n=58	275,622± 91003 n=45
TGO	58± 20 n=55	57± 25 n=38

TGP	20± <u>5</u> n=55	25± <u>9.1</u> n=37
Bilirrubinas	6.2± <u>2.7</u> n=55	6.1± <u>3.2</u> n=37
FA	181± <u>47.7</u> n=43	176± <u>56</u> n=28
Triglicéridos	81± <u>34</u> n=23	93± <u>33</u> n=14
Colesterol	81± <u>25.7</u> n=46	72± <u>24</u> n=33
Na	140.1± <u>3</u> n=30	140.9± <u>4.3</u> n=23
K	4.6± <u>0.4</u> n=30	4.7± <u>0.5</u> n=23
Cl	105.8± <u>2.7</u> n=30	105.2± <u>3.8</u> n=23
Glucosa	69± <u>23</u> n=50	57± <u>16</u> n=32
Cr	0.6± <u>0.2</u> n=52	0.7± <u>0.2</u> n=39
Linfocitos CD4+	2054± <u>710</u> n=34	1971± <u>965</u> n=27

Hg: hemoglobina, TGO: alanino amino transferasa TGP: aspartato amino transferasa FA: fosfatasa alcalina, Na: sodio, K: potasio, Cl: cloro, Cr: creatinina.

Mayor promedio de Hg en el grupo 1 con 16.5 (n=58) y 15.72 en el grupo 2, promedio de leucocitos de 15204 en el grupo 1 y 13231 en el grupo 2. Mayor promedio en el grupo 1 en la FA con 181 (n=43).

Mayor promedio de triglicéridos en el grupo 2 con 93 (n=14), que el grupo 1 con 81 mg/dl (n=23), mayor promedio de colesterol en el grupo 1 con 81mg/dl (n=46).

Menor promedio de glucosa sérica en el grupo 2 con 57 mg/dl (n=32). La Cr sérico más alta con 0.7 mg/dl en el grupo 2, en comparación al grupo 1 con 0.6 mg/dl (n=39).

Mayor número de linfocitos CD4+ en el grupo 1 con 2054 cel/ml (n=34).

Tabla 6.- Comorbilidades del Recién nacido.

	Grupo 1 n =59	Grupo 2 n =46
Prematurez	8	3
Peso bajo para la edad gestacional	5	6
RCIU	2	2
TTRN	3	3
Síndrome de dificultad adaptación pulmonar	2	3
Síndrome de dificultad respiratoria	1	0
Microtia y agenesia del conducto auditivo	1	0
Quiste broncogénico	0	1
Hipertrofia ventricular derecha, defunción diastólica del ventrículo derecho.	1	0
Atresia intestinal	1	0
Sepsis temprana	0	1
Acidemia fetal	1	0
Encefalopatía hipóxica isquémica/ asfixia neonatal leve	0	1
Hemorragia intraventricular Papile I	1	0

Lesiones en la vía de nacimiento por parto instrumentado	1	0
--	---	---

RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino, TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido, ECN: enterocolitis necrosante.

La prematurez fue la comorbilidad más común con predominio en el grupo 1, 8 recién nacidos la presentaron y 3 del grupo 2; seguido de bajo peso para la edad gestacional con similar presentación en ambos grupos 5 para el grupo 1 y 6 en el grupo 2.

En las tablas 7 a 9 se presentan los resultados de acuerdo a linfocitos CD4+.

De acuerdo a linfocitos CD4+ maternos la edad de las mujeres seropositivas a VIH fue igual con promedio de 27 años, mayor número de cesáreas 60% (24) en el grupo de > 500 CD4+ y 86% (56) en el < 500 CD4+, al igual que la edad gestacional con una mediana de 38 sdg.

La distribución del género fue similar en ambos grupos femenino 48% (19) para el grupo >500 CD4+ y 43% en el grupo < 500 CD4+, masculino 52% (21) en el grupo >500 CD4+ y 57% (37) en el grupo < 500 CD4+; con semejanza en peso, talla, perímetro cefálico en ambos grupos. Con mayor Capurro en el grupo > 500 CD4+ con 39 + 1.6 y 38 + 1.7 en el grupo < 500 CD4+.

