



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION NORTE DE LA CIUDAD DE MEXICO  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL DE INFECTOLOGIA "DR DANIEL MÉNDEZ HERNANDEZ"

**Desenlaces obstétricos y perinatales en mujeres con terapia antirretroviral y sus recién nacidos atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA**

DR. JAVIER TONDOPÓ GUERRERO

**DIRECTOR DE TESIS**

DR. ALBERTO CHAPARRO SANCHEZ



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2019**



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.

---

**Dr. Bulmaro Manjarrez Tellez**

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

---

**Dra. Elena Urdez Hernández**

Profesora titular del Curso de Infectología, Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

---

**Dr. Alberto Chaparro Sánchez**

Especialidad en Medicina Interna e Infectología  
Médico Adscrito al servicio de infectología adultos  
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” CMN “La Raza”

---

**Dr. Javier Tondopó Guerrero**

Residente de Segundo Año de la Especialidad de Infectología,  
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”. Centro Médico Nacional  
“La Raza”, IMSS.

## **DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE AUTORES**

### **DIRECTOR DE TESIS**

#### **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

### **TESISTA:**

#### **ALUMNO**

Dr. Javier Tondopó Guerrero

Matricula 99235953

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: javiertondopogro@gmail.com

Teléfono: 9611945263

**Institución participante.**

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” del Centro Médico Nacional “La Raza”.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Delegación Norte, Ciudad de México.

Dirección: Calle Zaachila, esquina Jacarandas, Colonia la Raza, CP 02990, Delegación Azcapotzalco Ciudad de México

**Departamentos participantes.**

Infectología adultos.

**Intención didáctica.**

Tesis de especialidad en Infectología.

## **Abreviaturas**

**ATZ** : Atazanavir

**AZT**: Zidovudina

**CENSIDA**: Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el sida

**CDC**: Centers for Disease Control

**CV**: Carga viral

**DRV/r** : Darunavir/ritonavir

**DTG** : Dolutegravir

**FTC** : Emtricitabina

**IP**: inhibidor de proteasa.

**TAR** : Terapia antirretroviral

**TMI**: transmisión maternoinfantil.

**LPV/r** : Lopinavir/ ritonavir

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

**OPS**: Organización Panamericana de la salud

**TAR**: Tratamiento antirretroviral

**TDF** : Tenofovir disoproxil Fumarato

**VIH** : Virus de inmunodeficiencia humana.

## INDICE

	Página
Resumen.....	1
Marco teórico.....	4
Justificación.....	28
Planteamiento del problema.....	29
Hipótesis de trabajo.....	29
Objetivos.....	30
Material y métodos.....	30
• Universo de trabajo.....	30
• Ámbito geográfico.....	31
• Límites en el tiempo.....	31
• Tipo de estudio.....	31
• Criterios de selección.....	32
• Criterios de inclusión.....	32
• Criterios de exclusión.....	32
• Criterios de eliminación.....	32
• Tamaño de la muestra.....	32
• Variables del estudio.....	33
Metodología y procedimientos.....	41
Plan de análisis estadístico.....	41
Aspectos éticos.....	41

Recursos, financiamiento y factibilidad.....	42
Resultados.....	44
Discusión y conclusión.....	48
Anexos.....	51
• Anexo 1. Cronograma de trabajo.....	51
• Anexo 2. Hoja de recolección de datos.....	52
• Anexo 3. Consentimiento informado.....	53
Referencias bibliográficas.....	55

## **RESUMEN**

### **Desenlaces obstétricos y perinatales en mujeres con terapia antirretroviral y sus recién nacidos atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.**

**Antecedentes:** Se ha demostrado que la terapia antirretroviral (TRV) en las mujeres embarazadas con infección por VIH presenta beneficios incuestionables en la prevención de la transmisión materno-infantil (TMI) del VIH, sin embargo existe gran controversia entre las diferentes investigaciones sobre los efectos adversos que estos pueden generar sobre el embarazo y sobre el producto, además de las complicaciones propias de la infección por VIH, no existen estudios en México.

**Objetivo:** Evaluar los desenlaces obstétricos y perinatales en mujeres con VIH y tratamiento antirretroviral y sus recién nacidos.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio clínico, epidemiológico, transversal analítico. Se realizará estadística descriptiva y analítica de la población estudiada con pruebas paramétricas y no paramétricas. Se evaluarán a las pacientes con diagnóstico de infección por VIH y antecedente de embarazo y sus productos atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, identificando los desenlaces obstétricos y perinatales y las diferencias entre las poblaciones NAIVE y experimentadas a tratamiento.

**Palabras clave:** infección por VIH, terapia antirretrovirales, embarazo, parto pretérmino, bajo peso al nacimiento, desprendimiento de placenta, afectos adversos obstétricos y perinatales.

**RECURSOS** La elaboración de este trabajo no supone gasto en su elaboración, al tomar todos los datos del expediente clínico. La recolección de datos y procesamiento de datos se llevará a cabo por el investigador. El equipo de investigación tiene la experiencia clínica así como para la realización del protocolo de investigación.

**RESULTADOS:**

**CONCLUSIONES:**

## I. MARCO TEÓRICO:

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), probablemente inició su transmisión de primates no humanos a humanos aproximadamente en 1900s (1), sin embargo hasta 1981 se identificó el Virus de inmunodeficiencia humana por primera vez y se consideró una enfermedad de hombres que tenían sexo con hombres y de consumidores de drogas inyectables, 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. Este 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).

### VIH en mujeres en edad reproductiva:

En todo el mundo las mujeres representan aproximadamente el 50 por ciento de la población infectada por el VIH. Si bien muchas de las características clínicas del VIH en las mujeres son similares a las de los hombres, aún existen diferencias significativas en las mujeres según el género:

1. Diferencias en la carga viral durante la infección temprana.
2. Diferencias en infecciones oportunistas seleccionadas.
3. Diferencias en las toxicidades y los efectos adversos secundarios relacionados con los antirretrovirales seleccionados.
4. Complicaciones específicas de la mujer.
5. Temas relacionados con la infección por VIH y el embarazo.
6. El impacto psicosocial y el entorno en el que se produce el VIH/SIDA en las mujeres.
7. Acceso y recepción de atención de calidad. (5)

El contacto heterosexual es el factor de riesgo más común para las mujeres en todo el mundo, superado el uso de drogas inyectables. (6)

La comprensión de las diferencias entre los sexos en la historia natural de la infección por VIH continúa cambiando. Al comienzo de la epidemia, varios estudios informaron una mayor progresión del VIH en mujeres en comparación con los hombres. Sin embargo los análisis más cuidadosos que incorporan otros factores potenciales, como el riesgo de VIH, la edad, la condiciones que define SIDA, etcétera, mostraron que estas diferencias se explicaron en gran medida por la disminución del acceso a la atención y el tratamiento de calidad en lugar de representar una progresión más agresiva de la enfermedad en mujeres por motivos biológicos (7,8,9,10).

### VIH y embarazo:

Las recomendaciones sobre la detección del VIH en el embarazo, el tratamiento de las mujeres embarazadas que viven con el VIH y el uso de medicamentos antirretrovirales (ARV) para la prevención de la transmisión perinatal del VIH han

evolucionado considerablemente en el mundo desde mediados de los años noventa. Con la implementación de recomendaciones para el asesoramiento y las pruebas prenatales universales del VIH, la terapia antirretroviral para todas las mujeres embarazadas que viven con el VIH, el parto por cesárea programado para las mujeres con ARN del VIH en plasma > 1,000 copias/ml cerca del parto, el manejo adecuado de ARV en el recién nacido y la prevención de la lactancia materna, la tasa de transmisión perinatal del VIH ha disminuido dramáticamente a 1% o menos en los Estados Unidos y Europa. (11, 12). En 2013, solo 69 bebés nacieron con la infección del VIH en los Estados Unidos; la incidencia estimada de infección por VIH adquirida perinatalmente fue de 1.8 de cada 100,000 nacidos vivos. (11) En respuesta a este éxito, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han desarrollado el objetivo de eliminar la transmisión perinatal del VIH, definida como la reducción de la transmisión perinatal a una incidencia de <1 infección por 100,000 nacidos vivos y una tasa de < 1% entre los bebés expuestos al VIH. (13)

Con base a esto la Guía de Manejo Antirretroviral de las Personas con VIH (censada 2018) recomienda el uso de medicamentos ARV con triple terapia en todas las mujeres embarazadas, combinado con otras intervenciones como el uso de medicamentos intra parto, profilaxis del recién nacido, resolución del embarazo por vía cesárea y la eliminación de la lactancia materna para disminuir el riesgo de TMI a menos del 2%.

En cuanto al tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas, se recomienda inicio de tratamiento en todas las mujeres, independientemente del número de

linfocitos CD4 y de la carga viral, así como continuación del tratamiento después del embarazo. En mujeres que ya reciben TAR y con carga viral indetectable, se recomienda continuación del tratamiento.

En 2018 censida hace una recomendación de un esquema de elección en mujeres embarazadas a base de TDF/FTC+RAL, manteniendo como esquemas alternativos el uso de IP. (14)

Alrededor de 36.7 millones de personas están infectadas con VIH en el mundo. De los 1.8 millones de infecciones nuevas en 2016, casi la mitad eran mujeres y 160,000 niños menores de 15 años que estaban infectados a través de la transmisión vertical (15). En 2016, alrededor del 76% de las mujeres embarazadas que vivían con el VIH tuvieron acceso a medicamentos antirretrovirales para evitar la transmisión del VIH a sus hijos, esto es que 4 de cada 5 mujeres embarazadas que viven con el VIH tienen acceso a tratamiento para mantenerlas sanas y reducir el riesgo de transmisión a sus bebés (16). La incidencia en México del VIH en el embarazo es de 0.067% (1 caso por cada 1,450 embarazos) (14).

A pesar de los avances en el manejo de pacientes con VIH, los ensayos clínicos de TAR no están diseñados específicamente para poblaciones embarazadas. En la mayoría, han excluido a las mujeres embarazadas o que expresan el deseo de embarazarse. Debido a esto, hay datos limitados sobre las tasas de embarazo y los resultados entre mujeres que conciben mientras se encuentran en TAR especialmente en entornos con recursos limitados. (17)

## Transmisión vertical del VIH:

Con el rápido incremento del número de mujeres infectadas por el VIH, se empezó a entender el potencial de la transmisión heterosexual de la infección por VIH en Estados Unidos. En 1982 se postuló la posibilidad de la transmisión vertical y en el año 1984 se publicó la transmisión de VIH a 3 hijas de una madre usuaria de drogas intravenosas, con características clínicas e inmunológicas de SIDA.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha tenido un gran impacto sobre la salud de las mujeres en el mundo entero.