RESULTADOS DE ACUERDO A CD4+ MATERNO

Tabla 7.- Datos demográficos maternos y neonatales.

	CD4+ >500 cel/ml n =40	CD4+ <500 cel/ml n =65
Edad materna	27	27
Parto	16 40%	9 14%
Cesárea	24 60%	56 86%
Edad gestacional	38±1.5	38±1.88
Femenino	19	28

	48%	43%
Masculino	21	37
	52%	57%
Peso RN	2805.4	2815.4
Talla RN	48.0	48.0
Perímetro cefálico	33.6	33.5
Capurro	39 \pm 1.6	38 \pm 1.7

RN: recién nacido

Tabla 8.- Laboratorio del RN con exposición *in útero* a TAARA

	CD4+ >500 cel/ml n=40	CD4+ <500 cel/ml n=65
Hg	16.3 \pm 2.0 n=38	16.0 \pm 2.6 n=65
Leucocitos	17,221 \pm 28612 n=38	12616 \pm 11470 n=65
Neutrófilos	9227 \pm 7371 n=38	6699 \pm 3344 n=65
Plaquetas	283,868 \pm 60298 n=38	276,000 \pm 85113 n=65
TGO	50 \pm 17.9 n=36	61 \pm 22 n=57

TGP	19±5.7 n=35	25±7.7 n=57
Bilirrubinas	6.1±3.2 n=35	6.2±2.7 n=56
FA	175±46 n=30	181±54.7 n=40
Triglicéridos	80±27 n=15	88±38 n=23
Colesterol	79±23 n=33	77±26 n=46
Na	140.9±3.2 n=23	140.1±4.0 n=30
K	5±0.5 n=23	4.7±0.5 n=30
Cl	105.8±3.2 n=23	105.3±3.3 n=30
Glucosa	65±16 n=23	64±24 n=49
Cr	0.71±0.20 n=36	0.68±0.23 n=55
Linfocitos CD4+	2251±874 n=26	1898±811 n=36

Hg: hemoglobina, TGO: alanino amino transferasa, TGP: aspartato amino transferasa FA: fosfatasa alcalina, Na: sodio, K: potasio, Cl: cloro, Cr: creatinina.

En el grupo >500 CD4+ con mayor promedio de leucocitos con 17 2221 (n=38), neutrófilos con 9227 (n=38) y plaquetas 283,868; que el grupo <500 CD4+ con 12 616 y neutrófilos 6699 y plaquetas 276,000.

Menor promedio de TGO en 50 mg/dl (n=36) en el grupo > 500 CD4+, mayor promedio de FA en el grupo < 500 CD4+ con 180 mg/dl (n=40), que en el grupo > 500 CD4+ 175 mg/dl (n=30).

Mayor promedio de triglicéridos en el grupo < 500 CD4+ con 88 mg/dl (n=23) que en > 500 CD4+ 80 mg/dl (n=15).

Los electrolitos séricos Na, K, Cl con promedio muy similares entre los dos grupo.

Mayor promedio de linfocitos CD4+ en el grupo >500 CD4+ en 2251 (n=26), que en el <500 CD4+ con 1898 (n=36).

Tabla 9.- Comorbilidades del recién nacido

	CD4+ >500 cel/ml n=40	CD4+ <500 cel/ml n=65
Prematurez	6	5
Peso bajo al nacimiento	2	9
RCIU	1	3
TTRN	3	3
Síndrome de adaptación pulmonar	1	4
Síndrome de dificultad respiratoria	0	1
Microtia y agenesia del conducto auditivo	0	1
Quiste broncogénico	0	1
Hipertrofia ventricular derecha, defunción diastólica del ventrículo derecho.	0	1
Atresia intestinal	0	1
Sepsis temprana	0	1
Acidemia fetal	0	1

Encefalopatía hipóxica isquémica/ asfixia neonatal leve	1	0
Hemorragia intraventricular Papile I	1	0
Lesiones en la vía de nacimiento por parto instrumentado	0	1

RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino, TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido, ECN: enterocolitis necrosante.