La transmisión vertical de VIH se explica por 3 vías principalmente: Intraútero (2.5 al 15%), intraparto (75%) y lactancia 15%. (18)

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. (19)

El uso de la terapia antirretroviral (TAR) durante el embarazo implica dos objetivos separados pero relacionados: la reducción de la transmisión perinatal y el tratamiento de la enfermedad materna del VIH.

Cada año, alrededor de 1.5 millones de mujeres viviendo con VIH quedan embarazadas en el mundo. (20)

En resumen, el objetivo del tratamiento antirretroviral a las mujeres embarazadas es lograr la supresión viral y mantener la carga viral indetectable al momento del

nacimiento para evitar la transmisión vertical, y así, tener una madre viva y un recién nacido sano. (14).

### ARV y sus efectos en el embarazo:

En general, los beneficios conocidos de la terapia antirretroviral combinada (TAR) para mujeres embarazadas superan los riesgos conocidos y posibles. Algunos estudios, pero no todos, han sugerido un pequeño aumento en el riesgo de parto prematuro, pérdida de embarazo y alteraciones del crecimiento fetal. Es de destacar que la infección materna por VIH no tratada se ha asociado con resultados adversos del embarazo (21-22). Los estudios sobre la teratogenicidad han sido en general tranquilizadores, pero no pueden descartar un aumento pequeño del riesgo en defectos raros. Para todos estos resultados, se requieren datos longitudinales adicionales para aclarar el riesgo.

**Crecimiento fetal:** los estudios que evaluaron el riesgo de la combinación de fármacos antirretrovirales durante el embarazo sobre el crecimiento fetal deficiente y el bajo peso al nacer han demostrado resultados contradictorios (23-24). De manera similar, los estudios que evaluaron los niveles maternos de estradiol y progesterona, que pueden afectar el crecimiento fetal y el peso al nacer, y su asociación con fármacos antirretrovirales han sido inciertos. Dos estudios han informado un aumento del estradiol en mujeres embarazadas que reciben terapia basada en inhibidores de la proteasa (25-26). Uno de estos estudios informó un impacto diferencial de la clase de fármaco, con un aumento de estradiol con lopinavir-ritonavir y una disminución con la terapia basada en efavirenz, y ningún efecto sobre la progesterona (25). Otro de ellos informó niveles reducidos

de progesterona en mujeres que reciben terapia basada en inhibidores de la proteasa (27).

**Nacimiento prematuro:** puede haber mayor riesgo de parto prematuro (nacimiento antes de las 37 semanas de gestación) con regímenes antirretrovirales combinados, particularmente con aquellos que contienen inhibidores de la proteasa. (21,28,29,30). Sin embargo, dados los claros beneficios para la salud materna y la reducción de la transmisión perinatal del VIH, ciertos inhibidores de la proteasa siguen siendo los agentes antirretrovirales preferidos para las mujeres embarazadas infectadas por el VIH en países desarrollados a diferencia de nuestro país que constituyen un régimen alternativo.

Un metanálisis evaluó los resultados del embarazo en mujeres infectadas con VIH, donde el uso de cualquier régimen antirretroviral no se asoció con un mayor riesgo mayor de parto prematuro (28). Otro estudio comparó un régimen de TAR combinada que contenía inhibidor de proteasa con un régimen de triple nucleósido, los nacimientos prematuros (<37 semanas) fueron más frecuentes entre las mujeres en el grupo de inhibidores de proteasa (24 versus 11 por ciento) (29).

**Pérdida de embarazo:** En un estudio observacional realizado en Botswana, la tasa de muerte fetal entre mujeres con infección por VIH que iniciaron diversos regímenes de TAR antes de la concepción fue 1.4 veces más alta que entre las mujeres sin infección por VIH (3.4 versus 2.1 por ciento) (31).

**Teratogenicidad:** la prevalencia de defectos de nacimiento informados en el

Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee en 2017 entre bebés nacidos de mujeres con exposición a cualquier agente antirretroviral durante el embarazo fue de 496 defectos de nacimiento de 17,705 nacidos vivos, representando el 2.8 por ciento. Siendo esta tasa de defectos al nacimiento igual a la de la población general. (32)

### JUSTIFICACIÓN:

Con el mejor arsenal de fármacos antirretrovirales y la terapia efectiva en pacientes con infección por VIH, los objetivos del tratamiento han cambiado, siendo al inicio retrasar la mortalidad y actualmente lograr control de una enfermedad crónica con una adecuada calidad de vida. En las mujeres embarazadas con infección por VIH los objetivos también han evolucionado, disminuyendo la mortalidad, la transmisión maternoinfantil y actualmente con la búsqueda del tratamiento con menores efectos adversos para el binomio, que cumpla lo anterior. La guía de tratamiento antirretroviral mexicana aun contempla el uso de inhibidores de proteasa para el tratamiento de mujeres embarazadas (como régimen alternativo), el cual se ha asociado a efectos adversos y complicaciones obstétricas y perinatales, dada la frecuencia de la atención de esta población en nuestro hospital, proponemos este estudio para describir los efectos adversos asociados a la TAR y fundamentar el régimen recomendado como primera elección para el tratamiento de mujeres embarazadas con infección por VIH en el IMSS y en México.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tendencia mundial es la feminización de la epidemia, donde más del 50% de los casos corresponden a mujeres. En México, la infección por VIH tiene una incidencia de 0.2% de la población adulta, observándose también cambios en la proporción la que actualmente es hombre -mujer 4:1. En el año 2014, se reportaron 921 mujeres embarazadas y recibieron tratamiento antirretroviral para prevenir la transmisión vertical del VIH en México. La prevalencia nacional de VIH en mujeres embarazadas reportada de acuerdo a CENSIDA 2018 es del 0.07%.

La meta a nivel internacional para lograr la eliminación de la transmisión vertical del VIH es lograr una transmisión menor o igual al 2% y tener una incidencia de 0.3 o menos casos de VIH por cada 1,000 nacidos vivos. En México a pesar de los esfuerzos y políticas instaladas, se reporta una transmisión aun mayor al 5%, catalogados como un país en progres hacia la meta de eliminación de la transmisión materno infantil de VIH de acuerdo al último informe de la OPS.

La evolución de las directrices nacionales y de la Organización Mundial de la salud (OMS) sobre terapia antirretroviral para mujeres embarazadas mejoró la adherencia al tratamiento y dio lugar a una reducción significativa de la transmisión materno fetal a menos del 1%, sin embargo dichas recomendaciones se basan en un pequeño conjunto de datos de seguridad clínica y opinión de expertos, incluida la armonización del régimen entre las subpoblaciones. A pesar de la alta frecuencia de efectos adversos maternos, en su mayoría no son graves. Los medicamentos antirretrovirales más nuevos con eficacia mejorada y perfiles de tolerabilidad significativamente más favorables parecen reducir la incidencia de

efectos adversos obstétricos relacionados con la TAR sin embargo existen controversias entre los diferentes estudios realizados a nivel mundial.

La prevención de la TMI del virus del VIH ha evolucionado desde el primer ensayo exitoso que utilizó profilaxis con un solo fármaco de zidovudina en 1994 a los regímenes actuales de triple fármaco. Aunque existen claros beneficios de la TAR para la madre y el bebé, estos no están exentos de riesgos; algunos estudios han demostrado tasas más altas de resultados adversos del embarazo con la terapia antirretroviral materna que con regímenes que contienen menos agentes antirretrovirales, sin embargo esto es aun discutido.

Se realizó un estudio observacional en el hospital de infectología del CMN La raza con objetivo de valorar cual es el mejor tercer fármaco de TAR en mujeres embarazadas, encontrando como datos secundarios que el uso de LPV/r se asoció con parto pretérmino en un 10%, esto contrastado a un 6% encontrado en el estudio PROMISE con el uso de TDF/FTC.

### ¿PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN?

¿Existen diferencias en desenlaces obstétricos y perinatales en mujeres con VIH y terapia antirretroviral y sus recién nacidos atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza?

### HIPÓTESIS:

Los resultados obstétricos y perinatales son distintos entre los diferentes esquemas antirretrovirales y los diferentes estatus de tratamiento.

## PROPÓSITO

Este estudio se realiza con el propósito de evaluar los resultados obstétricos y perinatales en mujeres embarazadas con infección por VIH.

### **Objetivo general**

- Evaluar los desenlaces obstétricos y perinatales en mujeres con terapia antirretroviral y sus recién nacidos que recibieron atención médica en el hospital de infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

### **Objetivos específicos**

Los objetivos específicos de este estudio son:

- Evaluar las complicaciones obstétricas y perinatales como eventos de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas y bajo peso al nacer en mujeres con terapia antirretroviral y sus recién nacidos, que recibieron atención médica en el hospital de infectología del Centro Médico Nacional La Raza.
- Evaluar los desenlaces obstétricos y perinatales en mujeres embarazadas y sus recién nacidos de acuerdo a los diferentes esquemas de ARV.
- Evaluar los desenlaces obstétricos y perinatales de acuerdo al inicio de la TAR antes o durante el embarazo.
- Evaluar los desenlaces obstétricos y perinatales en mujeres embarazadas y sus recién nacidos de acuerdo al conteo de CD4 y carga viral.

## LUGAR DE REALIZACION

Ciudad de México

Instituto Mexicano del Seguro Social

Unidad de Alta Especialidad Centro Médico Nacional “La Raza”  
Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS:

### Diseño del estudio

Finalidad del estudio: Clínico, epidemiológico, descriptivo, analítico.

Secuencia temporal: Transversal.

Control de la asignación de los factores de estudio: Observacional.

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

### POBLACIÓN DE ESTUDIO:

Universo: Población accesible: Todas las pacientes con diagnóstico de infección por VIH y embarazo atendidas en el Hospital de Infectología CMN La Raza, Ciudad de México, durante el periodo del 1 de enero del 2016 al 30 de junio de 2019.

### Criterios de inclusión

1. Serología positiva para VIH confirmada mediante dos pruebas serológicas y/o carga viral detectable de acuerdo a las guías del CENSIDA 2018.
2. Mujeres que fueron atendidas por embarazo y VIH en el Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La raza.
3. Recién nacidos de Mujeres que fueron atendidas por embarazo y VIH en el Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La raza.

### **Criterios de exclusión:**

1. Mujeres embarazadas con diagnóstico de infección por VIH que tengan otras enfermedades que por sí solas aumenten el riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales como infección por VHB, VHC y tuberculosis.

### **Criterios de eliminación:**

1. Contar con datos incompletos tanto de la madre como del recién nacido en el expediente clínico del archivo del Hospital de Infectología Centro Médico Nacional La Raza.

## **Muestra**

**Técnica:** Se utilizara una técnica muestral no probabilística por conveniencia, ingresando a todos los pacientes que cumplan los criterios hasta completar la muestra.