En las comorbilidades en el grupo >500 CD4+ mayor número de prematuridad se presentó en 6 recién nacidos, en el grupo < 500 CD4+ en 5.

Mayor número de peso bajo a la edad gestacional en el grupo < 500 CD4+ en 9 recién nacidos y 2 en el grupo >500 CD4.

Las malformaciones (microtia y agenesia del conducto auditivo, quiste broncogénico, hipertrofia ventricular derecha, disfunción diastólica del ventrículo derecho y atresia intestinal se presentaron en el grupo < 500 CD4+.

5.-DISCUSIÓN

DE ACUERDO A TIPO DE TRATAMIENTO MATERNO

La cohorte fue de 105 mujeres con VIH positivas y sus recién nacidos.

El promedio de edad de las mujeres VIH+ según el tipo de tratamiento recibido durante la gestación fue mayor en el grupo 1 con edad de 29 años, en comparación con los grupos 1 y 2.

Predominó la cesárea en todos los grupos los 3 grupos con una distribución 72% (n=21) en el grupo 1, 81% (n=39) en el grupo 2 y 79% (n=26) en el grupo 3. Fue mayor el

género masculino en el grupo 3 con 70% (n=23).

Menor peso al nacimiento con un promedio de 2693.4 en el grupo 2.

En el grupo 3 presentó menor promedio de neutrófilos con 7158 (n=32) en comparación con los otros grupos. La FA mayor en el grupo 3 con 188(n=22); mayor promedio de

triglicéridos con 100 (n=14). Mayor número de Cr sérica en el grupo 1 con 0.72 (n=18), el grupo 3 con 0.71 (n=35) y el grupo 2 en 0.69 (n=35).

Mayor promedio de linfocitos CD4+ en el grupo 1 con 2302 (n=12)

La comorbilidad más frecuente fue la prematuridad, en el grupo 1 y 2 se presentó en 5 recién nacidos; seguida del bajo peso al nacimiento con predominio en el grupo 2 de 7 de los recién nacidos.

DE ACUERDO A MOMENTO DE INICIO DE TAARA

El promedio de edad en la madre fue mayor en el grupo 1 con 28 años y grupo 2 con 26 años, mayor número de cesáreas en ambos grupos con 73% (n=43) en el grupo 1 y 86% (n=5) el grupo 2.

Menor edad gestacional por Capurro en el grupo 2 con 38 ± 1.7 sdg.

Mayor promedio de Hg en el grupo 1 con 16.5 (n=58) y 15.72 en el grupo 2, menor promedio de leucocitos en el grupo 2 con 13231, plaquetas 282,439 y 275,622 en el grupo 2. Pruebas de función hepática muy similares en ambos grupos con predominio de FA en el grupo 1 con promedio de 181 (n=43).

Mayor promedio de triglicéridos en el grupo 2 con 93 (n=14), grupo 1 81 (n=23), mayor promedio de colesterol en el grupo 1 con 81 (n=46).

Electrolíticos séricos (Na,K, Cl), en ambos grupos.

Menor promedio de glucosa sérica en el grupo 2 con 57 mg/dl (n=32). La Cr sérica discretamente más alta con 0.7 mg/dl en el grupo 2, en comparación al grupo 1 con 0.6 mg/dl (n=39). Mayor número de linfocitos CD4+ en el grupo 1 con 2054 cel/ml (n=34).

La prematuridad fue la comorbilidad más común con predominio en el grupo 1, 8 recién nacidos la presentaron y 3 del grupo 2; seguido de bajo peso para la edad gestacional con similar presentación en ambos grupos 5 para el grupo 1 y 6 en el grupo 2.

DE ACUERDO A CD4+ MATERNO

De acuerdo a linfocitos CD4+ maternos la edad de las mujeres seropositivas a VIH fue igual con promedio de 27 años, mayor número de cesáreas 60% (24) en el grupo de > 500 CD4+ y 86% (56) en el < 500 CD4+, al igual que la edad gestacional con una mediana de 38 sdg.