**Cálculo del tamaño de la muestra:** Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

**Lugar donde se realizará el estudio:** Hospital de infectología del CMN La Raza.

**Temporalidad:** Del 1ro enero del 2016 al 30 junio de 2019.

### **Tamaño de la muestra**

#### **Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población**

---

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N): (230000x0.07)	16100
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	12%+/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d):	5%

Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF):

1

### Tamaño muestral (*n*) para Varios Niveles de Confianza

IntervaloConfianza (%)	Tamaño de la muestra
95%	161
80%	70
90%	114
97%	197
99%	276
99.9%	445
99.99%	616

#### Ecuación

Tamaño de la muestra  $n = [EDFF \cdot Np(1-p)] / [(d^2/Z^2_{1-\alpha/2} \cdot (N-1) + p \cdot (1-p))]$

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidades de medición
Carga viral materna previo al nacimiento.	Variable dependiente	Última determinación de cantidad de <b>ARN del VIH</b> presente en la sangre en la madre, previa al nacimiento.	Se medirá por medio de NTPCR.	Cuantitativa continua	Copias/ml
Carga viral al diagnóstico de embarazo.	Variable independiente	Cantidad de <b>ARN del VIH</b> presente en la sangre de la mujer con diagnóstico de VIH al diagnóstico del embarazo.	Se medirá por medio de NTPCR.	Cuantitativa continua	Copias/ml
Tratamiento antiretroviral	Variable independiente	Uso de medicamentos para el VIH para tratar dicha infección:  1. Tratamiento en paciente experimentada.  2. Inicio de tratamiento al diagnóstico de embarazo en pacientes NAIVE.	Se identificarán los pacientes y los medicamentos antirretrovirales que consumen por medio de revisión de expedientes.	Cualitativa Nominal	a) TDF/FTC b) AZT/3TC c) ABC/3TC d) Esquema optimizado. e) Tercer componente con IP. f) Tercer componente con INSTI. g) Tercer

					componente con ITRnN
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 de linfocitos T CD4 al momento del embarazo medido por citometría de flujo	Cuantitativa continua	Cel/uL
CD4 previa al nacimiento	Variable clínica	Es una molécula que se expresa en la superficie de algunas células T y en las células dendríticas y que participan en la respuesta inmunitaria.	Último conteo de CD4 antes del nacimiento.	Cuantitativa continua	Cel/uL
Diagnóstico tardío de infección por VIH en el embarazo en pacientes NAIVE.	Variable confusora	Infección detectada posterior a la semana 28 de gestación.	Se obtendrá la fecha de diagnóstico de VIH con respecto a las semanas de gestación de la paciente.	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	Sifilis. Verrugas genitales. Cervico vaginitis.
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	Se evaluará si la pareja era seropositiva para	Cualitativa nominal	Positivo/negativo

		específico Se evaluará si la pareja era seropositiva para VIH.	infección por VIH.		
Escolaridad	Variable clínica	Grado académico de la paciente.	Pregunta directa a la paciente notificado en el expediente clínico.	Cualitativa ordinal	Primaria, secundaria, preparatoria, profesional, post-grado
Complicaciones obstétricas	Variable dependiente	Si existieron complicaciones durante el embarazo.	Si existieron complicaciones durante el embarazo por revisión de expedientes.  Ruptura de membranas antes de parto.  Parto pretérmino.  Bajo peso al nacer.  Talla baja.	Cualitativa nominal dicotómica.	Si/No.
Ruptura de membranas antes de parto.	Variable dependiente	Ruptura de la membrana antes de la aparición de las contracciones uterinas.	De acuerdo a la estipulado en el expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Ruptura de membranas antes del parto prematura	Variable dependiente	se refiere a la ruptura de membranas antes del parto que sucede antes de las 37 semanas de gestación	De acuerdo a la estipulado en el expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Parto pre término.	Variable dependiente	Parto ocurrido, previo a la semana 37 de la gestación	Parto ocurrido, previo a la 37 semanas de gestación	Cualitativa nominal dicotómica.	Si/No
Genero del recién nacido	Variable independiente	El conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos	Revisión del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Masculino.  Femenino.

		en masculinos y femeninos			
Bajo peso al nacer.	Variable dependiente	Peso del recién nacido menor de 2500 g.	De acuerdo a la revisión del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica.	Si/No
Efectos adversos a ARV	Variable dependiente	Reacción nociva o no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis habitualmente utilizadas en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.	Revisión de expedientes.	cualitativa dicotómica.	Si/No.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- Es un estudio transversal por lo que se realizó estadística descriptiva de la población estudiada.
- Se realizó un recuento de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.
- Para las variables cuantitativa se calculó mediana de acuerdo a las prueba de Kolmogorov- Smirnov para las de distribución no normal.
- Para variables cualitativas se obtuvo razón de prevalencia, y se comparará el número de efectos adversos de acuerdo al esquema de TAR y el estatus de tratamiento de la paciente mediante prueba de X<sup>2</sup> y se evaluaron también los intervalos de confianza al 95% o prueba de Fisher según corresponda.
- Para la comparación de variables cuantitativas de acuerdo a distribución de datos se utilizó U de Mann – Whitney.

- Para la carga viral y CD4 y su relación con los efectos obstétricos y perinatales se utilizó T de student o U de Mann-Whitney.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.0

### 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 I, investigación sin riesgo, ya que solo se revisaran expedientes. 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.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

**Recursos físicos y materiales:** Humanos: Se contará con la participación del investigador principal y el becario en la realización del protocolo, 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 obtendrá 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 utilizara 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 requiere financiamiento externo, se utilizarán los recursos propios de la unidad y de la institución para la investigación.

**Factibilidad** El presente estudio es factible solo se necesita obtener datos generales del paciente y los recién nacidos, es un procedimiento sencillo y no se necesita contacto directo con el paciente. Así mismo no requiere de gran inversión financiera. El equipo de investigación tiene la experiencia clínica para la

interpretación de los datos así como para la realización del protocolo de investigación.

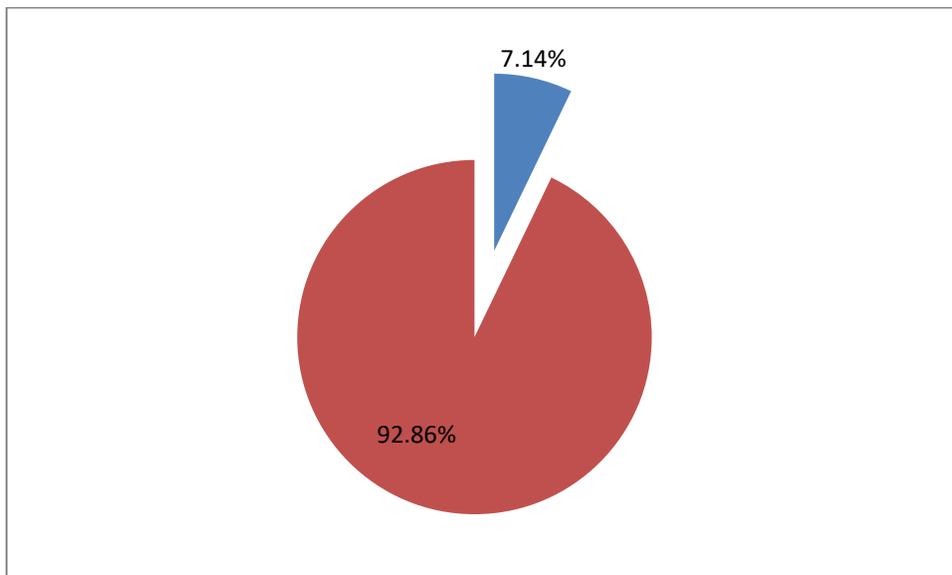
**FORMACIÓN DE RECURSOS.** Este trabajo de investigación servirá para que el Dr. Javier Tondopó Guerrero, obtenga su Diploma como Médico infectólogo por parte del IMSS, así como el Título como Médico Especialista en Medicina (Infectología) por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México

**DIFUSIÓN.** Los resultados de este estudio serán enviados para revisión y eventual publicación en revistas de infectología.

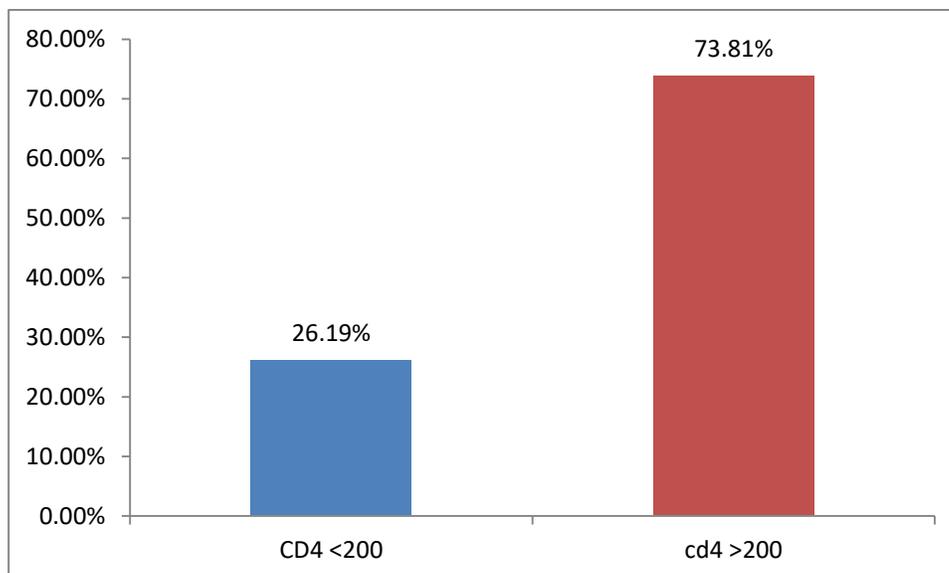
Cronograma

## **RESULTADOS**

Se trata de un estudio clínico, epidemiológico, transversal analítico. Se analizaron hasta el momento a 42 pacientes, de los cuales se realizó revisión de expediente de la madre y del recién nacido, teniendo una media de edad de moda de edad de 27 años. Al momento del embarazo solo tres pacientes (7.14%) tenían carga viral indetectable y 11 pacientes (26.19) tenían un conteo de linfocitos CD4 menor de 200 células/ul y al momento del parto solo 3 pacientes (7.14%) tenían menos de CD4 sin embargo 8 pacientes (19.04%) tenían carga viral detectable al momento del nacimiento.