Mayor edad gestacional por Capurro en el grupo > 500 CD4+ con 39 + 1.6 y 38 + 1.7 en el grupo < 500 CD4+.

En el grupo <500 CD4+ con menor promedio de leucocitos 12 616 y neutrófilos 6699 y plaquetas 276,000.

Menor promedio de TGO en 50 mg/dl (n=36) en el grupo > 500 CD4+, mayor promedio de FA en el grupo < 500 CD4+ con 180 mg/dl (n=40). Mayor promedio de triglicéridos en el grupo < 500 CD4+ con 88 mg/dl (n=23).

Mayor promedio de linfocitos CD4+ en el grupo >500 CD4+ (n=26).

En las comorbilidades en el grupo >500 CD4+ mayor número de prematurez se presentó en 6 recién nacidos, en el grupo < 500 CD4+ en 5.

Mayor número de peso bajo a la edad gestacional en el grupo < 500 CD4+ en 9 recién nacidos.

Las malformaciones (microtia y agenesia del conducto auditivo, quiste broncogénico, hipertrofia ventricular derecha, disfunción diastólica del ventrículo derecho y atresia intestinal se presentaron en el grupo < 500 CD4+.

En esta cohorte retrospectiva el efecto adverso predominante en el recién nacido expuesto a ARV *in útero* fue la prematurez (11 recién nacidos); la cual se presentó de acuerdo al tipo de tratamiento materno igual proporción en el grupo 1 y 2 con 5 recién nacidos en cada grupo.

Con mayor proporción de prematurez de acuerdo al momento de inicio de TARAA en el grupo 1 presentándose en 8 recién nacidos.

En una cohorte retrospectivo realizado en España entre 1986 y 2010, se analizaron 1557 mujeres embarazadas (519 VIH + y 1038 no infectadas) la incidencia de parto pretérmino iatrogénico fue del 19.7% en mujeres VIH+ en comparación del 8.5% en las no infectadas.¹²

En el estudio SMARTT la cual es la cohorte prospectiva en la cual se ha incluido a más de 3200 niños no infectados por VIH, expuestos a ARV in-útero, de 1869 nacimientos el 18.6% fueron prematuros, 10.2% fueron prematuros espontáneos, y 7.3% fueron bajo peso al nacimiento., el 89% de las mujeres VIH+ usó regímenes con TAARA (combinación de 3 medicamentos) durante el embarazo. En los modelos ajustados, las probabilidades de parto prematuro y parto prematuro espontáneo fueron significativamente mayores entre las madres que usaron IP durante el primer trimestre.¹³

Sin embargo, lo descrito en el Protocolo P1025, un estudio prospectivo observacional en el que se incluyeron 777 mujeres embarazadas con VIH en una que no estaban recibiendo tratamiento ARV en el momento de la gestación, 558 (72%) recibieron una

combinación de ARV con PI durante el embarazo, y se observaron un total de 130 nacimientos prematuros. En los análisis ajustados, no se asoció significativamente con el parto prematuro espontáneo, en comparación con ARV sin IP y tampoco se identificó asociación significativa recibir IP antes de la gestación. Los resultados de bajo peso al nacer fueron similares.¹⁰

En el estudio SMARTT la cual es la cohorte prospectiva en la cual se ha incluido a más de 3500 niños no infectados por VIH, expuestos a ARV in-útero tuvieron una prevalencia significativamente mayor de anomalías congénitas para niños expuestos a TAARA (8,1% para expuestos frente a 5,8% para no expuestos) o a IP (8,5% para expuestos frente a 5,8% para no expuestos) en el primer trimestre.

En estas cohorte presentó mayores anomalías congénitas en el grupo de madres que recibieron un IP durante la gestación, y se asoció en el grupo que iniciaron TAARA antes del embarazo.⁶

En esta cohorte retrospectiva se muestran los efectos adversos en los recién nacidos expuestos *in útero* a ARV, podría tener utilidad en el campo clínico para elegir el tratamiento ARV que ofrezca mayor seguridad y eficacia para impedir la transmisión vertical más adecuado para cada mujer embarazada VIH+ de acuerdo a lo descrito con las guías nacionales e internacionales.