**Grafica 1:** Muestra la frecuencia de pacientes con diagnóstico de VIH y carga viral durante el embarazo.



**Grafica 2:** Muestra la frecuencia de pacientes con conteo de CD 4 al momento del embarazo.

En cuanto al tratamiento antirretroviral 20 pacientes tratadas con LPV/r y 19 pacientes tratadas con raltegravir. La carga viral al final del embarazo no detectable en las pacientes tratadas con LPV/r fueron 13 casos (65%), en las tratadas con raltegravir fueron 18 casos (94.73%), el único caso con carga viral detectable en las pacientes tratadas con raltegravir tuvo 41 copias/ml.

Dentro de las características sociodemográficas, la mediana de edad fue 29 (19-37) años. Respecto a la ocupación eran empleadas 21 casos (53.8%), 6 pacientes (15.38%) realizaban labores del hogar.

La escolaridad de las pacientes fue secundaria 10 (25.54%), preparatoria 17 (43.59%) y licenciatura 12(30.77%)

La mediana de CD4 al diagnóstico fue 234 (78-770) cél/mcl y al final del embarazo 429 (113-847) cél/mcl.

La mediana de carga viral al diagnóstico fue 14, 916 (0-364499) cp/ml.

Las estadificación al diagnóstico de acuerdo a la clasificación de CDC fue estadio 1: 14 (36%) estadio 2: 20 (51%) y estadio 3: 5 (13%)

Las complicaciones del embarazo que se presentaron fue : parto pre término en 4 casos, todas en el grupo de pacientes tratadas con LPV/r. Ruptura de membranas en 1 caso. Se evaluaron otras infecciones de transmisión sexual, detectadas en 8 (20.51%) pacientes; 4 con verrugas genitales, 3 presentaron cervicovaginitis y 1 con molusco contagioso.

## **DISCUSIÓN.**

En nuestro estudio la mediana al diagnóstico fue de 29 años, lo cual coincide con el estudio IMPAACT donde el 80.5% fueron diagnosticadas de 20 - 34 años.

Respecto a la etapa clínica al diagnóstico, nuestro estudio mostró una etapa clínica más avanzada, comparado con el IMPAACT; nuestras pacientes el 13% fue diagnóstico en estadio C, contra 4.6%.

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. Los linfocitos T CD4 en nuestro estudio fue una mediana de 234 comparando con el estudio de Katz y cols fue de 435 cel/ml y de las mujeres naive 447 copias/ml

En análisis bivariado no se observó diferencia significativa entre la carga viral no detectable y los grupos de edad 18-30 años y el segundo grupo de 31 – 40 años. La escolaridad con la carga viral no detectable, siendo que para nivel de secundaria-preparatoria se encontró una razón de momios de prevalencia de 1.2 sin embargo sin significancia estadística.

El estudio PROMISE asocio a TDF/FTC con parto pre término relacionándolo con un 6%. En nuestro estudio el parto pre término fue en los pacientes con LPV/r, en un 10%.

Estadísticamente, nuestro estudio demostró que el utilizar LPV/r, aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas.

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, podría ser secundario a que las embarazadas presentan un estado de inmunosupresión per se.

Respecto a 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 durante el embarazo para el recién nacido, aún no se puede saber.

## **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.

Nuestro estudio, hasta el momento preliminar es el primero que se realiza en México acerca de comparar los diferentes tratamientos antirretrovirales en mujeres embarazadas y los desenlaces obstétricos y perinatales.

Respecto a complicaciones obstétricas éstas fueron mayores en el grupo de LPV/r, como son parto término y ruptura prematura de membranas

Aún queda mucho por hacer con respecto al VIH y a las mujeres que viven con VIH, ya 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%.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad / Fecha	Enero-marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agoto 2019	Septiembre 2019	Octubre 2019
Elaboración de protocolo	<b>ACTIVIDADES REALIZADAS</b>							
	R	R	R	R	R			
Registro de protocolo					R	R		
Recolección de datos	<b>ACTIVIDADES POR REALIZAR</b>							
						P		
Captura de datos						P	P	
Análisis estadístico							P	
Redacción de informe final y publicación de tesis							P	P

**R= Realizada, P= Por realizar**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Resultados obstétricos y perinatales en mujeres con terapia antirretroviral y sus productos atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**NOMBRE:**

**NSS:**

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
  - g) Otro: \_\_\_\_\_

5. CD4 Basal : \_\_\_\_\_

6. CD4 previo al parto : \_\_\_\_\_.

7. Complicaciones
  - a) Preclampsia- eclampsia
  - b) Diabetes gestacional
  - c) Anemia
  - d) Parto pretérmino.
  - e) Bajo peso al nacimiento peso: \_\_\_\_\_
  - f) Ruptura prematura de membranas.
  - g) Malformaciones fetales: cuales: \_\_\_\_\_
  - h) Otras \_\_\_\_\_

8. Diagnóstico temprano o diagnóstico tardío
  - a) Diagnóstico temprano menos a 28 semanas
  - b) Diagnóstico tardío mayor a 28 semanas

9. Otras infecciones de transmisión sexual
  - a) Sífilis
  - b) Chlamydia
  - c) Gonorrea
  - d) Herpes
  - e) otras

10. Control prenatal
  - a) Si
  - b) No

11. Estado serológico de la pareja para VIH
  - a) Seropositivo
  - b) Seronegativo

12. Escolaridad
  - a) Primaria
  - b) Secundaria
  - c) Preparatoria
  - d) Universidad
  - e) Posgrado

**13. Laboratorios generales:**

HB	
HTO	
GLUCOSA	
Cr	
ALT	
AST	
DHL	
Plaquetas	
Ac. Úrico	
GGT	

## 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. Fact sheet. A Joint Programme on HIV/AIDS. MDG 6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. UNAIDS [online], Disponible en [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20150714\\_FS\\_MDG6\\_Report\\_en.pdf](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. ONUSIDA. Datos de ONUSIDA 2017. [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/20170720\\_Data\\_book\\_2017\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf) (Consultado el 3 de abril de 2018).
6. Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance report, 2011; vol. 23. <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/index.html> (Accessed on February 01, 2013).
7. Ellerbrock TV .Epidemiology of women with AIDS in the United States, 1981 through 1990. A comparison with heterosexual men with AIDS. *JAMA*. 1991;265(22):2971
8. Melnick SL. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA*. 1994;272(24):1915.
9. Hirschhorn LR. HIV infection in women: Is it different.. *AIDS Reader*. 1995;5:99.
10. Cozzi Lepri A, Pezzotti P, Dorrucchi M, Phillips AN, Rezza G.HIV disease progression in 854 women and men infected through injecting drug use and heterosexual sex and followed for up to nine years from seroconversion. Italian Seroconversion Study. *BMJ*. 1994;309(6968):1537.
11. Nesheim SR, Wiener J, Fitz Harris LF, Lampe MA, Weidle PJ. Brief report: estimated incidence of perinatally acquired HIV infection in the United States, 1978–2013. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;76(5):461-464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28991886>.

12. Peters H, Francis K, Sconza R, et al. UK mother-to-child HIV transmission rates continue to decline: 2012–2014. *Clin Infect Dis*. 2017;64(4):527-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28174911>.
13. Nesheim S, Taylor A, Lampe MA, et al. A framework for elimination of perinatal transmission of HIV in the United States. *Pediatrics*. 2012;130(4):738-744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22945404>.
14. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH México: Censida/Secretaría de Salud, 2018 Novena edición, 2018 PRIMERA EDICIÓN ISBN 970-721-012-5. Available at: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/411867/Gu\\_aARV\\_2019\\_09Noviembre.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/411867/Gu_aARV_2019_09Noviembre.pdf)
15. Delicio, Adriane M et al. “Adverse effects in children exposed to maternal HIV and antiretroviral therapy during pregnancy in Brazil: a cohort study.” *Reproductive health* vol. 15,1 76. 10 May. 2018, doi:10.1186/s12978-018-0513-8
16. UNAIDS . FACT SHEET - WORLD AIDS DAY 2018. 2017 GLOBAL HIV STATISTICS. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
17. Kathryn Rough, Sc.D. Birth Outcomes for Pregnant Women with HIV Using Tenofovir–Emtricitabine. April 26, 2018. *N Engl J Med* 2018; 378:1593-1603. DOI: 10.1056/NEJMoa1701666
18. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, Octava edición. Copyright © 2016 Elsevier España, S.L.U.
19. UNAIDS. Guía de inicio rápido para Spectrum. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/QuickStartGuide\\_Spectrum\\_es.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/QuickStartGuide_Spectrum_es.pdf)
20. Stringer, Elizabeth M et al. “Pregnancy outcomes among HIV-infected women who conceived on antiretroviral therapy.” *PloS one* vol. 13,7 e0199555. 18 Jul. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0199555.
21. Chen JY, Ribaldo HJ, Souda S, et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis* 2012; 206:1695.
22. Ndirangu J, Newell ML, Bland RM, Thorne C. Maternal HIV infection associated with small-for-gestational age infants but not preterm births: evidence from rural South Africa. *Hum Reprod* 2012; 27:1846.
23. Briand N, Mandelbrot L, Le Chenadec J, et al. No relation between in-utero exposure to HAART and intrauterine growth retardation. *AIDS* 2009; 23:1235.

24. Tuomala RE, Shapiro DE, Mofenson LM, et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome. *N Engl J Med* 2002; 346:1863.
25. McDonald CR, Conroy AL, Gamble JL, et al. Estradiol Levels Are Altered in Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Women Randomized to Efavirenz-Versus Lopinavir/Ritonavir-Based Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2018; 66:428.
26. Balogun KA, Guzman Lenis MS, Papp E, et al. Elevated Levels of Estradiol in Human Immunodeficiency Virus-Infected Pregnant Women on Protease Inhibitor-Based Regimens. *Clin Infect Dis* 2018; 66:420.
27. Papp E, Mohammadi H, Loutfy MR, et al. HIV protease inhibitor use during pregnancy is associated with decreased progesterone levels, suggesting a potential mechanism contributing to fetal growth restriction. *J Infect Dis* 2015; 211:10.
28. Kourtis AP, Schmid CH, Jamieson DJ, Lau J. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a meta-analysis. *AIDS* 2007; 21:607.
29. Powis KM, Kitch D, Ogwu A, et al. Increased risk of preterm delivery among HIV-infected women randomized to protease versus nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HAART during pregnancy. *J Infect Dis* 2011; 204:506.
30. Patel K, Shapiro DE, Brogly SB, et al. Prenatal protease inhibitor use and risk of preterm birth among HIV-infected women initiating antiretroviral drugs during pregnancy. *J Infect Dis* 2010; 201:1035.
31. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, et al. Comparative Safety of Antiretroviral Treatment Regimens in Pregnancy. *JAMA Pediatr* 2017; 171:e172222.
32. Registry Coordinating Center. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2018. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2018. [www.APRRegistry.com](http://www.APRRegistry.com) (Accessed on January 02, 2018).