Se requieren más estudios prospectivos para dar el seguimiento a los niños expuestos a ARV no solo a con estudios paraclínicos como BH, QS, perfil de lípidos y PFH, sino un estudio integral, en donde se evalúe la función cardíaca, neurológica y crecimiento ponderal a largo plazo, entre otros para ver el realmente si no hay afectación a largo plazo del uso de la exposición a ARV *in útero*.

6.-CONCLUSIONES

1.-Los niños expuestos in útero expuestos a TAARA presentaron pocos efectos adversos asociados a esta exposición, las malformaciones congénitas observadas en este grupo fueron menores y no identificamos un patrón de asociación entre estas y la terapia antirretroviral.

2.- El bajo peso al nacer se ha descrito en los estudios que evalúan la seguridad y toxicidad de los medicamentos ARV durante el embarazo en mujeres VIH+, sin embargo no se ha podido asociar en particular a un régimen ARV en específico.

3.- El parto prematuro se ha asociado en particular al uso de inhibidores de proteasa, pero aun no son concluyentes esta asociación, por lo que se requieren más estudios posteriores.

4.- El uso de ARV durante el embarazo durante el primer trimestre no se asocia a mayor riesgo de anomalías congénitas al nacimiento.

5.-No se puede concluir que el uso de ARV *in útero* en niños no infectados no cause ninguna alteración metabólica a largo plazo.

7.-Referencias bibliográficas

- 1.- Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas principios y práctica. 7ma edición. Barcelona; España. Elsevier; 2012. (2020-2028)
- 2.- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, et. al. American Academy of Pediatrics. Red Book. Human immunodeficiency Virus Infection “Red Book” 30 edición; 2015 AAP Publications 2009.
- 3.- Mofeson M, et. al Engl Med/ International Perinatal HIV Group. 199.
- 4.- Elizabeth M. Stringer E, Kendall M, Lockman S. Campbell T, Nielsen-Saines K, Fred Sawe F. et. al. Pregnancy outcomes among HIV-infected women who conceived on antiretroviral therapy. Plos One. 2018; 13.
- 5.- Zash R, Jacobson D, Diseko M, Mayondi G, Mmalane, Essex M, et. al. Comparative Safety of Antiretroviral Treatment Regimens in Pregnancy. JAMAPediatrics. 2017. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.2222
6. Griner R, Williams P, Read J, Seage G, Crain M, Yogev R, Hazra R, et al. In Utero and Postnatal Exposure to Antiretrovirals Among HIV-Exposed But Uninfected Children in the United States. AIDS PATIENT CARE and STDs . 2011. 25 (7). (385-393).
7. Delicio A, Lajos G, Amaral E, Cavichioli F, Polydoro M, Milanez H. Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study. Reproductive Health. (2018) 15:76.
- 8.- http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
- 9.-UNAIDS. Guía de inicio rápido para Spectrum, 2018. [http:// www.unaids.org](http://www.unaids.org).
- 10.- Williams P, Huo Y, Rutstein R, Hazra R, Rough K, Van Kyke R, et. al. Trends in Neonatal Prophylaxis and Predictors of Combination Antiretroviral Prophylaxis in US Infants from 1990 to 2015. AIDS PATIENT CARE and STDs Volume 32, Number 2, 2018. DOI: 10.1089/apc.2017.0295
- 11.- Chen J, Ribaud J, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S, et. al. Highly Active Antiretroviral Therapy and Adverse Birth Outcomes Among HIV-Infected Women in Botswana . JID 2012:206.
- 12.- Lopez M, Figueras F, Hernandez S, Lonca M, Garcia R, Palacio M, et. al. Association of HIV with spontaneous and iatrogenic preterm delivery: effect of HARART. AIDS 2012, Vol 26:1 (37-43).
- 13.- Van Dyke R, Chadwick E, Hazra R, William P, Sege G. The PHACS SMARTT Study: Assessment of the Safety of *In utero* Exposure to Antiretroviral Drugs. *Front. Immunol.* 7:199. doi: 10.3389/ mmu.2016.00199

